РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Йена и Джаффе

ФИЗИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Восьмое издание



ДЖЕРОМ Ф. ШТРАУС III, MD, PHD,
профессор акушерства и гинекологии,
Университет Содружества Виргинии,
Ричмонд, Виргиния

РОБЕРТ Л. БАРБЬЕРИ, MD,
фонд Кэйт Мэйси Лэдд,
профессор акушерства, гинекологии
и репродуктивной биологии,
Гарвардская медицинская школа;
заведующий отделением акушерства и гинекологии,
Brigham and Women's Hospital,
Бостон, Массачусетс

АНТОНИО Р. ГАРДЖУЛО, MD,
главный врач Центра роботизированной хирургии
Brigham and Women's Health Care;
старший преподаватель акушерства, гинекологии
и репродуктивной биологии
Гарвардской медицинской школы,
Бостон, Массачусетс

МИА

Москва
2022

Yen & Jaffe's

REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY

PHYSIOLOGY, PATHOPHYSIOLOGY, AND CLINICAL MANAGEMENT

EIGHTH EDITION



JEROME F. STRAUSS III, MD, PHD
Professor of Obstetrics and Gynecology
Virginia Commonwealth University
Richmond, Virginia

ROBERT L. BARBIERI, MD
Kate Macy Ladd Professor
Obstetrics, Gynecology, and
Reproductive Biology
Harvard Medical School;
Chair, Department of Obstetrics and Gynecology
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Video Editor
Antonio R. Gargiulo, MD
Medical Director
Center for Robotic Surgery
Brigham and Women's Health Care;
Assistant Professor of Obstetrics,
Gynecology, and Reproductive Biology
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

ELSEVIER

World peace!

РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Йена и Джаффе

World peace!

УДК 616.43:[616.69+618.1]
ББК 54.15:56.9:57.12
Р41

Перевод с английского под редакцией *Е.Н. Андреевой*

Е.Н. Андреева, д.м.н., профессор, директор Института репродуктивной медицины, заведующая отделением эндокринной гинекологии, профессор кафедры эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ.

Научный консультант

Э.В. Комличенко, д.м.н., заместитель главного врача по онкологии, профессор кафедры организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ.

Научные редакторы

Е.Л. Яроцкая, д.м.н., доцент, заведующая отделом международного сотрудничества ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова».

И.Е. Говоров, PhD, к.м.н., заведующий НИЛ оперативной гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ.

Перевод с английского языка

И.Е. Говоров, PhD, к.м.н., заведующий НИЛ оперативной гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ (главы 25–29).

А.Н. Анваер, врач, переводчик научной медицинской литературы (главы 1–15).

Е.Г. Демьяновская, доцент кафедры неврологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (главы 16–24, 34, 35).

Г.О. Долгушин, специалист отдела международного сотрудничества ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ (главы 30, 32).

А.К. Чижова, переводчик отдела международного сотрудничества ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ (главы 31, 33).

Н.А. Воронина, переводчик отдела международного сотрудничества ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ (глава 36).

Р41 **Репродуктивная эндокринология Йена и Джаффе.** Физиология, патофизиология, клиника, диагностика и лечение / Джером Ф. Штраус III, Роберт Л. Барбьери, Антонио Р. Гарджуло. — 8-е изд. — Москва : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2022. — 1200 + XVI с. : ил.

ISBN 978-5-9986-0491-1

Всемирно известное издание «Репродуктивная эндокринология Йена и Джаффе» наиболее глубоко освещает новейшую информацию по диагностике и лечению полного спектра женских и мужских репродуктивных расстройств. Книга, отмечая свое сорокалетие, вышла в свет за рубежом восьмой раз и знакомит читателей с уникальными методиками и последними разработками мировых экспертов. Она является универсальным руководством по всем репродуктивным проблемам: нарушения фертильности, бесплодие, привычное невынашивание беременности, сложности полового развития, миомы, эндометриоз, женские и мужские репродуктивные расстройства, связанные со старением, вспомогательные репродуктивные технологии, включая стимуляцию яичников и индукцию овуляции, а также транссексуальное гормональное лечение.

В основе этого труда как достижения фундаментальной науки, так и клиническая практика. Он охватывает молекулярное, клеточное и генетическое направления и показывает их актуальность в патофизиологии, диагностике и терапии. Затронуты такие ключевые темы, как роль генетики, факторы окружающей среды в репродуктивной эндокринологии и последние достижения в проведении хирургических процедур. Книга снабжена полноцветными иллюстрациями высокого качества с изображениями основных анатомических структур, эндокринных процессов, функций и дисфункций клеток.

Для репродуктологов, эндокринологов, акушеров-гинекологов, андрологов, а также врачей смежных специальностей.

УДК 616.43:[616.69+618.1]
ББК 54.15:56.9:57.12

Теория и практический опыт в области репродуктивной эндокринологии постоянно меняются. Новые исследования расширяют знания; изменения в методах исследования, профессиональной практике или лечении становятся неотъемлемой частью практики. Врачи и исследователи всегда должны полагаться на собственный опыт при оценке и использовании любой информации, данной в этом издании. Необходимо помнить, что в первую очередь следует руководствоваться принципами собственной безопасности и безопасности пациентов. В отношении любого препарата или фармацевтического продукта читателям рекомендуется проверять самую последнюю информацию, предоставленную в описаниях процедур или препарата (от производителя), его рекомендуемую дозу или формулу, способ и длительность применения, а также противопоказания. Это ответственность практикующего врача, полагающегося на собственный опыт для постановки диагноза, определения дозировки и лучшего лечения для каждого отдельного пациента и учитывающего все соответствующие меры предосторожности. По закону ни издатель, ни авторы, ни редакторы книги или лица, внесшие вклад в ее создание, не несут ответственность как за качество продукции, так и за любые травмы и/или ущерб, причиненные людям или имуществу при использовании любых методов, продуктов или указаний, описанных в данном издании.

ISBN 978-5-9986-0491-1 (рус.)
ISBN 978-0-323-47912-7 (англ.)

This edition of **Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology, 8th ed., by Jerome F. Strauss, Robert L. Barbieri and Antonio R. Gargiulo** is published by arrangement with Elsevier Inc.

Данное издание **Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology, 8th ed., by Jerome F. Strauss, Robert L. Barbieri and Antonio R. Gargiulo** опубликовано по соглашению с Elsevier Inc.

© Перевод, оформление. ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2022

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

WorldPeace!

Авторы

LAUREN ATAMAN, BA, MA
Administrative Director, Oncofertility Consortium
Northwestern University
Chicago, Illinois

RICHARD J. AUCHUS, MD, PHD
Professor
Division of Metabolism, Endocrinology, and Diabetes Departments of Internal Medicine and Pharmacology University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

PHIL VU BACH, MD
Fellow, Male Reproductive Medicine and Microsurgery
Instructor in Urology
Weill Cornell Medicine
New York, New York

ROBERT L. BARBIERI, MD
Kate Macy Ladd Professor
Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology
Harvard Medical School; Chair, Department of Obstetrics and Gynecology, Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

KURT BARNHART, MD, MSCE
The William Shippen, Jr., Professor of Obstetrics and Gynecology
Director, Women's Health Clinical Research Center
Assistant Dean for Clinical Research Operations
Department of Obstetrics and Gynecology and Epidemiology
Perelman School of Medicine
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

MISTY BLANCHETTE PORTER, MD
Associate Professor
Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences
Division of Reproductive Medicine and Infertility
Larner College of Medicine at The University of Vermont
Burlington, Vermont

ROBERT E. BRANNIGAN, MD
Professor of Urology
Northwestern University, Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

MYLES BROWN, MD
Director, Center for Functional Cancer Epigenetics
Dana–Farber Cancer Institute; Professor
Department of Medicine
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

SERDAR E. BULUN, MD
Professor and Chair
Obstetrics and Gynecology
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

ENRICO CARMINA, MD
Professor
Reproductive Endocrinology Uni,t Department of Health Sciences and Mother and Child Care, University of Palermo Medical School
Palermo, Italy

ЛОРЕН АТАМАН, BA, MA
административный директор консорциума по онкофертильности
Северо-Западного университета,
Чикаго, Иллинойс

РИЧАРД ДЖ. ОЧЕС, MD, PHD
профессор кафедры обмена веществ, эндокринологии и диабета факультета внутренних болезней и фармакологии
Мичиганского университета,
Энн-Арбор, Мичиган

ФИЛ ВУ БАХ
член совета Центра мужской репродуктивной медицины и микрохирургии, преподаватель урологии Медицинского колледжа Вейля при Корнеллском университете,
Нью-Йорк, Нью-Йорк

РОБЕРТ Л. БАРБЬЕРИ, MD
фонд Кэйт Мэйси Лэдд, профессор акушерства, гинекологии и репродуктивной биологии Гарвардской медицинской школы, заведующий отделением акушерства и гинекологии, Brigham and Women's Hospital,
Бостон, Массачусетс

КУРТ БАРНХАРТ, MD, MSCE
младший профессор акушерства и гинекологии Медицинской школы Уильяма Шиппена, директор Клинического научного центра женского здоровья, заместитель декана по клиническим исследованиям факультета акушерства, гинекологии и эпидемиологии Медицинской школы Перельмана Пенсильванского университета,
Филадельфия, Пенсильвания

МИСТИ БЛАНШЕТТ ПОРТЕР, MD
адъюнкт-профессор факультета акушерства, гинекологии и репродуктивных наук кафедры репродуктивной медицины и изучения проблем бесплодия Медицинского колледжа Роберта Ларнера при Университете Вермонта,
Берлингтон, Вермонт

РОБЕРТ И. БРЭННИГАН, MD
профессор урологии Медицинской школы Файнберга Северо-Западного университета,
Чикаго, Иллинойс

МАЙЛЗ БРАУН, MD
директор Центра функциональной эпигенетики раковых заболеваний Онкологического института Даны–Фарбера, профессор медицинского факультета Гарвардской медицинской школы,
Бостон, Массачусетс

СЕРДАР Е. БУЛУН, MD
профессор и заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Медицинской школы Файнберга Северо-Западного университета,
Чикаго, Иллинойс

ЭНРИКО КАРМИНА, MD
профессор отделения репродуктивной эндокринологии Научного центра здоровья и послеродового ухода за матерью и ребенком Медицинской школы Университета Палермо,
Палермо, Италия

World peace!

DOUGLAS T. CARRELL, MD
Professor Surgery, Obstetrics and Gynecology, and Human Genetics
University of Utah School of Medicine
Salt Lake City, Utah

LAURA CATO, PHD
Instructor in Medicine
Dana–Farber Cancer Institute, Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

ALICE Y. CHANG, MD, MSC
Assistant Professor
Division of Endocrinology, Metabolism, Diabetes, and Nutrition
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

R. JEFFREY CHANG, MD
Department of Reproductive Medicine
University of California, San Diego
La Jolla, California

JOHN A. CIDLOWSKI, PHD
Principal Investigator and Chief
National Institute of Environmental Health Sciences, NIH
Laboratory of Signal Transduction
Research Triangle Park, North Carolina

EMMANUÈLE C. DÉLOT, PHD
Professor
Human Genetics and Pediatrics University of California, Los Angeles
Los Angeles, California

JAMES A. DIAS, PHD
Vice President for Research
Professor of Biomedical Science University at Albany
School of Public Health, State University of New York
Albany, New York

DANIEL A. DUMESIC, MD
Professor
Department of Obstetrics and Gynecology University of California, Los Angeles
Los Angeles, California

FRANCESCA E. DUNCAN, PHD
Research Associate Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Northwestern University, Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

ANDREA G. EDLOW, MD, MSC
Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology
Tufts University School of Medicine
Boston, Massachusetts

MAXWELL EDMONDS, BS, BA
MD/PhD Candidate, Northwestern University
Chicago, Illinois

WILLIAM S. EVANS, MD
Professor
Departments of Medicine and Obstetrics and Gynecology
University of Virginia School of Medicine
Charlottesville, Virginia

BART C.J.M. FAUSER, MD, PHD
Professor of Reproductive Medicine
University Utrecht; Past Chair, Division of Woman and Baby
University Medical Center Utrecht
Utrecht, The Netherlands

ДУГЛАС Т. КАРРЕЛЛ, MD
профессор хирургии, акушерства, гинекологи и генетики
Медицинской школы Университета Юты,
Солт-Лейк-Сити, Юта

ЛОРА КЭТО, PHD
преподаватель медицины в Онкологическом институте
Даны–Фарбера Гарвардской медицинской школы,
Бостон, Массачусетс

ЭЛИС И. ЧАН, MD, MSC
старший преподаватель факультета эндокринологии, обмена
веществ, диабета и питания Клиники Мэйо,
Рочестер, Миннесота

Р. ДЖЕФФРИ ЧАН, MD
кафедра репродуктиной медицины Калифорнийского
университета в Сан-Диего,
Ла-Холья, Калифорния

ДЖОН А. СИДЛОВСКИ, PHD
ведущий исследователь и директор Национального института
по изучению санитарного состояния окружающей среды (NIH),
лаборатория сигнальной трансдукции,
Парк исследовательского треугольника, Северная Каролина

ЭММАНУЭЛЬ С. ДЭЛО, PHD
профессор генетики человека и педиатрии Калифорнийского
университета в Лос-Анджелесе,
Лос-Анджелес, Калифорния

ДЖЕЙМС А. ДИАС, PHD
вице-президент по исследованиям, профессор биологии
и медицины Высшей школы здравоохранения Университета штата
Нью-Йорк в Олбани,
Олбани, Нью-Йорк

ДЭНИЕЛ А. ДЬЮМЕСИК, MD
профессор кафедры акушерства и гинекологии Калифорнийского
университета в Лос-Анджелесе,
Лос-Анджелес, Калифорния

ФРАНЧЕСКА Э. ДУНКАН, PHD
научный сотрудник, доцент кафедры акушерства и гинекологии
Медицинской школы Файнберга Северо-Западного университета,
Чикаго, Иллинойс

АНДРЕА ДЖ. ЭДЛОУ, MD, MSC
старший преподаватель акушерства и гинекологии медицинского
факультета Университета Тафтса,
Бостон, Массачусетс

МАКСВЕЛЛ ЭДМОНДС, BS, BA
доктор наук Северо-Западного университета,
Чикаго, Иллинойс

УИЛЬЯМ С. ЭВАНС, MD
профессор кафедры медицины, акушерства и гинекологии
Медицинской школы Виргинского университета,
Шарлоттсвилл, Виргиния

БАРТ С. ДЖ. М. ФАУЗЕР, MD, PHD
профессор репродуктивной медицины Утрехтского университета,
бывший декан факультета материнства и детства Утрехтского
университета,
Утрехт, Нидерланды

World Peace!

EVE FEINBERG, MD
Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology (Reproductive Endo and Infertility)
Northwestern University, Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

GARRETT A. FITZGERALD, MD
Chair, Systems Pharmacology and Translational Therapeutics
Director, Institute for Translational Medicine and Therapeutics
Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

ELIZABETH S. GINSBURG, MD
Professor
Obstetrics and Gynecology Harvard Medical School
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

LINDA C. GIUDICE, MD, PHD
Distinguished Professor
Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences
The Robert B. Jaffe, MD, Endowed Professor in the Reproductive Sciences, University of California, San Francisco
San Francisco, California

STEVEN GOLDSTEIN, MD
Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
New York University School of Medicine
New York, New York

JANET E. HALL, MD
Clinical Director and Senior Investigator
National Institute of Environmental Health Sciences
Research Triangle Park, North Carolina

RINATH JESELSOHN, MD
Instructor in Medicine
Dana–Farber Cancer Institute, Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

DANIEL J. KASER, MD
Assistant Professor
Obstetrics and Gynecology, Thomas Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania;
Reproductive Medicine Associates of New Jersey
Basking Ridge, New Jersey

ZARAQ KHAN, MBBS
Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology
Divisions of Reproductive Endocrinology and Infertility and Minimally Invasive Gynecologic Surgery, Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

ANNE KLIBANSKI, MD
Chief, Neuroendocrine Unit
Massachusetts General Hospital;
Laurie Carrol Guthart Professor
Department of Medicine Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

LAXMI A. KONDAPALLI, MD, MSCE
Assistant Professor, University of Colorado
Aurora, Colorado

WILLIAM HANNA KUTTEH, MD, PHD
Clinical Professor
Vanderbilt University School of Medicine, Obstetrics and Gynecology
Division of Reproductive Endocrinology and Infertility
Nashville, Tennessee; Consulting Gynecologist, Director of Fertility Preservation, St. Jude Children's Research Hospital; Director of Recurrent Pregnancy Loss Center, Fertility Associates of Memphis
Memphis, Tennessee

ЕВА ФАЙНБЕРГ, MD
старший преподаватель репродуктивной эндокринологии и проблем бесплодия Медицинской школы Файнберга Северо-Западного университета,
Чикаго, Иллинойс

ГАРРЕТ А. ФИЦДЖЕРАЛЬД MD
заведующий кафедрой системной фармакологии и трансляционной терапии, директор Института трансляционной медицины и терапии Медицинской школы Перельмана Пенсильванского университета,
Филадельфия, Пенсильвания

ЭЛИЗАБЕТ С. ГИНЗБУРГ, MD
профессор акушерства и гинекологии Гарвардской медицинской школы Brigham and Women' s Hospital,
Бостон, Массачусетс

ЛИНДА С. ДЖУДИЧЕ, MD, PHD
заслуженный профессор факультета акушерства, гинекологии и репродуктивных наук, профессор репродуктивных наук фонда Роберта М. Джаффе Калифорнийского университета в Сан-Франциско,
Сан-Франциско, Калифорния

СТИВЕН ГОЛЬДШТЕЙН, MD
профессор факультета акушерства и гинекологии Медицинской школы Нью-Йоркского университета,
Нью-Йорк, Нью-Йорк

ДЖЭНЕТ Э. ХОЛЛ, MD
руководитель клинической программы и старший исследователь Национального института по изучению санитарного состояния окружающей среды,
Парк исследовательского треугольника, Северная Каролина

РИНАТ ЙЕЗЕЛЬСОН, MD
преподаватель медицины в Онкологическом институте Даны–Фарбера Гарвардской медицинской школы,
Бостон, Массачусетс

ДЭНИЕЛ ДЖ. КАЙЗЕР, MD
старший преподаватель акушерства и гинекологии Университета Томаса Джефферсона,
Филадельфия, Пенсильвания;
Ассоциация репродуктивной медицины в штате Нью-Джерси,
Баскинг-Ридж, Нью-Джерси

ЗАРАК ХАН, MBBS
старший преподаватель акушерства и гинекологии отделения репродуктивной эндокринологии и проблем бесплодия и малоинвазивной хирургии в гинекологии Клиники Мэйо
Рочестер, Миннесота

АННЕ КЛИБАНСКИ, MD
заведующая отделением нейроэндокринологии в Массачусетской больнице;
профессор медицины медицинского факультета Гарвардской медицинской школы,
Бостон, Массачусетс

ЛАКШМИ А. КОНДАПАЛЛИ, MD, MSCE
старший преподаватель Колорадского университета,
Аврора, Колорадо

УИЛЬЯМ ХАННА КУТТЭ, MD, PHD
клинический профессор кафедры репродуктивной эндокринологии и проблем бесплодия медицинского факультета Университета Вандербильта,
Нашвилл, Теннесси;
консультирующий гинеколог, директор Центра невынашивания беременности Ассоциации фертильности Мемфиса
Мемфис, Теннесси

World peace!

BRUCE A. LESSEY, MD
Division of Reproductive Endocrinology and Infertility
Department of Obstetrics and Gynecology
University of South Carolina School of Medicine–Greenville
Greenville, South Carolina

БРЮС А. ЛЕССИ, MD
кафедра репродуктивной эндокринологии и проблем бесплодия факультета акушерства и гинекологии Медицинской школы Университета Южной Каролины в Гринвилле,
Гринвилл, Южная Каролина

PETER Y. LIU, MBBS (HONS I), PHD, FRACP
Professor of Medicine in Residence
David Geffen School of Medicine at University of California, Los Angeles;
Division of Endocrinology
Department of Medicine, Harbor–University of California, Los Angeles
Medical Center and Los Angeles Biomedical Research Institute
Los Angeles, California

ПИТЕР ЛЮ, MBBS (HONS I), PHD, FRACP
приглашенный профессор медицины медицинского факультета Дэвида Геффена Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе;
кафедра эндокринологии медицинского факультета Медицинского центра Харбор Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе и Института биомедицинских исследований,
Лос-Анджелес, Калифорния

ROGERIO A. LOBO, MD
Professor of Obstetrics and Gynecology
Columbia University College of Physicians and Surgeons
New York, New York

РОДЖЕРИО А. ЛОБО, MD
профессор акушерства и гинекологии Колледжа врачей и хирургов Колумбийского университета,
Нью-Йорк, Нью-Йорк

PHILIP MARSH, TS
Supervisor, Embryologist
University of California, San Francisco
San Francisco, California

ФИЛИП МАРШ, TS
куратор, эмбриолог Калифорнийского университета в Сан-Франциско,
Сан-Франциско, Калифорния

JOHN C. MARSHALL, MD, PHD
Andrew D. Hart Professor of Medicine
Director, Center for Research in Reproduction, University of Virginia
Charlottesville, Virginia

ДЖОН С. МАРШАЛЛ, MD, PHD
профессор медицины, директор Центра репродуктивных исследований Виргинского университета,
Шарлоттсвилл, Виргиния

MARTIN M. MATZUK, MD, PHD
Stuart A. Wallace Chair and Professor
Baylor College of Medicine, Departments of Pathology and Immunology
Houston, Texas

МАРТИН М. МАЦУК, MD, PHD
профессор, заведующий кафедрой Медицинского колледжа Бэйлора факультетов патологии и иммунологии,
Хьюстон, Техас

CHRISTOPHER R. MCCARTNEY, MD
University of Virginia Health System
Center for Research in Reproduction
Charlottesville, Virginia

КРИСТОФЕР Р. МАККАРТНИ, MD
система здравоохранения Виргиниского университета, Центр репродуктивных исследований,
Шарлоттсвилл, Виргиния

SAM MESIANO, PHD
Professor
Department of Reproductive Biology, Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio

СЭМ МЕСИАНО, PHD
профессор кафедры репродуктивной биологии Кейсовского университета Западного резервного района,
Кливленд, Огайо

PREMA NARAYAN, PHD
Department of Physiology
School of Medicine, Southern Illinois University
Carbondale, Illinois

ПРЕМА НАРАЙАН, PHD
кафедра физиологии медицинского факультета Университета Южного Иллинойса,
Карбондейл, Иллинойс

RALF NASS, MD
Assistant Professor, Department of Endocrinology and Metabolism
University of Virginia School of Medicine
Charlottesville, Virginia

РАЛЬФ НАСС, MD
старший преподаватель кафедры эндокринологии и обмена веществ медицинского факультета Виргинского университета,
Шарлоттсвилл, Виргиния

ERROL R. NORWITZ, MD, PHD
Louis E. Phaneuf Professor of Obstetrics and Gynecology
Chairman, Department of Obstetrics and Gynecology
Tufts University School of Medicine
Boston, Massachusetts

ЭРРОЛ Р. НОРВИЦ, MD, PHD
профессор акушерства и гинекологии, декан факультета акушерства и гинекологии медицинского факультета Университета Тафтса,
Бостон, Массачусетс

GIOVANNA OLIVERA, TS
Senior Embryologist
University of California, San Francisco
San Francisco, California

ДЖОВАННА ОЛИВЕРА, TS
старший научный сотрудник-эмбриолог Калифорнийского университета в Сан-Франциско,
Сан-Франциско, Калифорния

STEPHANIE A. PANGAS, PHD
Assistant Professor
Departments of Pathology and Immunology and Molecular and Cellular Biology, Baylor College of Medicine
Houston, Texas

СТЕФАНИ А. ПАНГАС, PHD
старший преподаватель на кафедрах патологии и иммунологии и молекулярной и клеточной биологии Медицинского колледжа Бэйлора,
Хьюстон, Техас

World peace!

ALEX J. POLOTSKY, MD, MS
Associate Professor of Obstetrics and Gynecology
University of Colorado
Aurora, Colorado

MOLLY QUINN, MD
Third Year Clinical Fellow REI
University of California, San Francisco
San Francisco, California

CATHERINE RACOWSKY, PHD
Obstetrics and Gynecology
Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

SALUSTIANO RIBEIRO
Embryologist
University of California, San Francisco
San Francisco, California

JESSICA RIEDER, MD, MS
Associate Clinical Professor of Pediatrics
Department of Pediatrics (Adolescent Medicine)
Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University;
Associate Clinical Professor of Pediatrics
Children's Hospital at Montefiore
Division of Adolescent Medicine
Department of Pediatrics
Bronx, New York

ARMANDA RODRIGUEZ, BS
Departments of Pathology and Immunology and Molecular and Cellular Biology
Baylor College of Medicine
Houston, Texas

MITCHELL ROSEN, MD, HCLD
Associate Professor
Director, Fertility Preservation Program, Director, Reproductive Laboratories, University of California, San Francisco
San Francisco, California

ANDREW RUNGE, TS
Senior Embryologist
University of California, San Francisco
San Francisco, California

JOSHUA D. SAFER, MD
Medical Director, Center for Transgender Medicine and Surgery;
Program Director, Endocrinology Fellowship Training
Boston Medical Center;
Associate Professor of Medicine and Molecular Medicine
Boston University School of Medicine
Boston, Massachusetts

NANETTE SANTORO, MD
Professor and E. Stewart Taylor Chair of Obstetrics and Gynecology
University of Colorado
Aurora, Colorado

PETER N. SCHLEGEL, MD
James J. Colt Professor and Chair of Urology
Weill Cornell Medicine
New York, New York

COURTNEY A. SCHREIBER, MD, MPH
Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Program Director, Fellowship in Family Planning
Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

АЛЕКС ДЖ. ПОЛОЦКИЙ, MD, MS
доцент кафедры акушерства и гинекологии Колорадского университета,
Аврора, Колорадо

МОЛЛИ КУИНН, MD
аспирант третьего курса кафедры репродуктивной эндокринологии и проблем бесплодия Калифорнийского университета в Сан-Франциско,
Сан-Франциско, Калифорния

КЭТРИН РАКОВСКИ, PHD
отделение акушерства и гинекологии Brigham and Women's Hospital Гарвардской медицинской школы,
Бостон, Массачусетс

САЛУСТИАНО РИБЕЙРО
эмбриолог, Калифорнийский университет в Сан-Франциско,
Сан-Франциско, Калифорния

ДЖЕССИКА РИДЕР, MD, MS
клинический адъюнкт-профессор педиатрии факультета педиатрии (болезни подросткового и юношеского возраста) Медицинского колледжа имени Альберта Эйнштейна, Йешива-университет;
клинический адъюнкт-профессор педиатрии факультета педиатрии кафедры болезней подросткового и юношеского возраста,
Детская больница Монтефиоре,
Бронкс, Нью-Йорк

АРМАНДА РОДРИГЕЗ, BS
кафедры патологии и иммунологии, молекулярной и клеточной биологии Медицинского колледжа Бэйлора,
Хьюстон, Техас

МИТЧЕЛЛ РОУЗЕН, MD, HCLD
адъюнкт-профессор, руководитель программы сохранения фертильности, директор лабораторий по репродуктивным исследованиям Калифорнийского университета в Сан-Франциско,
Сан-Франциско, Калифорния

ЭНДРЮ РАНДЖ, TS
старший научный сотрудник-эмбриолог, Калифорнийский университет в Сан-Франциско,
Сан-Франциско, Калифорния

ДЖОШУА Д. СЭЙФЕР, MD
главный врач Центра по трансгендерной медицине и оперативным вмешательствам по изменению пола, руководитель программы по эндокринологии в аспирантуре Бостонского медицинского центра; адъюнкт-профессор медицины и молекулярной медицины медицинского факультета Бостонского университета,
Бостон, Массачусетс

НАНЕТТ САНТОРО, MD
профессор и заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Колорадского университета,
Аврора, Колорадо

ПИТЕР Н. ШЛЕГЕЛЬ, MD
профессор, декан факультета урологии Медицинского колледжа Вейля при Корнеллском университете,
Нью-Йорк, Нью-Йорк

КОРТНИ А. ШРАЙБЕР, MD, MPH
доцент кафедры акушерства и гинекологии, руководитель аспирантской программы по планированию семьи в Медицинской школе Перельмана Пенсильванского университета,
Филадельфия, Пенсильвания

World peace!

DANNY JOSEPH SCHUST, MD
David G. Hall Professor of Obstetrics and Gynecology
Obstetrics, Gynecology, and Women's Health
Division of Reproductive Endocrinology and Infertility
University of Missouri School of Medicine
Columbia, Missouri

RHODEL SIMBULAN
Embryologist
University of California, San Francisco
San Francisco, California

PETER J. SNYDER, MD
Professor of Medicine
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

FRANK Z. STANCZYK, PHD
Professor of Research, Obstetrics, and Gynecology
and Preventive Medicine
Keck School of Medicine of University of Southern California
Los Angeles, California

ALEKSANDAR K. STANIC, MD, PHD
Assistant Professor
Division of Reproductive Sciences, Department of Obstetrics
and Gynecology, University of Wisconsin–Madison
Madison, Wisconsin

ELIZABETH A. STEWART, MD
Professor of Obstetrics and Gynecology
Chair, Division of Reproductive Endocrinology
Mayo School of Medicine, Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

JEROME F. STRAUSS III, MD, PHD
Professor of Obstetrics and Gynecology
Virginia Commonwealth University
Richmond, Virginia

PATRICE SUTTON, MPH
Research Scientist
Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences
University of California, San Francisco
San Francisco, California

A. KEMAL TOPALOGLU, MD
Associate Professor
University of Mississippi Medical Center
Batson Children's Hospital and Department of Neurobiology and Anatomical Sciences, Jackson, Mississippi;
Professor, Cukurova University, Faculty of Medicine
Division of Pediatric Endocrinology
Adana, Turkey

NICHOLAS A. TRITOS, MD
Staff Neuroendocrinologist
Massachusetts General Hospital, Neuroendocrine Unit;
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

ALFREDO ULLOA-AGUIRRE, MD, DSC
Red de Apoyo a la Investigación (RAI)
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Mexico City, Mexico

JOHANNES D. VELDHUIS, MD
Department of Medicine and Physiology
Endocrine Research Unit and Biophysics Section
Mayo Clinic, Mayo School of Graduate Medical Education
Rochester, Minnesota

ДЭННИ ДЖОЗЕФ ШУСТ, MD
профессор акушерства и гинекологии факультета акушерства, гинекологии и женского здоровья кафедры репродуктивной эндокринологии и проблем бесплодия Медицинской школы Миссурийского университета,
Колумбия, Миссури

РОДЕЛЬ СИМБУЛАН
эмбриолог, Калифорнийский университет в Сан-Франциско,
Сан-Франциско, Калифорния

ПИТЕР ДЖ. СНАЙДЕР, MD
профессор медицины, Пенсильванский университет,
Филадельфия, Пенсильвания

ФРЭНК З. СТАНЧИК, PHD
научный сотрудник, профессор акушерства и гинекологии и профилактической медицины Медицинской школы Кека Университета Южной Калифорнии,
Лос-Анджелес, Калифорния

АЛЕКСАНДАР К. СТАНИЧ, MD, PHD
доцент кафедры репродуктивных наук факультета акушерства и гинекологии Висконсинского университета в Мэдисоне,
Мэдисон, Висконсин

ЭЛИЗАБЕТ А. СТЮАРТ, MD
профессор акушерства и гинекологии, заведующая кафедрой репродуктивной эндокринологии Медицинской школы Мэйо,
Клиника Мэйо,
Рочестер, Миннесота

ДЖЕРОМ Ф. ШТРАУС III, MD, PHD
профессор акушерства и гинекологии, Университет Содружества Виргинии,
Ричмонд, Виргиния

ПАТРИС САТТОН, MPH
научный сотрудник факультета акушерства, гинекологии и репродуктивных наук Калифорнийского университета в Сан-Франциско,
Сан-Франциско, Калифорния

А. КЕМАЛЬ ТОПАЛОГЛУ, MD
адъюнкт-профессор факультета нейробиологии и анатомических наук медицинского центра Миссисипского университета, Batson Children's Hospital,
Джексон, Миссисипи;
профессор кафедры детской эндокринологии медицинского факультета Университета Чукурова,
Адана, Турция

НИКОЛАС А. ТРИТОС, MD
штатный нейроэндокринолог отделения нейроэндокринологии Массачусетской больницы общего профиля;
адъюнкт-профессор медицины Гарвардской медицинской школы,
Бостон, Массачусетс

АЛЬФРЕДО УЛЛОА-АГУЭРРЕ, MD, DSC
сеть поддержки исследований (RAI), Национальный автономный университет Мексики, Национальный институт медицинских наук и питания Сальвадора Зубирана,
Мехико, Мексика

ЙОХАННЕС Д. ВЕЛДУИС, MD
факультет медицины и физиологии, отдел эндокринных исследований и секция биофизики Клиники Мэйо,
аспирантура Медицинской школы Мэйо,
Рочестер, Миннесота

World peace!

ERIC VILAIN, MD, PHD
A. James Clark Distinguished Professor of Molecular Genetics
Director, Center for Genetic Medicine Research
Children's Research Institute, Children's National Medical Center;
Professor and Chair, Department of Genomics and Precision Medicine
George Washington University
Washington, DC

ЭРИК ВИЛЭЙН, MD, PHD
заслуженный профессор молекулярной генетики, директор Центра генетических исследований при исследовательском институте детских болезней, Национальный детский медицинский центр;
профессор и заведующий кафедрой геномики и точной медицины Университета Джорджа Вашингтона,
Вашингтон, округ Колумбия

REBECCA WEBB, BA
Medical Student
Boston University School of Medicine
Boston, Massachusetts

РЕБЕККА УЭББ, BA
студент-медик медицинского факультета Бостонского университета,
Бостон, Массачусетс

SHANNON WHIRLEDGE, PHD, MHS
Assistant Professor
Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

ШЕННОН УИРЛЕДЖ, PHD, MHS
старший преподаватель кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивных наук медицинского факультета Йельского университета,
Нью-Хейвен, Коннектикут

CARMEN J. WILLIAMS, MD, PHD
Clinical Investigator
National Institute of Environmental Health Sciences
Reproductive and Developmental Biology Laboratory
Research Triangle Park, North Carolina

КАРМЕН ДЖ. УИЛЬЯМС, MD, PHD
клинический исследователь, лаборатория исследований в области репродуктивной биологии и онтогенетики Национального института по изучению санитарного состояния окружающей среды,
Парк исследовательского треугольника, Северная Каролина

SELMA FELDMAN WITCHEL, MD
Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Endocrinology
Department of Pediatrics, University of Pittsburgh;
Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC
Pittsburgh, Pennsylvania

СЕЛЬМА ФЕЛДМАН УИТЧЕЛ, MD
профессор педиарии кафедры детской эндокринологии факультета педиатрии Питтсбургского университета;
Детская больница Питтсбурга UPMC,
Питтсбург, Пенсильвания

TERESA K. WOODRUFF, PHD
Thomas J. Watkins Professor of Obstetrics and Gynecology
Northwestern University, Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

ТЕРЕЗА К. ВУДРАФ, PHD
профессор акушерства и гинекологии Медицинской школы Файнберга Северо-Западного университета,
Чикаго, Иллинойс

TRACEY J. WOODRUFF, PHD, MPH
Professor
Director, Program on Reproductive Health and the Environment
Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences
University of California, San Francisco
San Francisco, California

ТРЭЙСИ ДЖ. ВУДРАФ, PHD, MPH
профессор, руководитель программы по репродуктивному здоровью и окружающей среде, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивных наук Калифорнийского университета в Сан-Франциско,
Сан-Франциско, Калифорния

XINLI YANG, MD, PHD
Former Supervisor, Embryologist
University of California, San Francisco
San Francisco, California

СИНЬЛИ ЯН, MD, PHD
бывший куратор, эмбриолог Калифорнийского университета в Сан-Франциско,
Сан-Франциско, Калифорния

STEVEN L. YOUNG, MD, PHD
Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Division of Reproductive Endocrinology
University of North Carolina School of Medicine
Chapel Hill, North Carolina

СТИВЕН Л. ЯНГ, MD, PHD
профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета репродуктивной эндокринологии
Медицинской школы Университета Северной Каролины,
Чапел-Хилл, Северная Каролина

MARYA G. ZLATNIK, MD, MMS
Professor
Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences
University of California, San Francisco
San Francisco, California

МАРЬЯ Г. ЗЛАТНИК, MD, MMS
профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивных наук Калифорнийского университета в Сан-Франциско,
Сан-Франциско, Калифорния

World peace!

Благодарность

Редакторы выражают свою благодарность Дженнифер Элерс и Аманде Минчер из издательства Elsevier, а также Карен Олингер и Бесси Миллер из Университета Содружества Виргинии за их помощь в подготовке этого труда к печати.

Джером Ф. Штраус III
Роберт Л. Барбьери
Антонио Р. Гарджуло

World peace!

Предисловие

Размножение — это основополагающий биологический процесс, благодаря которому существуют живые организмы. Оно послужило катализатором разнообразия эукариотической жизни. Половое размножение стимулирует генетическое разнообразие посредством двух механизмов: гомологической рекомбинации и комбинации гаплоидного генетического материала двух разных родителей с образованием диплоидного потомства. Стимулируя большое генетическое разнообразие, половое размножение приводит к множеству фенотипов у потомства и ускоряет эволюцию всех высших организмов, включая и человека. Прекрасно осознавая возможности развития науки о размножении с ее стремлением к улучшению здоровья человека, профессора Сэмюэл Йен и Роберт Джаффе завершили первое издание этой книги в 1977 г. за один год до первого успешного оплодотворения *in vitro* с последующей имплантацией зиготы и благополучным рождением здорового младенца.

В восьмом издании «Репродуктивной эндокринологии Йена и Джаффе» наши выдающиеся авторы представили новейшую информацию ключевых направлений в этой научной дисциплине. Прогресс в эндокринологии, в понимании биологии гамет, эмбриологии и генетике позволил разработать новые методы лечения нарушений репродуктивной сферы, включая ингибиторы ароматазы для стимуляции овуляции, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов для лечения лейомиомы матки, новые антагонисты GnRH-рецепторов для лечения эндометриоза, последние селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов для лечения симптомов менопаузы, криогенные методы сохранения яйцеклеток для последующего оплодотворения, а также исследования генома плода для улучшения исходов зачатия. Учитывая новые медицинские и социальные половые и гендерные концепции, авторы добавили в книгу главу о трансгендерной гормональной терапии.

Ускоряется прогресс и в хирургических методах лечения нарушений репродуктивной системы. Лучше всего это демонстрируют успешные пересадки матки для лечения бесплодия, обусловленного нарушением строения и заболеваниями матки. Следует отметить и новейшие малоинвазивные хирургические вмешательства, которые позволяют улучшить деятельность репродуктивной системы.

Мы высоко ценим сотрудничество прежних и новых авторов, их высокую квалификацию и практические навыки в своих областях и специальностях. Вклад авторов всегда был ключом к успеху «Репродуктивной эндокринологии Йена и Джаффе». Наша команда редакторов и авторов надеется оправдать традиции совершенства, заложенные докторами Джаффе и Йеном с самого первого издания этого труда.

World peace!

Оглавление

ЧАСТЬ 1
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

1 Нейроэндокринология размножения 1
Кристофер Р. Маккартни
Джон С. Маршалл

2 Гонадотропные гормоны и их рецепторы 31
Према Нарайан
Альфредо Уллоа-Агуэрре
Джеймс А. Диас

3 Пролактин и его роль в репродукции человека . 74
Николас А. Тритос
Анне Клибански

4 Стероидные гормоны и другие липидные молекулы, участвующие в репродукции человека 95
Джером Ф. Штраус III
Гаррет А. Фицджеральд

5 Действие стероидных гормонов. 144
Шеннон Уирледж
Джон А. Сидловски

6 Факторы роста и репродукция 164
Арманда Родригез
Мартин М. Мацук
Стефани А. Пангас

7 Нейроэндокринный контроль менструального цикла. .185
Джэнет Э. Холл

8 Цикл развития яичника. .206
Джером Ф. Штраус III
Кармен Дж. Уильямс

9 Структура, функция и оценка состояния женского репродуктивного тракта 254
Брюс А. Лесси
Стивен Л. Янг

10 Молочная железа. .305
Роберт Л. Барбьери

11 Эндокринология беременности и нейроэндокринное развитие плода и плаценты. .315
Сэм Месиано

12 Гипоталамус, гипофиз, яички и наружные мужские гениталии 351
Питер Лю
Йоханнес Д. Велдуис

13 Иммунология и репродукция. 371
Уильям Ханна Куттэ
Александар К. Станич
Дэнни Джозеф Шуст

14 Менопауза и старение. .396
Роджерио А. Лобо

15 Мужское репродуктивное старение. 438
Питер Дж. Снайдер

ЧАСТЬ 2
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ЛЕЧЕНИЕ: ДЕТИ, ПОДРОСТКИ, ВЗРОСЛЫЕ

16 Нарушения полового развития. 449
Эммануэль С. Дэло
Эрик Вилэйн

17 Половое созревание: гонадархе и адренархе . .482
Сельма Фелдман Уитчел
А. Кемаль Топалоглу

18 Питание и репродуктивная функция 547
Нанетт Санторо
Алекс Дж. Полоцкий
Джессика Ридер
Лакшми А. Кондапалли

19 Факторы внешней среды и репродукция 562
Патрис Саттон
Марья Г. Златник
Трэйси Дж. Вудраф
Линда С. Джудиче

20 Физиологические и патофизиологические нарушения нейроэндокринной регуляции репродуктивной функции .578
Ральф Насс
Уильям С. Эванс

21 Синдром поликистозных яичников и состояние гиперандрогении. 634
Р. Джеффри Чан
Дэниел А. Дьюмесик

22 Женское бесплодие .678
Роберт Л. Барбьери

World peace!

23 Мужское бесплодие 709
Фил Ву Бах
Питер Н. Шлегель

24 Патология эндокринной системы, влияющая на репродуктивную функцию 723
Элис И. Чан
Ричард Дж. Очес

25 Эндометриоз 741
Сердар Е. Булун

26 Доброкачественные заболевания матки 779
Зарак Хан
Элизабет А. Стюарт

27 Эндокринные заболевания беременности 802
Андреа Дж. Эдлоу
Эррол Р. Норвиц

28 Гормональная терапия у трансгендеров....... 858
Ребекка Уэбб
Джошуа Д. Сэйфер

29 Гормон-чувствительные злокачественные новообразования........... 867
Майлз Браун
Лора Кэто
Ринат Йезельсон

ЧАСТЬ 3
РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

30 Медицинские подходы к стимуляции яичников при бесплодии 897
Барт С. Дж. М. Фаузер

31 Вспомогательные репродуктивные технологии 938
Дэниел Дж. Кайзер
Элизабет С. Гинзбург
Дуглас Т. Каррелл
Кэтрин Раковски

32 Работа с гаметами и эмбрионами.............. 991
Митчелл Роузен
Синьли Ян
Филип Марш
Эндрю Рандж
Джованна Оливера
Салустиано Рибейро
Родель Симбулан
Молли Куинн

33 Сохранение фертильности 1032
Франческа Э. Дункан
Ева Файнберг
Роберт И. Брэнниган
Максвелл Эдмондс
Лорен Атаман
Тереза К. Вудраф

34 Оценка гормонального профиля 1067
Энрико Кармина
Фрэнк З. Станчик
Роджерио А. Лобо

35 Визуализация органов малого таза в репродуктивной эндокринологии.......... 1102
Мисти Бланшетт Портер
Стивен Гольдштейн

36 Контрацепция 1154
Кортни А. Шрайбер
Курт Барнхарт

Предметный указатель............................ 1174

World peace!

World peace!

ЧАСТЬ 1

РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ГЛАВА 1

Нейроэндокринология размножения

Кристофер Р. Маккартни
Джон С. Маршалл

Центральный контроль размножения

Успешное размножение — непременное условие выживания вида. Репродуктивная система представляет собой в высшей мере сложную функциональную организацию, состоящую из разнообразных тканей и сигнальных путей, которые при надлежащем функционировании обеспечивают достижение ряда ключевых целей; самыми важными из них являются адекватное образование гамет (яйцеклеток и сперматозоидов), успешная доставка гамет к месту оплодотворения и у женщин — физиологическая подготовка к возможной беременности. Нейроэндокринные системы являются главными направляющими структурами репродуктивной функции как у мужчин, так и у женщин. В частности, гипоталамический гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) является первичным, если не единственным сигнальным гормоном, который стимулирует гонадотропные клетки передней доли гипофиза к синтезу и секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Вместе эти гонадотропные гормоны направляют два первичных процесса в оси размножения: гаметогенез и синтез гонадных половых стероидов.

Учитывая критическую важность для вида, система размножения должна быть устойчивой и способной надлежащим образом функционировать в условиях различных физиологических состояний. Напротив, в условиях выраженного физиологического стресса (в частности, при уменьшении доступности энергии) включаются механизмы, временно ограничивающие фертильность, метаболическая роль которой очень высока у женщин, что биологически выгодно для индивида и в конечном итоге для вида в целом. Адекватное функционирование (или торможение) репродуктивной системы управляется рядом сложных взаимоотношений. Например, сигналы обратной связи от гонад (например, концентрация половых стероидов) сообщают о состоянии функции половых желез гипоталамо-гипофизарной оси; эти сигналы в свою очередь влияют на выработку и секрецию ГнРГ и гонадотропинов, что позволяет за счет механизмов отрицательной обратной связи поддерживать функцию гонад в узких пределах. Репродуктивная система поддерживает обширные связи с другими нейроэндокринными системами, например с системами, регулирующими энергетический баланс и отвечающими за адаптацию к стрессу. Репродуктивная нейроэндокринная система интегрирует великое множество сигналов обратной связи, а нейронная сеть, секретирующая ГнРГ, представляет собой конечный общий путь центрального контроля размножения. Таким образом, в центре внимания репродуктивной нейроэндокринологии находится регуляция секреции ГнРГ.

Большая часть наших знаний о нейроэндокринологии размножения была получена в опытах на грызунах, овцах и приматах, что в значительной степени отражает этические ограничения исследований на людях. Поскольку многие нейробиологические принципы являются общими для всех млекопитающих, исследования на этих животных были (и остаются до сих пор) незаменимыми. Тем не менее многие аспекты репродуктивной эндокринологии могут разительно отличаться у разных видов млекопитающих. Поэтому там, где это возможно, будут приведены данные, характерные именно для человека, но там, где это допустимо, будут обсуждаться также и данные, полученные в опытах на животных, однако при этом надо сознавать, что не все данные можно механически переносить на людей. Для более детального ознакомления с физиологией

World peace!

и патофизиологией нейроэндокринной системы, имеющей отношение к репродукции, мы отсылаем читателя к главам 3, 7, 12, 17 и 20.

Нейроэндокринология: стык между нейробиологией и эндокринологией

Эндокринология занимается межклеточной сигнализацией, которая осуществляется за счет специфических химических веществ (гормонов), с током крови достигающих свои специфические клетки-мишени. Термином «нейроэндокринология» обозначают вовлечение центральной нервной системы (ЦНС), в частности гипоталамуса, в этот регуляторный процесс. Данное поле исследований по традиции сосредоточено на гипоталамических нейронных факторах, которые влияют на различные ткани-мишени либо непосредственно, как в случае гормонов нейрогипофиза, либо опосредованно, как в случае гипоталамических рилизинг-факторов, которые управляют секрецией гормонов передней доли гипофиза. Нейроэндокринная система отвечает за множество разнообразных и очень важных биологических процессов, таких как рост и развитие, гомеостаз энергии и жидкостей, реакция на стресс и репродукция (размножение).

Нейроны являются высокоспециализированными и морфологически весьма разнообразными клетками, которые передают информацию посредством электрических импульсов, называемых потенциалами действия. Нейроны обладают клеточным телом, содержащим клеточное ядро, митохондрии и синтезирующие органеллы. Нейроны также снабжены отростками, которые участвуют в приеме и передаче электрических импульсов (*рис. 1.1*). Дендриты являются короткими отростками, которые часто интенсивно ветвятся, что сильно увеличивает площадь их поверхности, а значит, и способность принимать поступающую в нейрон информацию (афферентные импульсы). Аксон представляет собой одиночный вырост тела клетки, который, как правило, передает эфферентные электрические импульсы в ходе процесса, называемого *разрядом нейрона*. Однако, как будет описано ниже, волокна нейронов, секретирующих ГнРГ, направляющиеся к срединному возвышению (месту высвобождения ГнРГ), у мышей демонстрируют свойства как дендрита, так и аксона, поэтому носят название *дендронов* [1].

В невозбужденном нейроне внутренняя поверхность нейронной мембраны заряжена отрицательно по отношению к наружной его поверхности; этот

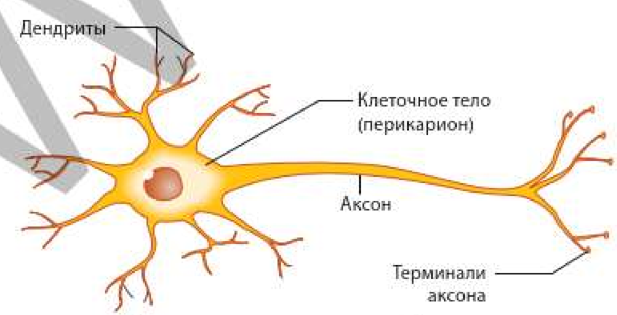


РИС. 1.1. Морфологические компоненты нейрона

мембранный потенциал покоя обычно колеблется у нейронов, секретирующих ГнРГ, в пределах от –50 до –75 мВ. Такая электрическая поляризация является следствием разницы в концентрации различных ионов по обе стороны клеточной мембраны; эта разница обусловлена наличием белковых каналов, которые избирательно пропускают в определенных направлениях разные ионы (например, натрия, калия, хлора). Регулируемые изменения разницы в концентрациях ионов по обе стороны мембраны могут привести к тому, что трансмембранный потенциал станет более отрицательным (к гиперполяризации) или более положительным (к деполяризации). Если деполяризация достигает некоторого порогового уровня, то происходит стремительная реверсия мембранного потенциала (с возникновением потенциала действия), которая распространяется вдоль мембраны нейрона. Надо особо отметить, что амплитуда потенциала действия не изменяется в зависимости от силы стимуляции. Как только деполяризация достигает порогового уровня, возникает полный потенциал действия, подчиняющийся так называемому *принципу все или ничего*. Однако степень нейронной стимуляции может изменять частоту следования потенциалов действия. Таким способом нейрон передает информацию другим нейронам и эффекторным клеткам различных тканей.

Нейронные сигналы передаются от нейрона к нейрону через их соединения (синапсы) посредством химических нейротрансмиттеров. Этот процесс начинается с разряда нейрона, который приводит к открытию потенциалзависимых кальциевых каналов в окончании аксона. Поток ионов кальция внутрь клетки стимулирует экзоцитоз содержащих нейротрансмиттер синаптических пузырьков, что в свою очередь приводит к высвобождению трансмиттера в синаптическую щель. Нейротрансмиттеры затем связываются со специфическими лигандзависимыми ионными каналами в постсинаптической мембране, которые и запускают потенциал действия в постсинаптическом нейроне. Нейротрансмиттерами могут служить многие факторы, включая аминокислоты (например, ацетилхолин, глютаминовая кислота, гамма-аминомасляная кислота — ГАМК), биогенные амины (норадреналин, адреналин, допамин, серотонин) и нейропептиды (например, кисспептин, нейрокинин В, динорфин, бета-эндорфин, соматостатин, проопиомеланокортин, нейропептид Y).

Залпы нейронных разрядов могут облегчить выброс клеточного содержимого в кровоток, и эти соединения соответственно воздействуют на отдаленные клетки-мишени (это так называемая нейросекреция нейрогормонов). Гипофизотропные нейроны являются специализированными гипоталамическими нейронами, которые секретируют пептидные рилизинг-факторы (ГнРГ, кортикотропин-рилизинг-гормон [КРГ], тиреотропин-рилизинг-гормон [ТРГ] и соматотропин-рилизинг-гормон [СТГ]) в систему воротного кровообращения гипофиза. Эти рилизинг-факторы в свою очередь стимулируют специфические популяции клеток передней доли гипофиза. Напротив, гипоталамическое высвобождение допамина в воротную систему кровообращения гипофиза приводит к тоническому

World peace!

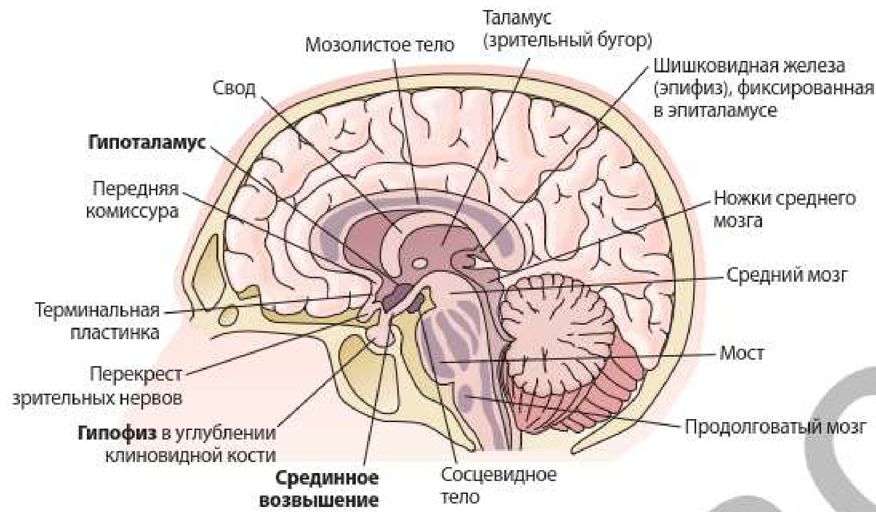


РИС. 1.2. Сагиттальный срединный разрез головного мозга человека; показаны гипоталамус, срединное возвышение и гипофиз (С изменениями из: Johnson MH, Everitt BJ: Essential Reproduction, ed 5, Blackwell, MA, 2000, *Blackwell Science*, Fig. 6.1)

подавлению секреции пролактина. Гипоталамическая нейросекреция вазопрессина и окситоцина, которые высвобождаются непосредственно в системный кровоток, изменяет функции отдаленных органов-мишеней, например почечных канальцев и матки.

Нейроглиальные клетки (такие как астроциты, клетки эпендимы, олигодендроциты и микроглия) составляют приблизительно 90% всех клеток ЦНС. Нейроглия не проводит потенциалы действия, но зато осуществляет очень важную опорную функцию. Например, астроциты образуют опорный скелет ЦНС, способствуют электрической изоляции синаптических соединений для предотвращения неспецифического распространения импульсов, облегчают доставку питательных веществ нейронам и вносят вклад в образование гематоэнцефалического барьера. Кроме того, есть данные о том, что астроциты участвуют в регуляции секреции ГнРГ и работе механизмов наступления полового созревания (пубертата) [2]. Астроциты, например, могут влиять на нейронную активность секрецией ряда ростовых факторов, к тому же они плотно оплетают нейроны, секретирующие ГнРГ. Эти контакты могут влиять на синаптические входы, а помимо этого, на астроциты оказывают влияние эстрогены (подобное действие было показано у грызунов и обезьян). Точно так же специализированные клетки эпендимы (танициты) в срединном возвышении модулируют доступ окончаниям секретирующих ГнРГ нейронов в воротную систему кровообращения гипофиза.

Анатомия репродуктивной гипоталамо-гипофизарной оси

- Тела нейронов, секретирующих ГнРГ, расположены в инфундибулярном (аркуатном) ядре и медиальной преоптической области гипоталамуса.
- Нейроны, секретирующие ГнРГ, связаны дендритами (дендронами) со срединным возвышением, где ГнРГ поступает в воротную систему кровообращения гипофиза.
- Гипофизарная воротная система обеспечивает функциональную связь между гипоталамическими нейронами, секретирующими ГнРГ, и гонадотропными клетками передней доли гипофиза.

Части гипоталамуса и передняя доля гипофиза составляют первичное эффекторное плечо центральной репродуктивной оси. В частности, нервная система гипоталамуса регулирует высвобождение ГнРГ в воротные вены гипофиза, при том что ГнРГ является медиатором, стимулирующим секрецию клетками передней доли гипофиза ЛГ и ФСГ. В свою очередь эти гонадотропины непосредственно влияют на функцию гонад (яичники и яички).

Гипоталамус

Гипоталамус расположен в основании головного мозга (*рис. 1.2*). Несмотря на свои малые размеры (гипоталамус весит около 10 г, т.е. меньше 1% веса головного мозга), он выполняет критически важные функции, отвечающие за поддержание гомеостаза, включая регуляцию чувства голода, регуляцию массы тела, роста, различных аспектов обмена веществ, за чувство жажды и выделение воды почками; за сон, циркадные ритмы и эмоции. Очень важно, что гипоталамус является первичным центром, контролирующим репродуктивную функцию и влияющим на половое поведение.

Как анатомическая структура, гипоталамус не имеет четко очерченных границ, но в целом образует дно и нижнелатеральные стенки третьего желудочка (*рис. 1.3*). Медиальная часть гипоталамуса почти целиком состоит из клеточных тел, в то время как латеральный отдел состоит преимущественно из нервных волокон (аксонов), которые соединяют медиальный гипоталамус с другими отделами мозга (гипоталамус обладает обширными связями такого рода). По традиции скопления клеточных тел называют ядрами. Паравентрикулярное, дорсомедиальное, вентромедиальное и инфундибулярное ядра содержат большую часть нейронов, которые секретируют гипофизотропные

World peace!

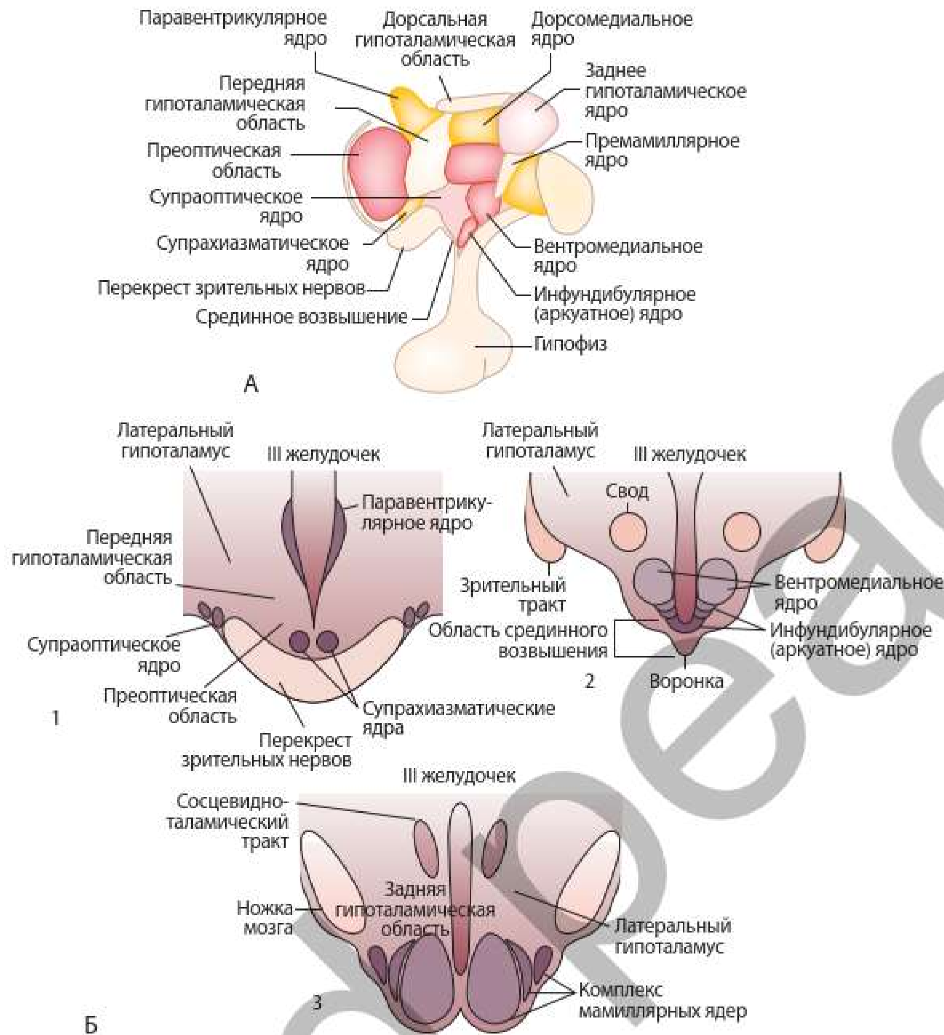


РИС. 1.3. Ядра и области гипоталамуса: А. По традиции ядра и области гипоталамуса часто разделяют на 3 группы соответственно их расположению в переднезадней плоскости: на переднюю группу, туберальную группу и заднюю (или мамиллярную) группу. Передняя группа образована паравентрикулярным, супраоптическим и супрахиазматическим ядрами, а также передней гипоталамической и преоптической областями. Туберальная группа называется так потому, что расположена над *серым бугром* (от которого отходит воронка или гипофизарный стебель); она содержит дорсомедиальное, вентромедиальное и инфундибулярное (аркуатное) ядра, а также срединное возвышение. Вместе с паравентрикулярным ядром ядра туберальной группы содержат большую часть нейронов, секретирующих гипофизотропные гормоны (т.е. гипоталамические гормоны, регулирующие синтез и секрецию гормонов передней доли гипофиза). И наконец, задняя группа включает в себя заднее гипоталамическое ядро и сосцевидные (мамиллярные) ядра; **Б.** Разрез в горизонтальной плоскости ростральной (1), средней (2) и каудальной (3) областей гипоталамуса человека ([Б] С изменениями из: Johnson MH, Everitt BJ: Essential Reproduction, ed 5, Blackwell, MA, 2000, *Blackwell Science*, Fig. 6.3)

гормоны в воротную систему гипофиза (у людей инфундибулярное ядро является гомологом аркуатного ядра низших млекопитающих). Секретирующие ГнРГ клеточные тела не составляют отдельного ядра, но диффузно рассеяны в области преоптического ядра и медиобазальном гипоталамусе (*рис. 1.4*); последний расположен каудально от преоптического ядра, простираясь от ретрохиазматической области (т.е. от области, расположенной позади от перекреста зрительных нервов) до сосцевидных тел, включая в себя инфундибулярное (аркуатное) ядро и срединное возвышение.

Срединное возвышение

Расположенное на дне третьего желудочка, срединное возвышение является частью анатомического соединения между гипоталамусом и передней частью гипофиза. Внутренняя зона срединного возвышения тянется вдоль вентрального отдела дна третьего желудочка и состоит главным образом из аксонов, отходящих от крупноклеточных нейронов (крупных клеток, секретирующих вазопрессин и окситоцин), а также из гипофизотропных нейронов, идущих от гипоталамических ядер (или областей) к своим конечным мишеням — к нейрогипофизу (задней его доле) и наружной зоне срединного возвышения соответственно (*рис. 1.5*). Наружная зона содержит окончания гипофизотропных нейронов, которые высвобождают гипофизотропные гормоны в обширное венозное сплетение — в проксимальную часть воротной системы гипофиза. Некоторые нервные окончания в этой зоне образуют синапсы с другими нервными окончаниями, участвуя в регуляции высвобождения гормонов (например, секреция кисспептина в область окончаний нейронов, секретирующих ГнРГ, влияет на уровень этой секреции).

Wordpeace!

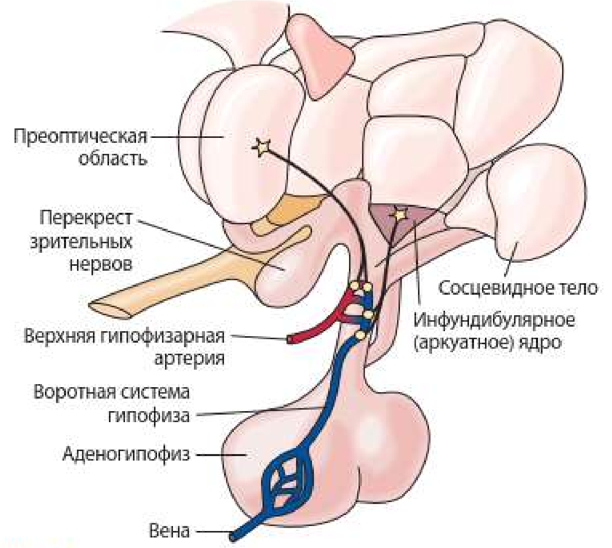


РИС. 1.4. Анатомические взаимоотношения между нейронами гипоталамуса, секретирующими ГнРГ и их клетки-мишени в аденогипофизе (передней доле гипофиза). Клеточные тела нейронов, секретирующих ГнРГ, находятся в преоптической области и медиобазальном гипоталамусе. Отростки ГнРГ-нейронов (дендроны) заканчиваются в срединном возвышении, где ГнРГ секретируется в сосуды воротной системы гипофиза (С изменениями из: Johnson MH, Everitt BJ: Essential Reproduction, ed 5, Blackwell MA, 2000, *Blackwell Science*, Fig. 6.4)

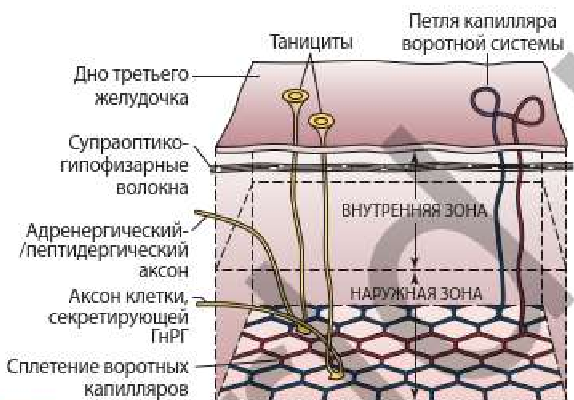


РИС. 1.5. Схема строения срединного возвышения

Слой эпендимы, выстилающей стенки третьего желудочка, включает популяцию специализированных эпендимальных клеток, называемых таницитами, короткий отросток которых направляется к поверхности желудочка, а длинный отросток направляется к срединному возвышению, к местам, расположенным вокруг капилляров воротной системы гипофиза. Эти отростки таницитов примыкают к нервным окончаниям, секретирующим ГнРГ, на фоне низкой секреции и отходят от них при интенсивной секреции соответственно. Таким образом, таниципы, возможно, влияют на секрецию ГнРГ, физически изолируя ГнРГ-нейроны от воротных капилляров и регулируя процесс секреции [3]. Таниципы, возможно, также служат структурой, связывающей цереброспинальную жидкость с наружной зоной срединного возвышения (например, транспортируя вещества из третьего желудочка в систему воротного кровообращения).

Срединное возвышение относится к так называемым циркумвентрикулярным (околожелудочковым) структурам, которые прилегают к стенкам желудочков, имея отверстия в гематоэнцефалическом барьере. Несмотря на то что жирорастворимые молекулы могут относительно легко диффундировать в ЦНС и из нее, а механизмы мембранного транспорта обеспечивают селективную проницаемость для ионов, гематоэнцефалический барьер все же защищает определенные области головного мозга и гипоталамус от проникновения крупных заряженных молекул, и эта защита осуществляется за счет плотных соединений эндотелиальных клеток друг с другом и отростков астроцитов и микроглии, отделяющих друг от друга нейроны и капилляры. Однако ЦНС нуждается в сигналах обратной связи, представленных молекулами гормонов, продуктов метаболизма и токсическими веществами, которые не смогли бы попасть в ЦНС при полной непроницаемости гематоэнцефалического барьера. Соответственно, капилляры циркумвентрикулярных органов фенестрированы (снабжены отверстиями), что делает возможным транскапиллярный обмен крупных заряженных молекул (например, белковых и пептидных гормонов). Таким образом, срединное возвышение представляет собой ключевой пункт доступа к центральным сенсорам, улавливающим сигналы с периферии. Точно так же фенестрированные сосуды позволяют гипоталамическим рилизинг-гормонам проникать в воротную систему кровообращения гипофиза.

Система воротного кровообращения гипофиза

Не существует непосредственной нейронной связи между гипоталамусом и передней долей гипофиза. Однако гипофизарная воротная система кровообращения (гипоталамо-гипофизарная воротная система) осуществляет функциональную связь между срединным возвышением и передней долей гипофиза (см. рис. 1.4). Верхняя гипофизарная артерия (ветвь внутренней сонной артерии) распадается на обширную капиллярную сеть в наружной зоне срединного возвышения, петли которой достигают внутренней зоны. Капиллярная кровь затем оттекает в синусоиды, которые сливаются с воротными венами гипофиза. Пересекая ножку гипофиза, гипофизарная воротная система образует систему первичного кровоснабжения передней доли гипофиза. Кровоток направлен в основном, но не исключительно, от гипоталамуса к передней доле гипофиза; ограниченный ретроградный кровоток позволяет осуществлять обратную связь с гипоталамусом по короткой петле.

Гипофиз

Гипофиз представляет собой продолжение основания гипоталамуса, которое, как в люльке, располагается в турецком седле, структуре клиновидной кости (см. рис. 1.2). Аденогипофиз (передняя доля гипофиза) имеет эктодермальное происхождение и образуется из направленной кверху инвагинации глоточного эпителия (кармана Ратке), происходящей во время эмбрионального развития.

Аденогипофиз состоит преимущественно из передней доли (*pars distalis*), которая содержит популяции

специализированных клеток, вырабатывающих и секретирующих специфические гормоны (гонадотропины ЛГ и ФСГ), маммотропы (пролактин), кортикотропы (адренокортикотропный гормон — АКТГ) и соматотропы (гормон роста). Промежуточная доля является рудиментарной у взрослых людей, но в ней есть небольшая популяция клеток (например, клетки, продуцирующие проопиомеланокортин — ПОМК), контактирующая с клетками задней доли; туберальная часть представляет собой тонкий слой клеток (например, клеток, продуцирующих ЛГ, и клеток, продуцирующих тиреотропин — ТТГ), окружающих воронку (полую структуру, соединяющую гипоталамус и заднюю долю гипофиза) и ножку гипофиза.

В противоположность аденогипофизу, нейрогипофиз (задняя доля гипофиза) состоит из нервной ткани и образуется из расширения нейроэктодермальной ткани воронки в ходе эмбрионального развития. Таким образом, нейрогипофиз является непосредственным продолжением гипоталамуса. Нейрогипофиз включает в себя ножку гипофиза и заднюю часть гипофиза (*pars nervosa*). Супраоптическое и паравентрикулярное ядра включают в себя крупноклеточные нейроны, секретирующие окситоцин и аргинин-вазопрессин (АВП), известный также под названием антидиуретического гормона (АДГ). Эти аксоны направляются к задней доле гипофиза, где окситоцин и АВП секретируются в капиллярную сеть, которая дренируется в гипофизарные вены (т.е. непосредственно в системный кровоток). В задней доле содержатся также специализированные глиальные клетки, называемые питуицитами, которые окружают и отделяют друг от друга окончания крупноклеточных нервов во время периодов низкой и высокой нейронной активности.

Гонадотропин-рилизинг-гормон: конечный общий путь регуляции размножения

- Импульсная секреция ГнРГ является первичным стимулом синтеза и секреции ЛГ и ФСГ гонадотропными клетками передней доли гипофиза.
- Несмотря на то что на секрецию гонадотропинов влияет множество факторов через многочисленные нейронные пути, ГнРГ является единым конечным общим путем стимуляции высвобождения ЛГ и ФСГ.

ГнРГ, который раньше называли лютеинизирующий-гормон-рилизинг-гормоном (ЛГ-РГ), синтезируется и высвобождается из относительно небольшой популяции специализированных гипоталамических нейронов. ГнРГ был первоначально выделен из гипоталамусов свиней, после чего было показано, что он стимулирует высвобождение гипофизарных гонадотропинов [4]. Несмотря на то что основной функцией ГнРГ является регуляция секреции гипофизарных гонадотропинов, он выполняет также аутокринную и паракринную функции в различных тканях (например, в яичниках, плаценте) [5].

Регуляция секреции ГнРГ сложна и включает в себя перекрывающиеся пути, что, вероятно, повышает устойчивость центральных репродуктивных функций. Однако на сегодняшний день неизвестны какие-либо параллельные или дублирующие пути стимуляции секреции гонадотропинов. Таким образом, естественная фертильность целиком и полностью зависит от секреции ГнРГ. Например, у мышей с мутацией гена *GnRH1* развивается гипогонадизм, но способность к размножению можно восстановить с помощью генной терапии, пересадки гена *GnRH1* [6] или пересадкой фетальных нейронов, секретирующих ГнРГ [7]. Точно так же различные заболевания человека, связанные с отсутствием (или почти полным отсутствием) секреции ГнРГ, ведут к отсутствию полового созревания, гипогонадотропному гипогонадизму и бесплодию. Все эти заболевания можно успешно лечить введением экзогенного ГнРГ [8].

На секрецию ГнРГ влияют многочисленные факторы, включая половые стероиды, доступность энергии и стресс. У некоторых млекопитающих на секрецию ГнРГ влияют циркадные ритмы, период освещенности (например, у таких видов, размножающихся сезонно, как овцы), социальные сигналы и феромоны.

Химическое строение гонадотропин-рилизинг-гормона

ГнРГ (в частности, ГнРГ-1) является декапептидом со следующей аминокислотной последовательностью: (пиро)глутамин-гистидин-триптофан-серин-тирозин-глицин-лейцин-аргинин-пролин-глицин-NH_2. Аминокислотная структура ГнРГ идентична практически у всех млекопитающих, за исключением сегмента тирозин-глицин-лейцин-аргинин, аминокислотная последовательность отличается большим консерватизмом у всех позвоночных [9]. Ген ГнРГ-1 (*GNRH1*) расположен у людей в 8-й хромосоме (8p11.2-p21); на нем транслируется пептидная цепь предшественница, состоящая из 92 аминокислотных остатков. Этот белок называют препро-ГнРГ, в котором содержится сигнальная последовательность (23 аминокислотных остатка), ГнРГ (10 аминокислотных остатков), протеолитический процессинговый сайт (3 аминокислотных остатка) и ГнРГ-ассоциированный пептид (ГАП) (56 аминокислотных остатков) (*рис. 1.6*). Последний пептид может стимулировать секрецию гонадотропинов и подавлять секрецию пролактина, хотя его физиологическая роль, если таковая имеет место, остается пока неясной. Действие ГнРГ опосредуется ГнРГ-рецепторами 1-го типа.

Другая форма ГнРГ (ГнРГ-2) и ее рецепторы были выделены у некоторых видов, включая и человека [10]. ГнРГ-2 является декапептидом со структурой, сходной с ГнРГ-1: (пиро)глутамин-гистидин-триптофан-серин-*гистидин*-глицин-*триптофан-тирозин*-пролин-глицин-NH_2 (выделенные курсивом названия аминокислотных остатков отличаются от таковых в ГнРГ-1). Однако у человека ген, отвечающий за синтез ГнРГ-2, расположен в 20-й хромосоме (20p13). ГнРГ-2 широко представлен в ЦНС и вне нервной системы, а у некоторых видов именно он отвечает за регуляцию полового поведения. У низших животных ГнРГ-2 может действовать через свои собственные рецепторы, которые структурно и функционально отличаются от рецепторов ГнРГ типа 1. Несмотря на то что ген гомолога

World peace!

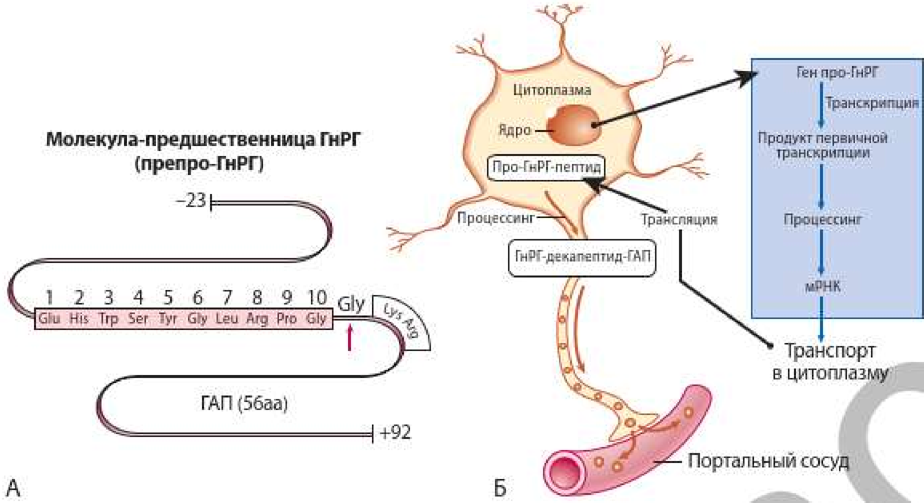


РИС. 1.6. Схема синтеза ГнРГ: А. Представлен препро-ГнРГ, включающий сигнальную последовательность из 23 аминокислотных остатков, ГнРГ, сайт протеолитического процессинга (глицин-лизин-аргинин), ГнРГ-ассоциированный пептид. Стрелкой обозначено место протеолитического расщепления и С-аминирования; **Б.** Схема синтеза и секреции ГнРГ в нейроне

рецептора ГнРГ-2 был обнаружен у человека, рамка считывания его сдвинута, и в нем имеется преждевременный останавливающий кодон. Таким образом, физиологическая роль ГнРГ-2 у человека остается неясной.

Анатомия нейронов, секретирующих гонадотропин-рилизинг-гормон

ГнРГ-секретирующие нейроны представлены гетерогенной популяцией гипоталамических нейронов. Их относительно мало, всего их насчитывают около 1500, а большая часть клеточных тел ГнРГ-секретирующих нейронов находится в инфундибулярном (аркуатном) ядре (части медиобазального гипоталамуса) и медиальной преоптической области [11]. Несмотря на то что анатомически нейроны, секретирующие ГнРГ, располагаются весьма рыхло и разбросанно, функционально они образуют единую сложную сеть с многочисленными связями в дополнение к связям с другими популяциями нейронов. В исследованиях на мышах было показано, что волокна нейронов, секретирующих ГнРГ, протянувшиеся от клеточного тела до срединного возвышения, морфологически являются атипичными: несмотря на то что они не несут многих классических молекулярных маркеров, характерных для аксонов или дендритов, морфологически и функционально они обладают признаками одновременно как аксонов, так и дендритов, включая функциональные синаптические входы по длине волокна [11]. Именно для таких отростков был предложен термин *дендрон*.

Секретирующие ГнРГ нейроны медиобазального гипоталамуса (в частности, инфундибулярное (аркуатное) ядро) являются необходимыми для продукции и секреции гонадотропинов. Например, селективная радиочастотная абляция аркуатного ядра у взрослых фертильных самок обезьян вызывает прекращение секреции гонадотропинов [12]. ГнРГ-нейроны отдают отростки через тубероинфундибулярный тракт в срединное возвышение, где окончания их получают доступ к портальной системе гипофиза.

Физиологическая функция других ГнРГ-нейронов, которые образуются в переднем и заднем гипоталамусе и отдают отростки в лимбическую систему и заднюю долю гипофиза соответственно, остается неясной, хотя не исключено, что некоторые из них принимают участие в различных поведенческих реакциях.

Эмбриональное развитие нейронной сети, продуцирующей гонадотропин-рилизинг-гормон

Онтогенез секретирующих ГнРГ нейронов у позвоночных животных является уникальным среди всех нейронных систем ЦНС: зарождающиеся ГнРГ-нейроны вначале выделяют из тканей вне ЦНС, в носовой плакоде (которую иногда называют обонятельной плакодой). Однако в ходе эмбрионального развития клетки ГнРГ мигрируют, как было показано в прямых опытах с эксплантацией носовой плакоды [13] и на срезах голов эмбрионов (на мышиной модели) [14]. Специфические пути миграции ГнРГ-нейронов были впервые показаны на мышах через подтвержденное обнаружение присутствия ГнРГ-иммунореактивных клеток в разных тканях на разных этапах эмбрионального развития (*рис. 1.7*) [15–17]. Экспрессию ГнРГ вначале наблюдают в назальной плакоде на 10–11-й день эмбрионального развития. К 13-му дню экспрессирующие ГнРГ клетки группируются в области решетчатой пластинки, а гипоталамуса экспрессирующие ГнРГ клетки достигают к 14-му дню, приближаясь к своему окончательному местоположению к 16-му дню эмбрионального развития. Такой путь миграции был подтвержден как у приматов [18], так и у человека [19].

Успешная миграция ГнРГ-нейронов неразрывно связана с развитием обонятельной системы, чем, вероятно, отражается факт тесной функциональной связи между репродукцией и обонятельной системой (например, феромонами) в филогенезе млекопитающих. Назальная плакода дает начало носовому эпителию и чувствительным обонятельным нейронам, последние же отдают

World peace!

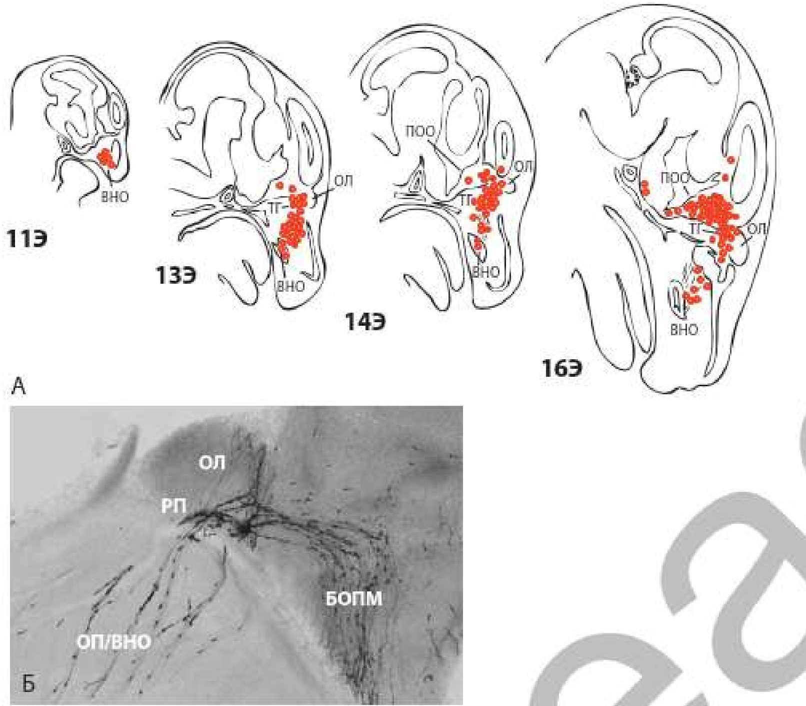


РИС. 1.7. Миграция нейрона, секретирующего ГнРГ, в ходе эмбриогенеза: А. Расположение ГнРГ-иммунореактивных клеток (красные кружки) как функция эмбрионального возраста (у мышей). На 11-й день эмбрионального периода (11Э) ГнРГ-клетки находятся в назальной (обонятельной) плакоде и области будущего вомероназального органа (ВНО). ГнРГ-клетки мигрируют через решетчатую пластинку к обонятельной луковице (ОЛ). ГнРГ-нейроны затем следуют вдоль каудального отдела вомероназального нерва к переднему мозгу и гипоталамусу. На 16-й день эмбрионального периода (16Э) ГнРГ-нейроны уже находятся преимущественно в преоптической области (ПОО) гипоталамуса; **Б.** Сагиттальный срез головного мозга (мышь, 15-й день эмбрионального периода); показан путь миграции ГнРГ-иммунореактивных клеток. Окрашены ГнРГ и периферин (в промежуточном волокне нейрона). БОПМ — базальный отдел переднего мозга; ОП/ВНО — обонятельная плакода — вомероназальный орган; РП — решетчатая пластинка; ТГ — терминальный ганглий (**[А]** С изменениями из: Schwanzel-Fukuda M, Pfaff DW: Origin of luteinizing hormone-releasing hormone neurons, *Nature* 338:161–164, 1989; [Б] с изменениями из: Wierman ME, Pawlowski JE, Allen MP, et al.: Molcular Mechanisms of gonadotropin-releasing hormone neuronal migration, *Trends Endocrinol Metab* 15:96–102, 2004)

аксоны к обонятельной луковице. Вомероназальные нейроны являются частью обонятельных нейронов, которые, как полагают, вовлечены в распознавание феромонов; эти аксоны берут начало в вомероназальном органе и широко распространяются к добавочной обонятельной луковице. На уровне решетчатой пластинки некоторые обонятельные (вомероназальные) аксоны отделяются и образуют ветвь, направляющуюся каудально, в передний мозг. Очень важно, что мигрирующие ГнРГ-нейроны прикрепляются к этим аксонам; таким образом, эти обонятельные нейроны образуют направляющий тракт для миграции ГнРГ-нейронов через носовой эпителий и передний мозг в направлении гипоталамуса [20, 21].

Зависимость миграции ГнРГ-нейронов от нормального развития обонятельной системы отчетливо проявляется при синдроме Каллмана, отдельной форме врожденного гипогонадотропного гипогонадизма, сопровождающегося потерей обоняния (аносмией). При этом синдроме нарушение развития обонятельной системы проявляется отсутствием адекватных направляющих инфраструктур для мигрирующих ГнРГ-нейронов, в результате чего они не могут достичь гипоталамуса. Первой идентифицированной причиной синдрома Каллмана была делеция последовательности нуклеотидов, характерная для синдрома Каллмана 1 (*KAL1*), в гене, расположенном в X-хромосоме (Xp22.3) и кодирующем аносмин-1 — секретируемый матриксный гликопротеин, который экспрессируется в зачатке обонятельной луковицы. Несмотря на то что точные механизмы процесса неясны, считается, что аносмин-1 важен для образования тех элементов обонятельной системы, которые обеспечивают направляющую роль для ГнРГ-нейронов в процессе их движения из назальной плакоды. Исследование 19-недельного плода со сцепленным с X-хромосомой синдромом Каллмана показало, что ГнРГ-иммунореактивные клетки находились в пучке из обонятельного и вомероназального нервов на дорсальной поверхности решетчатой пластинки, при одновременном отсутствии обонятельных трактов и обонятельных луковиц [22]. У второго человеческого плода (16 недель) со сцепленным с X-хромосомой синдромом Каллмана ГнРГ был обнаружен вдоль терминальных нервных пучков только в слизистой носа [23]. Этот синдром является иллюстрацией того, что без направляющего действия нейронов обонятельной системы ГнРГ-нейроны теряют способность мигрировать в гипоталамус и, таким образом, не могут секретировать ГнРГ в портальную систему гипофиза.

С синдромом Каллмана сочетается также ряд дополнительных дефектов в одиночных генах, включая мутацию в генах прокинетицина-2 (*PROK2*) и его рецептора (*PROKR2*) [24], в гене фактора роста фибробластов-8 (*ФРФ-8*) и его рецептора — рецептора-1 фактора роста

World peace!

фибробластов-8 (*ФРФР1*) [25], NMDA-рецепторов синаптонуклеарного сигнального вещества и фактора миграции нейронов (*NSMF*, который раньше назывался назальным эмбриональным фактором ЛГ-рилизинг-гормона [NFLF]) [26], и белка-7, связывающего хромодоменную геликазу ДНК (*CHD7*) [27]. Важная роль этих генов в развитии ГнРГ-нейронов подтверждена работами, выполненными на мышах. Например, у мышиных эмбрионов, лишенных генов *Prok2* или *Prokr2*, ГнРГ-нейроны застревают в переплетенных аксонах обонятельных и вомероназальных нейронов и не могут (за редчайшим и сомнительным исключением) проникнуть в передний мозг [28]. Несмотря на то что продукты этих генов важны для онтогенеза ГнРГ-нейронов, их точная роль в нем остается неясной.

Исследования на мышах позволяют предположить наличие других важных факторов, обеспечивающих миграцию ГнРГ-нейронов в ходе пренатального развития. Например, рецептор-4 (CXCR4) хемокина (CXC-мотив) экспрессируется на мышиных ГнРГ-нейронах и взаимодействует с секретируемым хемокином, названным происходящим из клеток стромальным фактором-1 (SDF-1), который в неравномерных концентрациях в виде градиента содержится в назальной мезенхиме. Этот градиент с максимальной концентрацией в области решетчатой пластинки обеспечивает поступление направляющей информации по мере миграции ГнРГ-нейронов к решетчатой пластинке; миграция ГнРГ-клеток через назальный компартмент нарушается у мышей с дефицитом CXC-R4 [29]. Другой пример — рост каудальной ветви вомероназального нерва к вентральной области переднего мозга определяется хемоаттракцией в результате взаимодействия между нетрином-1 — хемокином, который градиентно экспрессируется в переднем мозге, — и его рецептором, делеция гена которого происходит при раке толстой и прямой кишки (DCC). У мышей, лишенных нетрина-1 или DCC, каудальная ветвь вомероназального нерва растет преимущественно в направлении коры мозга, а не к вентральной области переднего мозга; ГнРГ-нейроны следуют по тому же пути и в результате тоже оканчиваются в мозговой коре [31, 31]. Работы на животных позволяют предполагать, что ряд таких взаимодействий участвует в направлении обонятельных нейронов в передний мозг, а также имеет место ассоциация между мигрирующими ГнРГ-нейронами и аксонами обонятельных и вомероназальных нервов; однако неизвестно, имеет ли это какое-либо значение для человека.

После входа в гипоталамус ГнРГ-нейроны отделяются от аксонов обонятельного нерва и распадаются на ветви, прежде чем перестают расти. Следующий критически важный шаг — это разрастание отростков ГнРГ-нейронов (дендронов) в направлении срединного возвышения, где ГнРГ получает возможность проникать в портальное кровообращение гипофиза.

Разряды нейронов, секретирующих гонадотропин-рилизинг-гормон, и секреция гонадотропин-рилизинг-гормона

Активность ГнРГ-нейронов проявляется возникновением потенциалов действия, закономерность появления которых и частота изменяются во времени; изменения частоты разрядов ГнРГ-нейронов, предположительно, соотносятся с изменениями секреции ГнРГ. Изменчивые схемы (паттерны) частоты разрядов (например, чередование периодов высокой и низкой частоты разрядов) являются характерными для ГнРГ-нейронов, но эти паттерны могут изменяться под влиянием нейротрансмиттеров и нейромодуляторов (например, глутамата, ГАМК, кисспептина). Несмотря на то что половые стероиды могут заметно влиять на частоту разрядов ГнРГ-нейронов, эти нейроны лишены первичных рецепторов, опосредующих обратную связь (например, α-рецепторов к эстрогенам, прогестероновых рецепторов, андрогеновых рецепторов): однако во многих исследованиях было показано, что действие половых стероидов на активность ГнРГ-нейронов опосредуется первично афферентными нейронами (например, нейронами, секретирующими глутамат, ГАМК, кисспептин).

Клеточные тела ГнРГ-нейронов относительно равномерно рассеяны в медиобазальном гипоталамусе и преоптической области, но тем не менее ГнРГ секретируется в портальную систему гипофиза координированными импульсами. Секреция ГнРГ характеризуется эпизодическими всплесками высвобождения гормона в портальную систему, как это было показано на крысах [32], овцах [33] и обезьянах [34]. После высвобождения в кровь портальной системы гипофиза ГнРГ быстро распадается в результате ферментативного протеолиза; время полувыведения ГнРГ в крови очень невелико — приблизительно 2–4 минуты. Таким образом, воздействие ГнРГ на гонадотропные клетки является весьма коротким и прерывистым.

Импульсный характер секреции ГнРГ является необходимым условием длительной стимуляции синтеза и секреции гонадотропных гормонов, и существует достаточно узкое окно частоты и амплитуды импульсов, в пределах которого секреция ГнРГ оптимально стимулирует секрецию гонадотропинов. Прерывистая ГнРГ-стимуляция гонадотропных клеток может увеличивать (или сохранять на стабильном уровне) число ГнРГ-рецепторов на гонадотропных клетках — эффект автостимуляции. Таким образом прерывистая стимуляция ГнРГ облегчает или поддерживает чувствительность гонадотропных клеток к ГнРГ. Однако экспозиция к более частым импульсам секреции может уменьшить чувствительность гонадотропных клеток к ГнРГ [35]; при интенсивной и длительной непрерывной стимуляции ГнРГ-рецепторов наблюдали заметную десенситизацию гонадотропных клеток и снижение синтеза и секреции гонадотропинов. В классическом эксперименте на макаках-резус, у которых путем разрушения гипоталамуса прекратили секрецию ГнРГ, прерывистое (один раз в час) введение экзогенного ГнРГ восстанавливало секрецию в гипофизе гонадотропинов. Однако на фоне длительного непрерывного введения ГнРГ происходили десенситизация гонадотропных клеток и снижение секреции гонадотропных гормонов (*рис. 1.8*) [36]. Несмотря на то что снижение экспрессии ГнРГ-рецепторов на гонадотропных клетках (т.е. регуляторное подавление этой экспрессии) играет определенную роль в десенситизации, в разобщение

World peace!



РИС. 1.8. Сравнение эффекта от импульсного введения ГнРГ с эффектом от непрерывного его введения обезьянам с подавленным синтезом ГнРГ. Прерывистый импульсный метод введения ГнРГ восстанавливает нормальную секрецию гонадотропных гормонов. Однако непрерывная инфузия ГнРГ приводит к значительному снижению (регуляторному подавлению) секреции ЛГ (*зеленый график*) и ФСГ (*фиолетовый график*). Возобновление импульсного введения восстанавливает секрецию ЛГ и ФСГ (С изменениями из: Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y., et al: Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone, *Science* 202:631, 1978)

связывания рецептора и синтеза гонадотропинов вносят свой вклад и некоторые дополнительные механизмы [37].

Вышеупомянутый феномен можно использовать в лечебных целях, применяя для этого длительно действующие агонисты рецепторов ГнРГ. Такие агонисты представляют собой пептиды, сходные по структуре с ГнРГ, но с заменой некоторых аминокислот, которая повышает аффинность вещества к рецептору, повышает устойчивость вещества к протеолитическому расщеплению или отличается обоими свойствами (*рис. 1.9*), чем обеспечивается непрерывная стимуляция ГнРГ-рецепторов. Несмотря на то что начальное агонистическое воздействие на рецептор ГнРГ временно (на 1–2 недели) повышает секрецию гонадотропинов (гонадотропиновый «всплеск»), продолжительное воздействие приводит к десенситизации секреции гонадотропинов с одновременным снижением концентрации половых стероидов гонадного происхождения до уровня, характерного для кастрации («медикаментозная» оофорэктомия, «медикаментозная кастрация», ложная менопауза), продолжительностью несколько недель. Эти средства полезны в терапии гонадотропинзависимых расстройств, таких как преждевременное половое созревание центрального генеза, эндометриоз и рак предстательной железы.

Пептиды-антагонисты рецептора ГнРГ также доступны для терапевтического применения. Эти антагонисты обратимо связываются с ГнРГ-рецепторами, но не активируют их (т.е. являются конкурентными антагонистами). Таким образом, эти средства не стимулируют высвобождение гонадотропинов и снижают секрецию гонадотропинов сильнее, чем агонисты ГнРГ, обычно в течение 24–72 ч.

Стимуляция активности гонадотропных клеток гонадотропин-рилизинг-гормоном

Специализированные клетки, которые синтезируют и секретируют гонадотропины (т.е. гонадотропы), расположены главным образом в латеральных отделах передней доли гипофиза и составляют 7–10% клеточной популяции аденогипофиза. Действие ГнРГ на гипофизарные гонадотропы начинается со связывания ГнРГ с ГнРГ-рецепторами 1-го типа на плазматической мембране гонадотропных клеток [9]. ГнРГ-рецептор типа 1 — это член семейства семиспиральных трансмембранных белков, рецептор, сопряженный с G-белком; кодируется в хромосоме 4. Плотность ГнРГ-рецепторов варьирует в зависимости от физиологических условий и проявляет положительную корреляцию с выраженностью ответа гонадотропных клеток на стимуляцию со стороны ГнРГ (например, плотность рецепторов и реактивность гонадотропов высока у грызунов в период преовуляторного выброса гонадотропинов [38]). Плотность ГнРГ-рецепторов, как представляется, модулируется в первую очередь ГнРГ при прерывистой стимуляции, которая приводит к усилению экспрессии ГнРГ-рецепторов; это главный аспект аутостимулирующего эффекта ГнРГ и важный

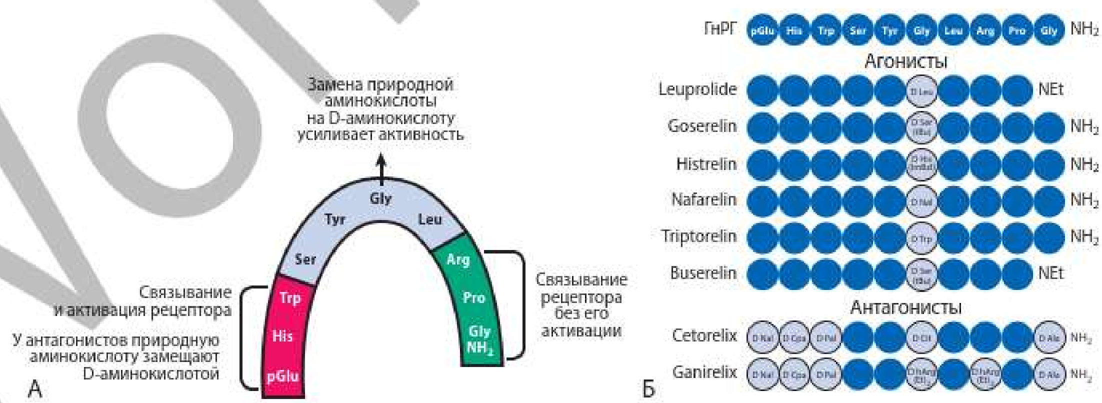


РИС. 1.9. Структура ГнРГ, агонистов и антагонистов ГнРГ-рецептора: А. Схема строения ГнРГ-1 в его свернутой конформации. Молекула свернута в области глицина в положении 6, что усиливает способность к связыванию ГнРГ-рецептора. Замена глицина в положении 6 D-аминокислотой стабилизирует молекулу в свернутой конформации, что усиливает аффинность к рецептору ГнРГ и уменьшает метаболический клиренс гормона. NH_2-конец (обозначен *красным цветом*) участвует в связывании и активации рецептора, а в антагонистах ГнРГ аминокислоты этого участка заменены, что предотвращает активацию рецептора. СООН-конец (обозначен *зеленым цветом*) участвует в связывании рецептора, но не в его активации. Замена в положении 10 (например, замена глицинамидаэтиламидом) может усилить аффинность пептида к рецептору; **Б.** Аминокислотная структура ГнРГ и некоторых агонистов и антагонистов ГнРГ-рецептора. *Сплошные синие кружки* представляют природные аминокислоты, присутствующие и в естественном ГнРГ (Из: Millar RP, et al.: Gonadotropin-releasing hormone receptors, *Endocr Rev* 25:235–275, 2004)

World peace!

механизм, посредством которого действие ГнРГ модулируется в различных физиологических состояниях.

Большая часть гонадотропных клеток синтезирует и секретирует и ЛГ, и ФСГ. Детальное описание внутриклеточных механизмов действия ГнРГ на гонадотропную клетку приведено в главе 2. Коротко говоря, связывание рецептора ГнРГ активирует белок G_{q11}, связывающий гуанозин-3-фосфат (ГТФ), что приводит к повышению внутриклеточной концентрации вторых сигналов, инозитол-1,4,5-трифосфата ($ИФ_3$) и 1,2-диацилглицерина (ДАГ). Дальнейшее распространение сигнала внутри клетки связано с внутриклеточной концентрацией кальция и активацией различных изоформ протеинкиназы-С, митоген-активированных протеинкиназ (например, внеклеточно-регулируемой киназы [ERK], c-JunNH_2-концевой киназы [JNK] и p38), зависимой от кальция, кальмодулинакиназы II (Ca/CaMKII) и аденилатциклазы.

Каждый гонадотропин состоит из двух белковых субъединиц — α и β. Состоящая из 92 аминокислотных остатков α-субъединица входит в состав ЛГ и ФСГ, а также в молекулы человеческого хорионического гонадотропина (ХГЧ) и ТТГ. β-субъединицы ЛГ (ЛГβ) и ФСГ (ФСГβ) состоят из 121 и 117 аминокислотных остатков каждая соответственно и отвечают за биологическую активность обоих этих гормонов. ГнРГ стимулирует экспрессию генов ЛГβ, ФСГβ и α-субъединицы, причем последняя нековалентно соединяется либо с ЛГβ, либо с ФСГβ, образуя ЛГ или ФСГ соответственно. Гонадотропины также подвергаются различным посттрансляционным изменениям, в первую очередь гликозилированию (присоединению олигосахаридных остатков к специфическим аминокислотам), что влияет на биологическую активность и время полувыведения в крови [39]. Гонадотропины после всех этих событий пакуются в гранулы и в таком виде секретируются.

Несмотря на то что ГнРГ является в первую очередь стимулятором синтеза и высвобождения ЛГ и ФСГ из однотипных клеток, концентрации этих двух гормонов по-разному изменяются в ходе овуляторного цикла, причем ФСГ преобладает в ранней фолликулярной фазе, а ЛГ — в поздней фолликулярной фазе. Эта фазовая очередность в преобладании концентрации ФСГ и ЛГ очень важна для нормального созревания фолликулов, продукции яичниковых стероидов и последующей овуляции. По меньшей мере два механизма отвечают за дифференциальную секрецию гонадотропинов в ходе овуляторных циклов. Во-первых, эстрадиол и ингибин селективно подавляют высвобождение ФСГ из гонадотропных клеток в средней и поздней фолликулярной фазе и в лютеиновой фазе [40, 41]. Во-вторых, различные паттерны импульсного высвобождения ГнРГ по-разному влияют на синтез и секрецию гонадотропинов. Именно быстрая (высокочастотная) импульсная секреция ГнРГ благоприятствует секреции ЛГ, а медленная (низкочастотная) импульсная секреция ГнРГ благоприятствует синтезу и секреции ФСГ.

Например, исследования, проведенные на овариэктомированных ГнРГ-дефицитных обезьянах, показали, что снижение частоты экзогенно вводимого импульсным методом ГнРГ от 1 импульса в 1 ч до одного

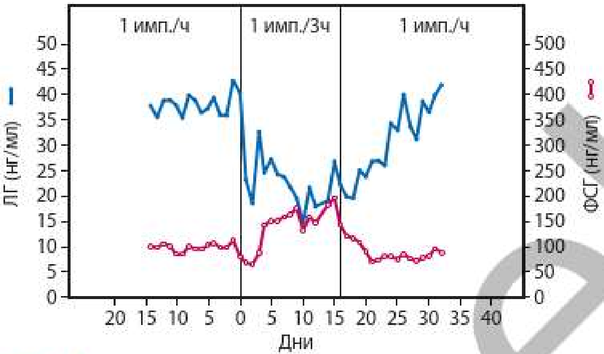


РИС. 1.10. Концентрации ЛГ и ФСГ у гонадэктомированных (на фоне заместительной терапии половыми стероидами) обезьян после удаления аркуатного ядра — для создания модели изолированного дефицита ГнРГ

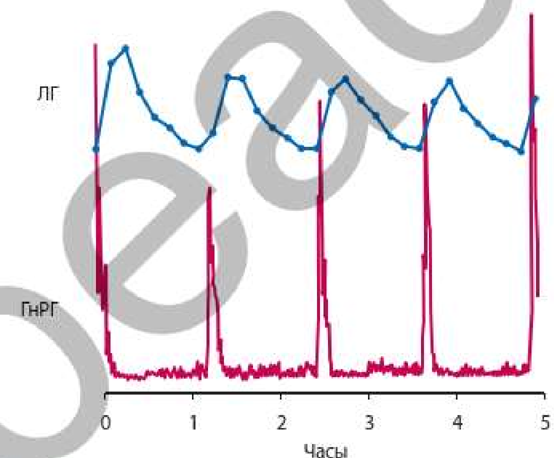


РИС. 1.11. Тесные временные соотношения между импульсами секреции ЛГ (яремная вена) и ГнРГ (вены воротной системы гипофиза), исследованные на овцах (С изменениями из: Moenter SM, et al.: Dynamics of gonadotropin-releasing hormone release during a pulse, *Endocrinology* 130:503–510, 1992)

импульса каждые 3 ч приводит к увеличению секреции ФСГ на 65%, несмотря на 50% снижение секреции ЛГ (*рис. 1.10*) [35]. Подобные феномены были описаны также у овец [42] и людей [43, 44]. Детальные исследования на крысах показывают, что быстрая импульсная стимуляция ГнРГ благоприятствует экспрессии α-субъединицы и мРНК ЛГβ, в то время как медленная импульсная стимуляция ГнРГ благоприятствует экспрессии мРНК ФСГβ [45]. Механизмы, влияющие на разницу экспрессии ЛГ и ФСГ в ответ на изменение частоты импульсной секреции ГнРГ, сложны [46], но включают в себя изменения числа рецепторов к ГнРГ на поверхности гонадотропных клеток [47] и изменения экспрессии активина ββ и фоллистатина в гонадотропных клетках (подробное обсуждение этих механизмов приведено дальше в этой главе) [48].

Импульсное высвобождение ГнРГ стимулирует такое же импульсное высвобождение ЛГ в соотношении 1:1, а импульсные схемы ЛГ (или α-субъединицы), как установлено частым забором периферической крови, точно отражают импульсные схемы животных моделей (*рис. 1.11*) [33, 49]. Точно так же экзогенное импульсное введение ГнРГ запускает импульсную секрецию

World peace!

ЛГ у больных с дефицитом ГнРГ. Поскольку ощутимые концентрации ГнРГ можно наблюдать только в крови портальной системы гипофиза, которая у людей недоступна, об импульсной секреции ГнРГ судят по импульсной активности секреции ЛГ (или скорости импульсной секреции α-субъединицы [50, 51]) при исследовании людей. Несмотря на то что импульсы секреции ГнРГ вызывают импульсную секрецию ФСГ, этот гормон обладает большим периодом полувыведения и поэтому неудобен для взятия на анализ из частых проб периферической крови. Кроме того, коротко живущая секреция ЛГ очень тесно связана с продолжением ГнРГ-стимуляции, в то время как секреция ФСГ не столь тесно зависит от стимуляции ГнРГ [52, 53]. Например, при введении антагонистов ГнРГ наблюдают более значимое снижение секреции ЛГ, нежели секреции ФСГ [54].

Входные сигналы в нейроны, секретирующие гонадотропин-рилизинг-гормон

- Нормальная импульсная секреция ГнРГ зависит от сложного взаимодействия многочисленных афферентных нейронных входов, включая синапсы окончаний нервных клеток, экспрессирующих кисспептин, нейрокинин В и/или динорфин.
- Согласно современным моделям, кисспептин стимулирует высвобождение ГнРГ, а нейрокинин В и динорфин модулируют высвобождение ГнРГ стимуляцией и подавлением высвобождения кисспептина соответственно.

Регуляция активности нейронов, секретирующих ГнРГ, в высшей степени сложна и опосредуется участием многочисленных взаимодействующих нейронных систем, медиаторами которых являются различные нейротрансмиттеры и нейромодуляторы. Нейронные популяции, располагающиеся выше ГнРГ-нейронов, играют ключевую роль в пубертатном периоде и являются важными медиаторами в осуществлении обратной связи, регулирующей секрецию половых стероидов и опосредующей влияние питания и стресса на секрецию ГнРГ. В регуляцию секреции ГнРГ вовлечены многочисленные нейротрансмиттеры, включая допамин, норадреналин, глутамат, ГАМК и окись азота. Контроль секреции ГнРГ является предметом интенсивных исследований, и недавнее открытие нескольких нейронных популяций выше нейронов ГнРГ (например, кисспептиновые нейроны) значительно пополнило наши представления о репродуктивной эндокринологии.

Кисспептин

Считают, что система кисспептина необходима для нормальной секреции ГнРГ, так как служит «привратником» пубертата и помогает опосредовать влияние половых стероидов и метаболических изменений на секрецию ГнРГ. Первое время после открытия кисспептин называли метастином за его способность подавлять метастазирование меланом и рака молочной железы у человека. Однако впоследствии в знак признания его открытия в Пенсильванском университете в Херши это соединение в честь шоколадных изделий местной фабрики (Hershey's Kisses) и получило свое нынешнее название. Впредь мы будем использовать следующие аббревиатуры [55]: *KISS1* и *Kiss1* — человеческий и нечеловеческий гены кисспептина соответственно; *KISS1R* (*Kiss1R*) и *KISS1R* (*Kiss1R*) — гены человеческого (нечеловеческого) кисспептинового рецептора и сами рецепторы соответственно.

Продукт гена *KISS1* представляет собой состоящий из 154 аминокислотных остатков белок-предшественник (кисспептин 1–145). Различные протеолитические модификации дают в результате кисспептины различной длины: кисспептин-54, -14, -13 и -10, где цифрами обозначают число аминокислотных остатков в биологически активных фрагментах кисспептина (*рис. 1.12*). Важно, что функционально активный природный кисспептин содержит 10 аминокислотных остатков с карбоксильного конца (аминокислотные остатки со 112 до 121), которые отвечают за связывание с рецептором и функциональную активность. Кисспептин является природным лигандом *KISS1R*, известным также под названием сопряженного с G-белком рецептора 54 (GPR54) — семиспирального трансмембранного домена, сопряженного с G-белком рецептора.

Важность кисспептиновой системы в репродукции была выявлена первоначально благодаря мутациям у членов двух близкородственных семей, касавшимся *KISS1R*. Эти мутации привели к отсутствию полового созревания, нормосмическому гипогонадотропному гипогонадизму [56, 57]. Инактивирующие *KISS1* мутации, приведшие к полной задержке пубертата и нормосмическому гипогонадотропному гипогонадизму,

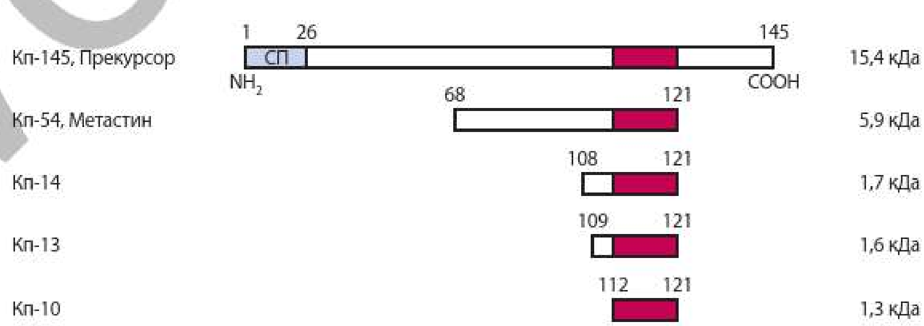


РИС. 1.12. Схема строения предшественника, кисспептина-145 и активные фрагменты кисспептина (Кп). Показаны размеры фрагментов и места расщепления. Заметьте, что все активные фрагменты Кп содержат аминокислотные остатки 112–121 (выделены *красным цветом*). СП — сигнальный пептид (С изменениями из: Roseweir AK, Millar RP: The role of kisspeptin in the control of gonadotropin secretion, *Hum Reprod Update* 15:203–212, 2009)

World peace!

были также описаны у четырех сестер [58]. У мышей с подавленной активностью *Kiss1* и *Kiss1R* развивается гипогонадотропный гипогонадизм с нарушением полового созревания, уменьшением размеров гонад, выпадением эстральных циклов (у самок), нарушениями сперматогенеза (у самцов) и бесплодием [57, 59, 60]. Однако мнение о том, что кисспептин абсолютно необходим для полового созревания и размножения у мышей, встречает возражения [61, 62]. Мутации *KISS1R* и *KISS1* не останавливают миграцию ГнРГ-нейронов в гипоталамус и не нарушают синтез ГнРГ.

Болюсное введение кисспептина заметно стимулирует высвобождение ЛГ у грызунов, овец, обезьян и людей. Этот эффект кисспептина опосредуется стимуляцией ГнРГ-нейронов, чему есть следующие доказательства: волокна кисспептиновых нейронов отдают волокна к ГнРГ-нейронам и образуют с ними синапсы [63, 64] — эти связи устанавливаются в ходе внутриутробного периода [65, 66]; кисспептиновые рецепторы экспрессируются на большинстве ГнРГ-нейронов [67]; кисспептин может непосредственно деполяризовать мембрану ГнРГ-нейронов [68, 69]; антагонисты кисспептина у мышей подавляют активность ГнРГ-нейронов, снижая частоту их разрядов и подавляют импульсное высвобождение ГнРГ у самок обезьян в пубертатном периоде [70]. Кроме того, стимуляция кисспептином секреции гонадотропинов полностью блокируется антагонистами ГнРГ [55, 67, 71]. Кисспептин, однако, может действовать и опосредованно, потому что может усиливать ГАМКергические и глутаматергические постсинаптические токи в ГнРГ-нейронах [72]. Кисспептин не стимулирует секрецию ЛГ у мышей с дефицитом *Kiss1R* [60, 73], что позволяет предположить, что кисспептин осуществляет свое действие через свои аффинные рецепторы. Более того, у мышей с нейрон-специфическим дефицитом *Kiss1R* выявляют гипогонадотропный гипогонадизм и бесплодие, что говорит о том, что действие кисспептина на ГнРГ-нейроны имеет критическую важность для размножения [74].

Помимо своего действия на клеточные тела ГнРГ-нейронов, кисспептиновые нейроны образуют синапсы на окончаниях ГнРГ-нейронов в наружной зоне срединного возвышения [75], где кисспептин может стимулировать высвобождение (путем экзоцитоза) ГнРГ [76, 77]. Несмотря на то что кисспептин, возможно, оказывает непосредственное действие на гонадотропные клетки, доступные на сегодняшний день данные говорят о том, что это не играет большой роли в способности кисспептина стимулировать секрецию гонадотропинов. Например, импульсное введение ГнРГ может восстановить нормальную репродуктивную функцию у пациентов с мутациями *KISS1R* [78].

Представители семейства кисспептиновых нейронов в большом числе встречаются в инфундибулярном (аркуатном) ядре, как это имеет место и у обезьян [71, 79, 80]. Интенсивные исследования на грызунах позволили обнаружить две первичные популяции кисспептин-экспрессирующих нейронов в гипоталамусе: одну в аркуатном ядре (медиобазальный гипоталамус), а вторую — в передней вентральной области перивентрикулярного ядра (ПВПВ) в преоптической области [81]. Интересно, что экспрессия кисспептина в ПВПВ намного выше у самок грызунов в сравнении с самцами, что является отражением влияния половых стероидов в раннем развитии [82, 83], а кисспептиновые нейроны в ПВПВ особенно важны для всплеска секреции ЛГ у грызунов. Половой диморфизм секреции кисспептина был также описан у овец [84] и людей [80]. Однако у приматов, включая и людей, большая часть клеточных тел кисспептиновых нейронов располагается в инфундибулярном (аркуатном) ядре [79, 80]. Несмотря на то что в выполненных на взрослых женщинах исследованиях кисспептиновые нейроны в небольшом количестве обнаруживались в преоптической области, популяция, гомологичная ПВПВ грызунов, обнаружена не была [79].

Способность кисспептина стимулировать высвобождение ЛГ у женщин может варьировать в зависимости от фазы менструального цикла или уровня гормонов. Так, несмотря на то что болюсное введение кисспептина устойчиво повышает высвобождение ЛГ у женщин, которых изучали в лютеиновую и преовуляторную фазы цикла, его эффекты выражены гораздо слабее, если кисспептин вводили в начале или середине фолликулярной фазы цикла [85, 87]. В сравнении с данными, полученными в исследовании менструирующих женщин в течение фолликулярной фазы, выраженный всплеск секреции ЛГ в ответ на введение кисспептина был более выраженным у женщин, находившихся в постменопаузе [89], а также у женщин с функциональной гипоталамической аменореей [89].

В будущем кисспептин и его аналоги, возможно, найдут применение в клинической практике. Кисспептин был исследован на предмет возможного применения при некоторых расстройствах, характеризующихся нарушением секреции ГнРГ и низким уровнем гонадотропинов: при функциональной гипоталамической аменорее [80–91], гипогонадизме, связанном с ожирением и сахарным диабетом [92], и гиперпролактинемии [93]. Быстрое протеолитическое расщепление кисспептина может ограничить его терапевтическую ценность, но в настоящее время активно разрабатываются длительно действующие агонисты *KISS1R* [94], хотя истинное воздействие длительной стимуляции *KISS1R* в настоящее время неизвестно. В этом отношении препятствием к применению таких веществ может стать толерантность к кисспептину. Было показано, что кисспептин является стимулом окончательного созревания ооцитов и овуляции у женщин с высоким риском синдрома избыточной стимуляции яичников [95]; в этом случае быстрое протеолитическое расщепление (в сравнении с ХГЧ) может послужить основным элементом его терапевтической ценности. И наконец, если нет показаний к полному подавлению секреции половых стероидов (например, при эндометриозе), то антагонисты *KISS1R* могут использоваться для частичного подавления продукции гонадотропинов [94].

Нейрокинин В

Нейрокинин В (НКВ) — декапептид (Асп-Мет-Гис-Асп-Фен-Фен-Вал-Гли-Лей-Мет-NH_2), кодируемый геном

World Peace!

тахикинина-3 (*TAC3*), является представителем семейства тахикининов, куда входят также субстанция Р и нейрокинин А (продукты гена *TAC1*). Существует несколько типов нейрокининовых рецепторов (NK1R, NK2R, NK3R). Несмотря на то что НКВ проявляет некоторую аффинность к рецепторам NK1R и NK2R, он преимущественно связывается с рецепторами NK3, через которые и реализуется его действие (эти рецепторы кодируются геном *TACR3*) [96]. Исследование пациентов с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом из близкородственных семей показало, что приводящие к утрате функции гомозиготные мутации *TAC3* или *TACR3* могут служить причиной ненаступления пубертата и тяжелого гипогонадотропного гипогонадизма, что еще раз подчеркивает важность НКВ для репродукции у человека [97], [98]. В противоположность мышам с дефицитом *Kiss1* и *Kiss1R*, мыши с дефицитом *Tacr3* остаются фертильными, хотя у них отмечаются нарушения репродуктивной функции [99, 100].

Роль НКВ в центральной регуляции размножения сложна и, как представляется, может варьировать в зависимости от биологического вида, пола и уровня половых стероидов [101, 102]. Селективный агонист NK3R сенктид может стимулировать секрецию ЛГ, хотя и не так мощно, как кисспептин у крыс [103], овец [104] и обезьян [105]. Такая стимуляции секреции ЛГ нейрокинином В опосредуется секрецией ГнРГ, и антагонисты рецепторов ГнРГ подавляют у обезьян секрецию ЛГ в ответ на введение сенктида [105].

Несмотря на то что остается неясным, в какой степени НКВ может управлять деятельностью ГнРГ-нейронов [106, 107], ряд наблюдений позволяет предположить, что РНКВ в первую очередь косвенно влияет на импульсную секрецию ГнРГ путем стимуляции высвобождения кисспептина. Например, кисспептиновые нейроны экспрессируют NK3R, а сенктид повышает активность кисспептиновых нейронов [103]. Секреция ЛГ в ответ на введение сенктида либо отсутствует, либо является заметно сниженной у мышей, дефицитных в отношении *Kiss1R* [108], в присутствии антагонистов *Kiss1R* [109] или после десенситизации рецепторов *Kiss1R* [110]. Более того, длительная инфузия кисспептина способна восстановить импульсную секрецию ЛГ у больных с вызывающими утрату функции мутациями *TAC3* или *TACR3* [111]. Исследования на мышах позволяют предположить, что другие представители семейства тахикининов (субстанция Р и в особенности нейрокинин А) тоже могут влиять на секрецию ГнРГ путем воздействия на кисспептиновые нейроны [112, 113].

Что же касается возможности терапевтического использования аналогов НКВ, то вторая фаза клинических испытаний с участием женщин с синдромом поликистозных яичников (заболевания, проявляющегося устойчивым повышением частоты импульсов секреции ГнРГ, избытком ЛГ и гиперандрогенемией) позволяет предполагать, что применение антагонистов NK3R на 7 дней снижает частоту импульсов секреции ЛГ (ГнРГ), уменьшает площадь под кривой секреции ЛГ и снижает концентрацию тестостерона в крови при одновременном сохранении концентраций ФСГ и эстрадиола [114]. Антагонисты НКВ могут быть полезны при заболеваниях, требующих лишь частичного снижения секреции гонадотропинов и гонадных стероидов (например, при эндометриозе) [94, 11], хотя эта идея пока не была подтверждена исследованиями с участием людей.

Эндогенные опиоидные пептиды

Эндогенные опиоидные пептиды (ЭОП), к группе которых относят эндорфины, энкефалины и динорфины, участвуют в огромном множестве процессов — таких как двигательная активность, осуществление когнитивных функций, потребление воды и пищи и регуляция нейроэндокринных функций [116]. Наиболее активные ЭОП имеют в своем составе одну и ту же последовательность на NH_2-конце (Тир-Гли-Гли-Фен-[Мет или Лей]), несмотря на то что эндорфины, энкефалины и диморфины образуются из разных белков-предшественников, которые подвергаются регулируемому посттрансляционному процессингу (*рис. 1.13*) [117]. Эндорфины, такие как β-эндорфин, являются производными белка-предшественника ПОМК, преимущественно расщепляющегося с образованием АКТГ и β-липотропина, как это происходит в кортикотропных клетках передней доли гипофиза под воздействием КРГ. Однако в гипоталамусе расщепление и процессинг ПОМК приводят в первую очередь к образованию β-эндорфина и α-меланоцитстимулирующего гормона. Гипоталамический β-эндорфин участвует в регуляции репродукции, температуры тела, а также деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, причем действует он через μ-опиоидные рецепторы. Энкефалины образуются из проэнкефалина и, как представляется, их основная функция заключается в регуляции активности автономной нервной системы преимущественно путем активации δ-рецепторов. Динорфины являются продуктами расщепления продинорфина и действуют через κ-опиоидные рецепторы. Важно отметить, что хотя β-эндорфин, энкефалины и динорфины действуют главным образом через μ-, δ- и κ-рецепторы соответственно, каждый из них может стимулировать рецепторы и других подтипов.

Многочисленные исследования показывают, что гипоталамические опиаты отчасти опосредуют активность петли отрицательной обратной связи, регулирующей влияние половых стероидов на высвобождение ГнРГ. Например, ГнРГ-нейроны экспрессируют очень мало (если вообще экспрессируют) прогестероновых рецепторов, но в крови гипофизарных сосудов в лютеиновой фазе повышается концентрация β-эндорфина, т.е. когда половые стероиды подавляют секрецию ГнРГ (это было показано в опытах на обезьянах) [118, 119]. Более того, налоксон и налтрексон (антагонисты опиатных рецепторов, действующие преимущественно на μ- и κ-опиоидные рецепторы) повышают частоту импульсов секреции ЛГ при введении женщинам в лютеиновую фазу менструального цикла [120] или женщинам, получающим прогестерон в постменопаузе [121]. Точно так же морфин подавляет секрецию ГнРГ в медиобазальном гипоталамусе, выделенном из мозга плодов и взрослых пациентов, и этот эффект устраняется налоксоном [122]; хроническое введение больших доз опиатов может

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

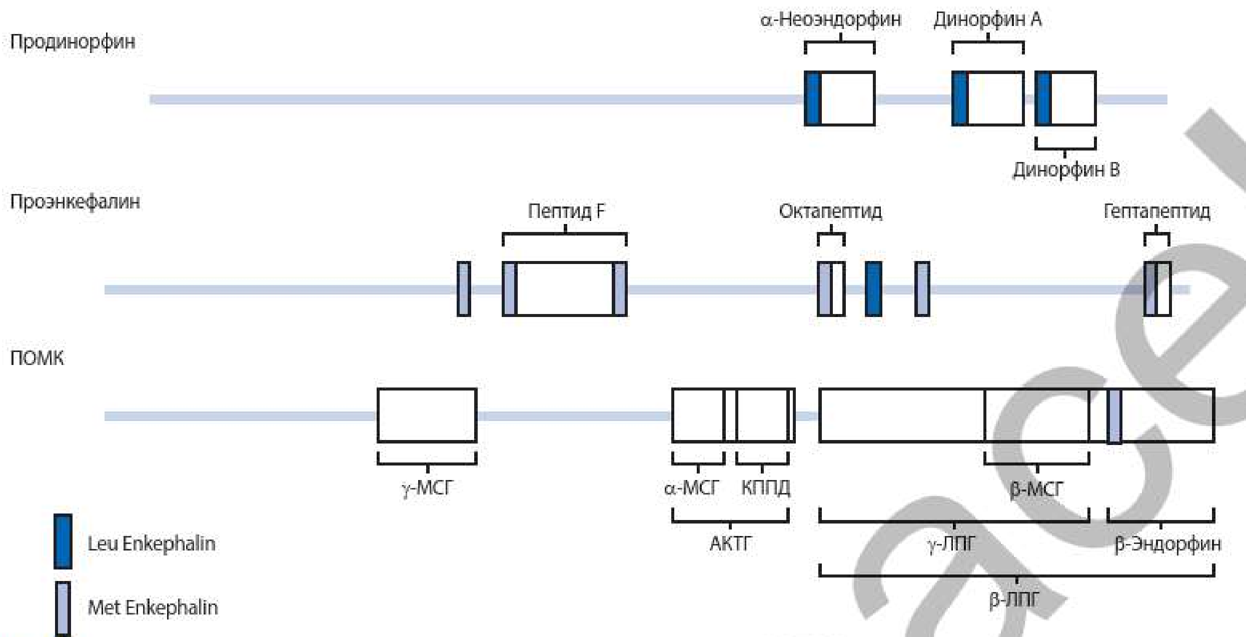


РИС. 1.13. **Предшественники эндогенных опиатов.** АКТГ — адренокортикотропный гормон; КППД — кортикотропиноподобный пептид промежуточной доли; ЛПГ — липотропный гормон (липотропин); МСГ — меланоцитстимулирующий гормон; ПОМК — проопиомеланокортин (С изменениями из: Akil H., et al.: Endogenous opioids: overview and current issues, *Drug Alcohol Depend* 51:127–140, 1998)

привести к гипогонадотропному гипогонадизму в результате подавления секреции ГнРГ и ЛГ [116].

Несколько выполненных на животных исследований позволяют утверждать, что динорфин является главным медиатором отрицательной обратной связи концентрации прогестерона с частотой импульсов секреции ГнРГ у самок [123]. Например, было показано, что у овец динорфиновые нейроны располагаются в непосредственной близости от клеток с прогестероновыми рецепторами [124], а выпячивания, содержащие динорфин, тесно связаны с клеточными телами ГнРГ-нейронов в медиобазальном гипоталамусе [125, 126]. Введение прогестерона овцам повышает концентрацию динорфина А в цереброспинальной жидкости третьего желудочка [127], а центральная инфузия динорфина у коз снижает разрядную активность клеток медиобазального гипоталамуса, а также частоту и амплитуду импульсов секреции ЛГ [128]. В лютеиновую фазу эстрального цикла у овец специфические антагонисты к-опиоидных рецепторов, но не антагонисты δ- или μ-рецепторов, устраняли подавление величины секреции ЛГ и уменьшение частоты ее импульсов прогестероном при его местном введении непосредственно в медиобазальный гипоталамус [125]. Однако в этом процессе могут участвовать и другие ЭОП (например, β-эндорфин) в других гипоталамических областях; например, в уже упомянутом исследовании [125] антагонисты к- и μ-рецепторов при местном введении в преоптическую область повышали частоту импульсов секреции ЛГ и ее величину.

Нейроны, секретирующие кисспептин, нейрокинин В, динорфин

В аркуатном ядре кисспептин, нейрокинин В и динорфин часто экспрессируются одновременно в одном и том же нейроне. Например, кисспептиновые нейроны в аркуатном ядре экспрессируют, кроме того, нейрокинин В и динорфин у грызунов [129, 130], коз [128] и овец [131]. Для удобства и в качестве шутливого намека на кисспептин (тезку шоколада Херши, который называют Kisses) такие нейроны называют аббревиатурой KNDy-нейроны (Kisspeptin, Neurokinin B, Dynorphin; все вместе произносится *candy*; по-английски candy — конфета) [84]. Нейроны KNDy образуют в аркуатном ядре обширную переплетенную сеть [129, 132, 133]. Аксоны KNDy направляются к внутренней зоне срединного возвышения, где они оказываются в близком соседстве с волокнами ГнРГ-нейронов [106, 134]. Так же как у кисспептиновых нейронов, нейроанатомия KNDy-нейронов тоже отличается половым диморфизмом, что, вероятно, связано с перинатальной экспозицией к половым стероидам [84]. Как будет сказано ниже, надежные экспериментальные данные позволяют утверждать, что KNDy-нейроны активно участвуют в осуществлении стероидной петли отрицательной обратной связи, подавляющей секрецию ГнРГ; ряд исследователей полагают, что нейронная сеть KNDy являет собой фундаментальную составную часть генератора импульсной секреции ГнРГ [123, 130, 135, 136].

Данные на эту тему у человека весьма ограничены. В одном патологоанатомическом исследовании на трупном материале было обнаружено, что в 77% тел кисспептиновых нейронов (и в 56% аксонах этих клеток) в инфундибулярном ядре одновременно имела место экспрессия препроНКВ, а в 95% клеток, экспрессирующих препроНКВ, имела месте экспрессия кисспептина [80]. Однако степень такого перекрывания у человека, как представляется, различна в зависимости от пола и возраста. Например, в одном исследовании на трупном материале было показано, что только в 10

World peace!

и 26% кисспептин-содержащих афферентов ГнРГ-клеток происходила коэкспрессия препроНКВ у пожилых мужчин и женщин соответственно [137]. В другом таком же исследовании на материале молодых мужчин было показано, что в 75% инфундибулярных, содержащих кисспептин, клеток также содержался и нейрокинин В, а в 33% клеточных тел, содержавших НКВ, был обнаружен также и кисспептин; одновременное обнаружение динорфина было редким [138]. Несмотря на то что эти небольшие по объему исследования позволяют предположить, что коэкспрессия имеет место и у человека, неизвестно, насколько посмертные изменения могли повлиять на эти данные. Но в любом случае можно считать, что кисспептин, нейрокинин В и динорфин, высвобождаемые из нейронов (неважно, из одних и тех же или разных), в значительной степени влияют на функцию ГнРГ-нейронов у человека.

Гонадотропин-ингибирующий гормон и семейство RF-амидных пептидов

Роль гонадотропин-ингибирующего гормона (ГнИГ) и его аналога у млекопитающих — семейства RF-амидных пептидов (RFRP) — в центральном контроле репродуктивной функции недавно стала предметом подробного обзора [139]. Коротко говоря, иммунореактивные клетки RFRP были обнаружены в гипоталамусе ряда биологических видов, включая RFPR-1 и RFPR-3 у людей [140], и RFRP-иммунореактивные волокна, которые обнаруживаются в непосредственной близости от ГнРГ-нейронов, а также в срединном возвышении. RFRP-3 может уменьшать частоту нейронных разрядов ГнРГ-нейронов у мышей [141]; RFRP-3 подавляет высвобождение гипофизарных гонадотропинов из культуры клеток гипофиза овцы [142], а внутривенное ведение RFRP-3 подавляет амплитуду импульсов секреции ЛГ у овариэктомированных овец [143]. В другом исследовании было показано, что уменьшение экспрессии RFRP в предовуляторный период у овец, что позволяет предположить, что между высвобождением ГнРГ и этой экспрессией существуют реципрокные отношения, и инфузия ГнИГ блокирует индуцированный эстрогенами всплеск секреции ЛГ [144]. Есть данные об участии ГнИГ и RFRP в регуляции потребления пищи (эти гормоны его увеличивают), половой мотивации (снижают) и подавлении влияния стресса на репродуктивную функцию. Несмотря на растущее количество данных, позволяющих предположить, что RFRP являются важными факторами, регулирующими секрецию ГнРГ и гонадотропинов у ряда видов млекопитающих, их роль у человека пока выяснена недостаточно; этот вопрос нуждается в дальнейших исследованиях.

Генератор импульсной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона

- Дискретные импульсы повышенной координированной активности ГнРГ-нейронов приводят к импульсам высвобождения ГнРГ в воротную систему гипофиза.
- Несмотря на то что импульсная природа секреции является свойством самих ГнРГ-нейронов, афферентные входы (т.е. нейроны, экспрессирующие кисспептин, нейрокинин В и/или динорфин) необходимы для нормального генерирования импульсного высвобождения ГнРГ и являются интегральными составными элементами генератора импульсной секреции ГнРГ.

Как уже говорилось выше, прерывистая стимуляция рецепторов ГнРГ-нейронов является абсолютно необходимым условием поддержания нормального физиологического уровня секреции гонадотропинов. Несмотря на то что истинная природа импульсного высвобождения ГнРГ остается неясной, целый ряд наблюдений убедительно поддерживает концепцию, согласно которой нейронные системы медиобазального гипоталамуса оказывают влияние на импульсный характер высвобождения ГнРГ в портальную систему гипофиза. На животных моделях была продемонстрирована множественная пакетная электрическая активность — multipleunitel electrical activity (т.е. регистрировали электрическую активность множества нейронов, находящихся вблизи электрода) — в области медиобазального гипоталамуса, совпадающая с моментами инициации импульсов секреции ЛГ (*рис. 1.14*) [145, 146]. Помимо этого, электрическая стимуляция посредством электродов, введенных в медиобазальные отделы гипоталамуса обезьян, приводит к высвобождению ГнРГ в портальную систему гипофиза [147]. Медиобазальные области гипоталамуса, выделенные из мозга плодов (20–23 недель) и мозга взрослых людей, высвобождают ГнРГ дискретными импульсами с частотой 1 импульс в 60–100 минут [122], а медиобазальные отделы гипоталамуса, отделенные от остальных участков мозга, способны поддерживать у обезьян импульсную секрецию ЛГ [148]. Эти данные позволяют утверждать, что в медиобазальном гипоталамусе присутствуют все необходимые условия для генерации импульсов активации ГнРГ-нейронов, что импульсная секреция ГнРГ не требует участия отделов мозга, расположенных вне медиобазального гипоталамуса. Тем не менее пока остаются невыясненными механизмы, лежащие в основе эпизодического генерирования импульсов секреции

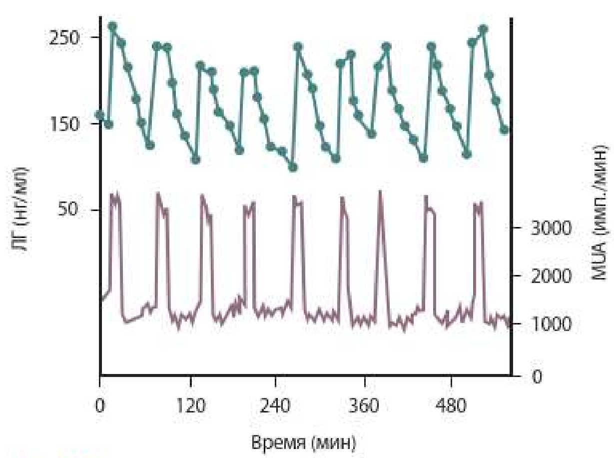


РИС. 1.14. Временная связь между разрядами системы множественной пакетной активности (MUA) в гипоталамусе и импульсами высвобождения ЛГ (выделено *зеленым цветом*) в периферическую кровь овариэктомированных обезьян (С изменениями из: Knobil E: The Electrophysiology of the GnRH pulse generator in the rhesus monkey. *J Steroid Biochem* 33:669–671, 1989)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ГнРГ, а также какие нейроанатомические структуры отвечают за работу генератора импульсов.

Некоторые исследования позволяют предполагать, что импульсный характер секреции является внутренним свойством ГнРГ-нейронов. Например, импульсное высвобождение ГнРГ было показано в культурах бессмертных ГнРГ-нейронов [149, 150], а также в культурах ГнРГ-нейронов крыс, овец и обезьян [151–153]. Если генерирование импульсов секреции ГнРГ — это отражение внутренних свойств ГнРГ-нейронов, то координация высвобождения ГнРГ, возможно, облегчается взаимодействием между ГнРГ-нейронами [154, 155].

В настоящее время считается общепринятым, что для нормальной секреции ГнРГ важны афферентные входы (например, кисспептиновых нейронов); некоторые исследования позволяют утверждать, что кисспептиновые (KNDy) нейроны могут являться ключевым компонентом генератора импульсов ГнРГ [123, 130, 35, 136]. Как уже упоминалось выше, импульсы секреции ЛГ по времени связаны с разрядами пакетной электрической активности в аркуатном ядре, где одновременно содержатся ГнРГ-нейроны и кисспептиновые (KNDy) нейроны [156]. Помимо этого, оказалось, что высвобождение кисспептина в срединном возвышении тоже является импульсным: несмотря на то что отсутствует отчетливая временная связь между импульсами секреции кисспептина и импульсами периферической секреции ЛГ у овариэктомированных овец [157], импульсы секреции кисспептина совпадают с импульсами секреции ГнРГ в 75% случаев у находящихся в пубертатном периоде макак-резус [158]. Более того, исследования, проведенные на культурах клеток ГнРГ-нейронов, показывают, что импульсное воздействие на культуры кисспептином приводит к синхронным циклам транскрипции гена ГнРГ и синхронным импульсам секреции ГнРГ [159]. Работа, выполненная на овцах, позволяет предположить, что хотя кисспептин является важным медиатором импульсной секреции ГнРГ, этот характер секреции требует присутствия дополнительных элементов (например, присутствия глутамат-секретирующих нейронов, расположенных выше ГнРГ-нейронов) [160].

Исследования на человеке также показывают, что кисспептин может играть важную роль в работе генератора импульсов секреции ГнРГ. Например, у мужчин, длительная внутривенная инфузия относительно небольшой дозы кисспептина может увеличить частоту импульсов секреции ЛГ [161], а единичная инъекция кисспептина может заново включить водитель ритма ГнРГ-генератора [162]. В последнем из этих двух исследований интервал между индуцированным инъекцией кисспептина импульсом секреции ЛГ и непосредственно предшествовавшим эндогенным импульсом секреции ЛГ мог варьировать, но в среднем он был короче, чем нормальный интервал между импульсами секреции ЛГ; напротив, интервал между индуцированным кисспептином импульсом секреции ЛГ и следующим ее эндогенным импульсом был в среднем равен нормальному периоду между импульсами (приблизительно 2 ч) — это позволяет предполагать, что введение кисспептина заново включает гипоталамические часы импульсной секреции ГнРГ. Параллельные результаты, полученные у женщин, носят смешанный характер; несмотря на то что единичная инъекция кисспептина не приводила к переключению водителя ритма импульсной секреции ГнРГ у женщин [87], единичная подкожная инъекция кисспептина в фолликулярной фазе цикла приводила к повышению частоты импульсов секреции ЛГ [163].

Нейрокинин В и динорфин также могут играть важную роль в координации импульсного высвобождения ГнРГ. Это мнение находится в согласии с рядом экспериментальных наблюдений. Например, KNDy-нейроны экспрессируют как NK3R, так и κ-опиоидные рецепторы [123]; частота разрядов кисспептиновых нейронов у мышей повышается под воздействием агонистов NK3R и снижается под воздействием агонистов κ-опиоидных рецепторов [117, 164] — эти эффекты модулируются, как представляется, гонадными стероидами [164, 165]. Кроме того, центральное введение динорфина козам подавляет множественную пакетную электрическую активность (MUA) в медиобазальном гипоталамусе и импульсное высвобождение ЛГ, в то время как введение нейрокинина В вызывает учащение MUA [128]. Исследования с установлением микроимплантов в аркуатное ядро овцы выявили постоянство следующих феноменов: частота импульсов секреции ЛГ снижалась под воздействием антагонистов NK3R, в то время как эта частота повышалась при введении нейрокинина В или антагонистов κ-опиоидных рецепторов [165].

На *рис. 1.15* показана предложенная Goodman и соавт. рабочая модель, основанная в первую очередь на опытах, выполненных на овцах [101, 123]. Согласно этой модели, KNDy-нейроны передают сигналы другим KNDy-нейронам, а также, возможно, и другим нейронам аркуатного ядра. При этом высвобождение нейрокинина В стимулирует секрецию кисспептина, которая в свою очередь запускает импульсную секрецию ГнРГ; последующее высвобождение динорфина подавляет секрецию кисспептина, что приводит к прекращению импульса секреции ГнРГ. На рис. 1.15 также представлена модель, основанная на экспериментах, выполненных на козах [128].

Однако есть данные, позволяющие предполагать, что кисспептин, возможно, не требуется для генерирования импульсов секреции ГнРГ. В частности, исследования, в ходе которых осуществляли частый забор крови у испытуемых, показали, что у людей с мутациями *KISSR* сохраняется импульсное высвобождение ЛГ, хотя и со сниженной амплитудой [57, 167]. Также в одном исследовании было показано, что половое созревание происходит и сохраняется фертильность у самок мышей либо с врожденным отсутствием кисспептиновых нейронов, либо с врожденным отсутствием нейронов, экспрессирующих *Kiss1R* [61]. В целом, если проанализировать все имеющиеся на сегодня данные, можно думать, что действие кисспептина не является абсолютно необходимым для импульсной секреции ГнРГ, но оно все же необходимо для нормальной импульсной секреции ГнРГ и в норме оказывает важное влияние на генерирование импульсов секреции ГнРГ.

World Ocean!

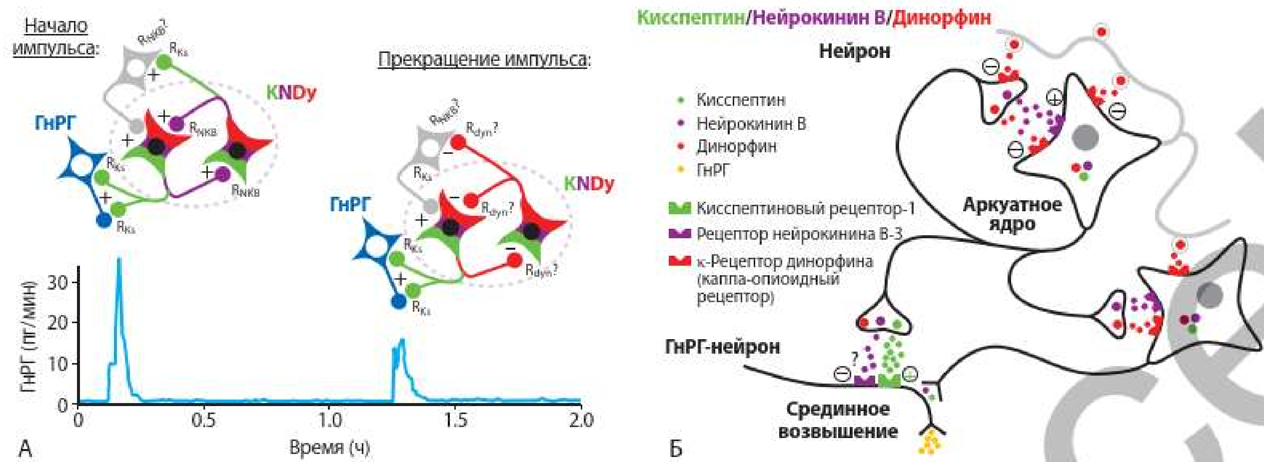


РИС. 1.15. Рабочая модель, показывающая, каким образом KNDy-нейроны могут участвовать в генерировании импульсов секреции ГнРГ. Предложена Goodman и соавт. (А) и Wakabayashi и соавт. (Б): А. Согласно этой модели, нейрокинин B (обозначен *пурпурным цветом*) стимулирует, а динорфин (выделен *красным цветом*) подавляет высвобождение кисспептина, при этом сам кисспептин (обозначен *зеленым цветом*) стимулирует разряды ГнРГ-нейронов. Импульс секреции ГнРГ запускается повышением секреции нейрокинина B, что усиливает высвобождение кисспептина. Нейрокинин B также стимулирует активность не-KNDy-ергических, отвечающих на стимуляцию кисспептином вставочных нейронов, которые поддерживают или усиливают стимуляцию нейрокинином B KNDy-нейронов. Стимуляция нейрокинином B KNDy-нейронов также стимулирует высвобождение динорфина; через короткий промежуток времени повышение концентрации динорфина подавляет высвобождение кисспептина (и нейрокинина B). Эта отмена кисспептиновой стимуляции прекращает импульс секреции ГнРГ; **Б.** Согласно этой модели, KNDy-нейроны аркуатного ядра образуют нейронный контур, внутри которого нейрокинин B (обозначен *пурпурным цветом*) ускоряет, а динорфин (обозначен *красным цветом*) замедляет активацию KNDy-нейронов. Эти реципрокные эффекты нейрокинина B и динорфина вызывают эпизодическую активацию KNDy-нейронов, которая стимулирует высвобождение кисспептина в срединном возвышении. Кисспептин в свою очередь стимулирует высвобождение ГнРГ в портальную систему кровообращения гипофиза. KOR-κ-опиоидный рецептор (С изменениями из: Goodman RL, et al.: A role for neurokinin-B in pulsatile GnRH secretion in the ewe, *Neuroendocrinology* 99:18–32, 2014; and Wakabayashi Y, et al: Neurokinin B and dynorphin A in kisspeptin neurons of the arcuate nucleus participate in generation of periodic oscillation of neural activity driving pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion in the goat. *J Neurosci* 30:3124–3132, 2010)

Секреция гонадотропин-рилизинг-гормона в ходе развития и у взрослых

- Гонадотропины активно секретируются у плода в ходе эмбрионального развития, но затем их секреция сильно уменьшается в детстве; в пубертате секреция гонадотропинов снова усиливается, в результате чего происходит стимуляция гаметогенеза, секреции половых гонадных стероидов и развиваются физические признаки пубертата.
- В течение нормального менструального цикла частота импульсов секреции ГнРГ изменяется; наивысшая частота характерна для поздней фолликулярной фазы, а самая низкая — для лютеиновой фазы; данные изменения в первую очередь отражают наступление и прекращение прогестероновой отрицательной обратной связи; эти изменения влияния прогестерона обусловливают нормальную цикличность секреции ЛГ и ФСГ.
- У мужчин секреция ГнРГ происходит импульсно с постоянной частотой, не проявляя цикличности; в среднем эта частота равна одному импульсу в 2 ч.

Физиология развития нейроэндокринной репродуктивной функции

Схемы секреции ГнРГ заметно изменяются в ходе развития человека. Нейроэндокринные репродуктивные события в раннем созревании, включая периоды до и после установления репродуктивной компетенции, детально обсуждаются в главе 17. Коротко говоря, ГнРГ и гонадотропины активно секретируются *in utero*; пик секреции приходится на середину беременности. У мужчин секреция гонадотропинов заметно стимулирует секрецию андрогенов в яичках, что очень важно для правильной половой дифференцировки. Повышение продукции половых стероидов (например, эстрадиола) в фетально-плацентарной области формирует петлю отрицательной обратной связи, ограничивающей секрецию ГнРГ и гонадотропинов у плода. Рождение сопровождается значительным, но преходящим (от 3 до 9 месяцев) повышением секреции ГнРГ и гонадотропинов («минипубертат» младенчества), что, вероятно, связано с исчезновением фетально-плацентарных половых стероидов. В этом периоде становится очень заметной половая дифференцировка высвобождения гонадотропинов; концентрация ЛГ выше у мальчиков, а концентрация ФСГ выше у девочек. Возможность активного участия кисспептина в минипубертате подтверждается случаем одного пациента со сложной гетерозиготной мутацией *KISSR6*: сильно уменьшена величина полового члена, яички не были опущены в мошонку, а в сыворотке крови к возрасту 2 месяцев практически не определялись гонадотропины, хотя обычно в этом возрасте отмечается их активная секреция [168].

К концу периода младенчества и в периоде раннего детства (у мальчиков раньше, чем у девочек) секреция ГнРГ и гонадотропинов заметно уменьшается, что приводит к наступлению гипогонадотропной фазы детства, для которой характерно снижение концентрации в крови половых стероидов — наступает *ювенильная пауза*. Изучение секреции гонадотропинов у детей показывает в их крови низкую концентрацию ЛГ и ФСГ, высокое отношение ФСГ/ЛГ и низкие частоту и амплитуду импульсов секреции ЛГ [169]. Механизмы, отвечающие за низкую секрецию ГнРГ в этом возрастном периоде, включают в себя подавление функции генератора импульсов секреции ГнРГ (*нейробиологическое торможение*) нейронными

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

системами более высоких порядков (например, нейроны, секретирующие ГАМК и нейропептид Y), а также соответствующее стадии развития отсутствие стимуляции (например, торможение активности нейронов, секретирующих глутамат и норадреналин).

К исходу первого десятилетия жизни заметное усиление в ночное время импульсной секреции ЛГ указывает на то, что нейроэндокринная система начинает запускать пубертат. Большинство исследований позволяют предполагать, что у лиц, рано вступающих в пубертат, во время сна увеличивается частота и амплитуда импульсов секреции ЛГ (ГнРГ) [170]. В течение пубертата возрастает концентрация гонадотропинов в крови [171, 172], в результате чего происходит стимуляция гаметогенеза, секреции гонадных половых стероидов и развитие вторичных половых признаков. Механизмы, лежащие в основе пубертата, выяснены недостаточно хорошо, но, по всей видимости, они являются отражением происходящего в ходе развития ремоделирования тормозных и возбудительных нейронных цепей гипоталамуса. Например, наступление пубертата ассоциируется с уменьшением активности ГАМКергических нейронов и повышением активности таких возбуждающих нейромедиаторов, как глутамат. Представляется, что кисспептин и нейрокинин В также играют важную роль в становлении пубертатного периода у человека, потому что инактивирующие мутации *KISS1, KISS1R, TAC3* или *TAC3R* приводят к невозможности наступления пубертата. Напротив, преждевременное половое созревание сочетается с мутациями, усиливающими функцию *KISS1R* [173] и мутации *KISS1*, в результате которых замедляется разрушение кисспептина [174]. Кроме того, мутация, приводящая к потере активности материнского гена *MKRN3* (кодирующего белок makorinringfinger-3), была признана распространенной и основной причиной центрального преждевременного полового созревания [175, 177] — это позволяет утверждать, что *MKRN3* является элементом нейробиологического торможения. В дополнение к этим транссинаптическим механизмам реактивацию ГнРГ-секреции в пубертате могут стимулировать клетки нейроглии (например, путем секреции факторов роста) [7].

Схемы импульсной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона у взрослых

Исследования с использованием частого взятия крови на анализ и выявления таким способом частоты и амплитуды импульсов секреции ЛГ (и косвенно ГнРГ) позволили идентифицировать картину секреции ЛГ на протяжении овуляторного цикла у человека. В среднем частота следования импульсов секреции ЛГ составляет один импульс в 90 минут в ранней фолликулярной фазе, а к поздней фолликулярной фазе частота постепенно нарастает до одного импульса в час. Исследования на обезьянах показывают, что частота импульсов секреции ГнРГ уменьшается в середине цикла на фоне всплеска секреции [178], но у человека в середине цикла не обнаруживают изменений ни в импульсной секреции ЛГ, ни в импульсной секреции α-субъединицы [179, 180]. В лютеиновой фазе происходит отчетливое уменьшение частоты импульсов секреции ЛГ — она становится равной одному импульсу каждые 3–8 ч. Эти последовательные изменения импульсов секреции ГнРГ являются важными для нормальных изменений гормональной активности в ходе овуляторного цикла [181, 182].

У взрослых людей и приматов импульсы секреции ГнРГ следуют друг за другом с интервалами около одного часа, если (почти) отсутствует отрицательная обратная связь со стороны половых стероидов (например, после хирургического удаления гонад или на фоне естественной менопаузы) [183–185]. Точно так же клетки изолированного человеческого медиобазального гипоталамуса секретируют импульсы ГнРГ каждые 60–100 минут [122], а импульсы секреции ЛГ следуют друг за другом с интервалом около одного часа в любой фазе цикла [184, 186]. На основании этих данных была создана концепция, согласно которой частота импульсов секреции 1 раз в час является характеристической частотой работы генератора импульсов секреции ГнРГ у взрослых, а регулярные, упорядоченные изменения частоты следования импульсов у женщин являются отражением наложения или устранения влияния гонадных половых стероидов (преимущественно прогестерона) по механизму отрицательной обратной связи.

В ходе менструального цикла изменяется также и амплитуда импульсов секреции ЛГ. В фолликулярной фазе амплитуда импульсов секреции ЛГ немного снижается, но к середине цикла резко возрастает (т.е. во время пика секреции ЛГ). Во время лютеиновой фазы амплитуда импульсов секреции ЛГ варьирует, но в среднем в 2 раза превышает их амплитуду в фолликулярной фазе. Важно отметить, что амплитуда импульсов секреции ЛГ может модулироваться центральными механизмами через изменение высвобождения ГнРГ на один импульс его секреции, а также за счет изменений чувствительности гонадотропных клеток к воздействию ГнРГ или же за счет обоих механизмов. Интересно также отметить, что амплитуда импульсов секреции ЛГ проявляет обратную зависимость от интервала, прошедшего после предыдущего импульса [187].

У женщин динамические изменения секреции гонадотропинов необходимы для нормального развития фолликула, овуляции и подготовки к возможной беременности. Напротив, у молодых мужчин наблюдают стабильный ежедневный шаблон секреции ГнРГ и гонадотропинов с частотой следования импульсов в среднем 1 раз в 2 ч. Такая секреция обеспечивает непрерывное протекание сперматогенеза, в результате чего здоровые мужчины в любой момент готовы к оплодотворению. Кроме того, циркадианная секреция тестостерона у мужчин остается изо дня в день относительно постоянной, хотя есть и пик концентрации тестостерона в крови, который приходится на утренние часы.

Регуляция секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и гонадотропных гормонов по механизму обратной связи

- В течение овуляторного цикла у женщин эстрадиол ограничивает амплитуду импульса секреции ГнРГ

World peace!

и гонадотропинов, в то время как прогестерон ограничивает частоту импульсов секреции ГнРГ, но высокая концентрация эстрадиола в середине цикла действует по принципу положительной обратной связи на гонадотропные клетки гипофиза, вызывая заметное повышение высвобождения гонадотропинов — гонадотропиновый всплеск.

- У мужчин секреция ГнРГ ограничивается тестостероном и дигидротестостероном — в дополнение к эстрадиолу, продукту ароматизации тестостерона, но зато эстрадиол является первичным медиатором воздействия отрицательной обратной связи на гонадотропные клетки гипофиза.
- Афферентные нейронные пути (например, кисспептиновые и динорфиновые нейроны) являются ключевыми медиаторами воздействия половых стероидов на секрецию ГнРГ по механизму отрицательной обратной связи.

После наступления пубертата гонадные гормоны непрерывно передают информацию о состоянии функции гонад на гипоталамо-гипофизарную ось. На клетках гипоталамических областей, вовлеченных в регуляцию секреции ГнРГ (и гипофизарных гонадотропинов), экспрессируются рецепторы к эстрогенам, прогестерону и андрогенам, а опосредуемая половыми стероидами отрицательная обратная связь играет ведущую роль в физиологической модификации секреции ГнРГ и гонадотропных гормонов. Эти сигналы стероидной обратной связи могут, таким образом, изменить сигналы, поступающие в гонады, влияя на секрецию ГнРГ, модулируя гипофизарные (гонадотропные) ответы на ГнРГ или сочетая оба эти механизма. В нормальных условиях эти регуляторные петли обратных связей позволяют адекватно поддерживать функцию гонад. Действие по механизму отрицательной обратной связи фармакологических доз половых стероидов (например, в виде оральных контрацептивов) проявляется подавлением секреции гонадотропинов — в этом случае они могут быть использованы для временной контрацепции у женщин. Такую же стратегию контрацепции в настоящее время разрабатывают и для мужчин [188].

Регуляция секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и гонадотропинов по принципу отрицательной обратной связи у женщин

У женщин концентрация эстрадиола соответствует развитию событий в фолликулярной фазе и функции желтого тела в лютеиновой фазе менструального цикла. Когда концентрация относительно низка (т.е. исключая концентрацию непосредственно перед овуляцией), эстрогены ограничивают секрецию гонадотропинов. Этот эффект наиболее отчетливо демонстрируется значительным повышением секреции гонадотропинов при дефиците эстрогенов (т.е. при разрыве петли обратной связи) во время менопаузы [189] и при дефиците ароматазы [190]. Механизмы эстрогенной регуляции по принципу отрицательной обратной связи работают на уровне гипоталамуса [191]. Высвобождение ГнРГ (при прямом измерении содержания в гипоталамусе) увеличивается у овариэктомированных овец и обезьян; данный эффект ослабляется на фоне заместительного введения эстрогенов [191, 193]. У людей высвобождение ГнРГ можно оценить, используя антагонисты ГнРГ, при допущении, что степень подавления секреции ЛГ после неполного угнетения секреции ГнРГ будет обратно пропорциональна эндогенной секреции ГнРГ. У женщин, находящихся в постменопаузе, процент снижения концентрации ЛГ после неполной блокады рецепторов ГнРГ повышается на фоне заместительного введения эстрадиола [194].

В целом результаты проведенных исследований указывают на то, что эстрадиол уменьшает амплитуду импульсной секреции ГнРГ, но не влияет на частоту импульсов [193, 195]. Несмотря на то что в исследовании, проведенном на овариэктомированных обезьянах, было показано, что эстрадиол уменьшает частоту пакетной импульсации в гипоталамусе и частоту импульсов секреции ЛГ [196], исследования женщин в постменопаузе позволяют думать, что заместительное введение эстрогенов в первую очередь уменьшает амплитуду импульсов секреции ЛГ, а не их частоту [185, 197]. Помимо этого, известно, что частота импульсов секреции ЛГ максимальна на уровне одного импульса в час в поздней фолликулярной фазе, когда концентрация эстрадиола относительно высока.

Эстрогены могут также подавлять высвобождение ЛГ в гипофизе в ответ на стимуляцию со стороны ГнРГ, хотя данные на этот счет противоречивы. Например, несмотря на то что эстрадиол резко снижает высвобождение ЛГ у дефицитных по ГнРГ обезьян и овец, получавших экзогенный ГнРГ в виде импульсных инъекций [198, 199], относительно низкие дозы эстрадиола (т.е. не в преовуляторной фазе) практически очень мало влияют на высвобождение ЛГ у страдающих дефицитом ГнРГ женщин, получающих экзогенный ГнРГ в виде импульсных инъекций [40]. Интересно, что вслед за первоначальным снижением высвобождения ЛГ на фоне введения высоких доз эстрадиола может последовать значительное увеличение секреции ЛГ [200]. Такой двухфазный ответ можно трактовать как смену регуляции по принципу отрицательной обратной связи на регуляцию по принципу положительной обратной связи.

Прогестерон является первичным регулятором текущей частоты импульсной секреции ГнРГ у женщин по принципу отрицательной обратной связи. Частота импульсов секреции ЛГ замедляется в тандеме с повышением секреции прогестерона (желтым телом) в ранней лютеиновой фазе [186], частота импульсов секреции ЛГ обратно пропорциональна концентрации прогестерона (а не эстрадиола) на фоне лютеиново-фолликулярного перехода [201]. Более того, введение прогестерона женщинам в фолликулярной фазе, когда в норме концентрация прогестерона обычно низка, замедляет частоту импульсов секреции ЛГ [202]. Точно так же прогестерон в сочетании с небольшой дозой эстрадиола, но не один эстрадиол, замедляет частоту импульсов секреции ЛГ у женщин в постменопаузе [185, 197]. Важно отметить, что способность прогестерона замедлять частоту импульсов секреции

Meduniver.com!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ГнРГ требует «разрешающего» действия эстрадиола [203, 204], что, вероятно, является отражением способности эстрогенов усиливать экспрессию прогестероновых рецепторов на клетках гипоталамуса [205, 206]. Напротив, прогестероновое подавление частоты импульсов секреции ГнРГ угнетается андрогенами. Например, андрогены повышают частоту разрядов клеток, секретирующих ГнРГ, у мышей [207], а у гиперандрогенных женщин, страдающих синдромом поликистозных яичников, высокая частота импульсов секреции ГнРГ относительно резистентна к подавлению по принципу отрицательной обратной связи прогестероном и эстрадиолом [208]. Данный дефект можно устранить введением блокаторов андрогенных рецепторов [209]. Вероятно, эти находки являются следствием опосредованного андрогенами снижения экспрессии прогестероновых рецепторов на клетках гипоталамуса [210].

Положительная обратная связь и повышение секреции гонадотропинов в середине цикла

В своем большинстве процессы в эндокринологии регулируются по принципу отрицательной обратной связи. Однако овуляторный менструальный цикл уникален в том отношении, что он зависит от положительного воздействия половых стероидов на гипоталамо-гипофизарную ось. Специфичность заключается в том, что высокая концентрация эстрадиола, обусловленная секрецией в доминирующем яичниковом фолликуле, может заметно повысить высвобождение гонадотропинов — гонадотропиновый преовуляторный всплеск (всплеск середины цикла). По существу, эстрадиол, выделяющийся из преовуляторного фолликула, подает гипоталамо-гипофизарной оси сигнал о том, что фолликул готов к овуляции. Эффект положительной обратной связи обусловлен как достигнутой концентрацией эстрадиола, так и длительностью ее повышения, как это было показано у обезьян [211] и женщин [212]. Несмотря на то что этот всплеск характеризуется значимым выбросом обоих гонадотропинов, высвобождение ЛГ превосходит таковое ФСГ, и концентрации их в крови увеличиваются в 10 и 4 раза соответственно; поэтому такой всплеск часто называют всплеском секреции лютеинизирующего гормона.

Гонадотропиновый всплеск в середине цикла неизменно оказывает положительное воздействие на гипофиз, значительно повышая секрецию гонадотропинов в ответ на стимуляцию ГнРГ [213, 214]. Однако остается неясным, зависит ли положительный эффект гонадотропного всплеска на гипоталамус от видовой принадлежности. Секреция ГнРГ в ответ на повышение концентрации ЛГ усиливается у крыс [215] и овец [216]; такое повышение секреции ГнРГ представляется физиологически важным у этих видов. Точно так же высвобождение ГнРГ усиливается в ответ на положительное воздействие повышения секреции эстрадиола у самок обезьян [217, 18]. Однако всплеск ЛГ можно индуцировать высокими концентрациями эстрадиола у дефицитных по ГнРГ обезьян, получающих постоянную дозу (экзогенного) ГнРГ в виде почасовых импульсов [219], что позволяет утверждать, что повышение секреции ГнРГ не является необходимым для генерирования всплеска ЛГ у этих животных.

В исследовании, где использовали неполную блокаду рецепторов ГнРГ с целью оценки его секреции у женщин, было достаточно убедительно показано, что секреция ГнРГ может на самом деле уменьшаться в середине цикла в сравнении с поздней фолликулярной и ранней лютеиновой фазами [220]. Подобным образом импульсное введение постоянной дозы экзогенного ГнРГ вызывает всплеск секреции ЛГ у дефицитных по ГнРГ женщин [214]. Действительно, всплеск концентрации ЛГ может происходить у таких женщин даже на фоне снижения доз импульсных введений в середине цикла [221]. Помимо этого, несмотря на повышение метаболической активности в гипофизе женщин в середине цикла (что было подтверждено позитронно-эмиссионной томографией — ПЭТ), в гипоталамусе увеличения метаболической активности в это время не наблюдают [222]. Таким образом, хотя длительная стимуляция секреции ГнРГ играет очень важную роль в генерировании всплеска секреции ЛГ у женщин (т.е. этот всплеск можно предотвратить блокадой рецепторов к ГнРГ [223, 224]), имеющиеся на сегодня данные не позволяют утверждать, что у женщин всплеск секреции гонадотропинов сопровождается повышением высвобождения ГнРГ.

Прогестерон потенцирует секрецию гипофизарных гонадотропинов в ответ на воздействие ГнРГ [225, 226], а при введении в лютеиновой фазе блокатора прогестероновых рецепторов мифепристона происходит уменьшение амплитуды и частоты импульсов секреции ЛГ [227, 228], а также снижение секреции ЛГ в ответ на введение экзогенного ГнРГ [228]. Тем не менее у женщин, перенесших овариэктомию и получающих заместительную терапию эстрогенами, прогестерон сам по себе (т.е. без высоких доз эстрадиола) не способен вызывать всплеск секреции гонадотропинов. На самом деле прогестерон может даже блокировать всплеск секреции гонадотропинов, если его ввести до инъекции высокой дозы эстрадиола [229], однако при этом он повышает секрецию гонадотропинов на фоне характерной для преовуляторной фазы концентрации эстрадиола [212, 230]. Несмотря на то что эстрадиол и сам по себе может спровоцировать всплеск секреции ЛГ, подъем концентрации прогестерона в поздней фолликулярной фазе, которая начинается приблизительно за 12 ч до наступления всплеска ЛГ [217, 231], является важным для полного проявления гонадотропинового всплеска середины цикла. Например, прогестерон увеличивает продолжительность всплеска [212], а введение блокатора прогестероновых рецепторов мифепристона задерживает наступление всплеска [232]. В нескольких исследованиях было показано, что прогестерон может играть важную роль в увеличении концентрации ФСГ в середине цикла [229, 230], в то время как в других работах было показано, что достаточно одного эстрадиола для того, чтобы обеспечить нормальный всплеск секреции ФСГ [212, 233].

Интересно отметить, что, несмотря на то что у человека наблюдают половой диморфизм нейронных популяций гипоталамуса (например, кисспептиновых

World page!

нейронов), нейронные цепи, необходимые для всплеска секреции ЛГ, присутствуют и у самцов приматов. Например, у самцов приматов, орхиэктомированных после наступления половой зрелости, введение эстрадиола может вызвать всплеск секреции ЛГ [234], а трансплантация яичников — индуцировать всплески ЛГ и другие нейроэндокринные изменения, которые поддерживают цикличность функций пересаженного яичника [238]. В эксперименте у взрослых мужчин можно индуцировать регуляторную активность эстрадиола и прогестерона по принципу положительной обратной связи [236, 237], но в норме такая активность у мужчин отсутствует.

Регуляция секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и гонадотропных гормонов у мужчин по принципу отрицательной обратной связи

В противоположность циклическим изменениям секреции этих гормонов у женщин, у половозрелых мужчин в норме наблюдают относительно постоянную частоту импульсов секреции ЛГ, равную в среднем одному импульсу в 120 минут в зависимости от относительно стабильной концентрации половых стероидов и соответствующих эффектов отрицательной обратной связи (тоническое ингибирование). У самцов обезьян двусторонняя орхиэктомия приводит к повышению концентрации ЛГ, повышению частоты и амплитуды импульсов его секреции — эти эффекты можно устранить физиологичной заместительной терапией тестостероном [238]. У мужчин с дефицитом секреции тестостерона (либо в связи с тестикулярной недостаточностью, либо в связи с приемом таких ингибиторов стероидогенеза, как кетоконазол) наблюдают повышение концентрации ЛГ, повышение частоты и амплитуды импульсов секреции этого гормона — эти изменения можно, по крайней мере отчасти, купировать заместительным введением тестостерона [239–241].

Важность андрогенных рецепторов в реализации отрицательного влияния на секрецию ЛГ подтверждается повышением его концентрации при нечувствительности к андрогенам [242] и блокаде андрогенных рецепторов [243, 244]. Более того, средняя концентрация ЛГ в крови мужчин снижается на фоне введения дигидротестостерона (ДГТ) — мощного андрогена, который не подвергается ароматизации и не превращается в эстрадиол [245–247]. При этом известно, что часть синтезированного тестостерона ароматизируется до эстрадиола либо в тестикулярных клетках Лейдига, либо вне гонад, а эстроген может оказывать негативное влияние на гипоталамо-гипофизарную ось. Например, введение эстрадиола снижает секрецию ЛГ у здоровых мужчин и мужчин, лишенных гонад [243, 245, 248, 249]. Объединив эти данные, можно утверждать, что андрогены и эстрогены оказывают отрицательное воздействие на гипоталамо-гипофизарную ось.

Многие исследования подтверждают предположение о том, что генератор импульсов секреции ГнРГ находится под влиянием (по крайней мере частичным) регуляции половыми стероидами по принципу отрицательной обратной связи. Например, ДГТ может снижать частоту импульсов секреции ЛГ у мужчин [247], а некоторые [243, 244], но не все [250], исследования позволяют утверждать, что блокада андрогенных рецепторов повышает частоту импульсов секреции ЛГ у мужчин. Точно так же значительное повышение частоты импульсной секреции ЛГ под воздействием высоких доз кетоконазола, который подавляет стероидогенез в гонадах и надпочечниках, а также угнетает активность ароматазы, полностью устраняется заместительной терапией тестостероном, несмотря на низкую концентрацию эстрадиола, причем секреция ЛГ восстанавливается лишь в очень небольшой степени при введении одного только эстрадиола (на фоне сохранения низкой концентрации тестостерона) [241]. С другой стороны, ингибиторы ароматазы [251] и антагонисты эстрогенов [248, 252, 254] повышают частоту импульсной секреции ЛГ у здоровых мужчин, а введение эстрогенов мужчинам с дефицитом фермента ароматазы снижает частоту импульсной секреции ЛГ [255]. Все вместе эти данные свидетельствуют о том, что андрогены и эстрогены влияют на гипоталамическую секрецию ГнРГ по принципу отрицательной обратной связи.

В противоположность двойной (андрогены и эстрогены) стероидной регуляции импульсной секреции ГнРГ ряд исследований позволяет предполагать, что эстрадиол является главным медиатором в петле отрицательной обратной связи, регулирующей секрецию гонадотропных гормонов гипофиза [241, 245, 249, 256]. Например, блокада андрогенных рецепторов не изменяет ответ секреции ЛГ на экзогенное введение ГнРГ, что было показано в некоторых исследованиях [244, 250], а подавление активности ароматазы устраняет способность тестостерона снижать стимулируемую ГнРГ секрецию ЛГ и ФСГ [240]. Возможно, самыми убедительными были исследования, в ходе которых мужчинам с дефицитом ГнРГ вводили экзогенный ГнРГ в виде постоянных импульсных доз. В этой ситуации гормонального пэтч-клэмпа введением по отдельности тестостерона и эстрадиола удавалось снизить концентрацию ЛГ и ФСГ в крови, в то время как изолированное введение ДГТ к такому эффекту не приводило. В другом исследовании с постоянным введением ГнРГ амплитуда импульсов секреции ЛГ и средняя концентрация ЛГ в крови повышались после введения высоких доз кетоконазола, а показатели ЛГ нормализовались под воздействием эстрадиола, но не тестостерона [241]. На основании всех этих данных можно утверждать, что медиатором тестостероновой регуляции секреции гонадотропных гормонов гипофиза по механизму отрицательной обратной связи является эстрадиол.

Кисспептиновые и KNDy-нейроны как медиаторы регуляции секреции гонадотропин-рилизинг-гормона половыми стероидами по механизму отрицательной обратной связи

Данные, полученные в исследованиях, выполненных на грызунах, овцах и обезьянах, позволяют предполагать, что влияние половых стероидов на секрецию ГнРГ опосредуется кисспептиновыми и KNDy-нейронами, во всяком случае отчасти. Несмотря на то что ГнРГ-нейроны экспрессируют определенное количество

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

стероидных рецепторов, кисспептиновые и KNDy-нейроны демонстрируют очень тесное расположение относительно рецепторов к эстрогенам [81], прогестерону [124] и андрогенам [257]. У самок обезьян экспрессия кисспептина заметно подавляется под действием эстрогенов или сочетания эстрогенов с прогестероном [79]. Кроме того, дефицит половых стероидов сочетается с повышением экспрессии кисспептина в инфундибулярном (аркуатном) ядре параллельно с циркулирующими гонадотропными гормонами — и этот эффект устраняется введением эстрадиола у самок [79, 81] или тестостерона (либо эстрадиола) у самцов [257]. В сравнении с показателями у женщин, находящихся в пременопаузе, число экспрессирующих продинорфин нейронов в инфундибулярном ядре уменьшается у женщин, находящихся в постменопаузе [258]. Исследование на трупном материале показывает, что у мужчин количество клеточных тел инфундибулярных кисспептиновых нейронов, а также число их волокон и контактов с ГнРГ-нейронами увеличивается с возрастом, что подтверждает гипотезу о том, что по мере старения ослабевает влияние половых стероидов на секрецию ГнРГ по принципу обратной связи [259]. Помимо влияния на экспрессию кисспептина, эстрогены модулируют реакцию ГнРГ-нейронов на кисспептин у мышей [69]. Модель участия KNDy-нейронов в отрицательной обратной связи показана на *рис. 1.16*.

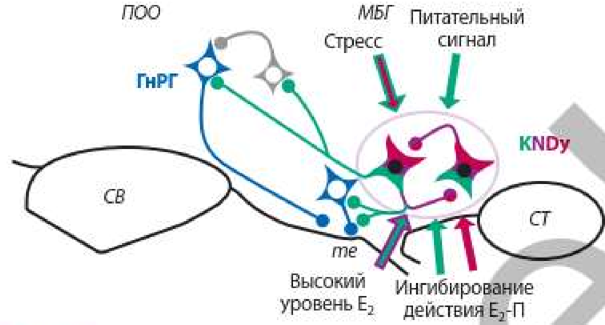


РИС. 1.16. **Модель воздействия KNDy-сигналов на нейроны, высвобождающие ГнРГ, основанная на данных, полученных в опытах на овцах.** KNDy-пептиды включают кисспептин (обозначен *зеленым цветом*), который стимулирует ГнРГ-нейроны, нейрокинин В (обозначен *пурпурным цветом*) и динорфин (обозначен *красным цветом*). Основные предположительные воздействия на секрецию ГнРГ со стороны пептидов KNDy обозначены цветом стрелок. Например, подавление эстрадиолом (E_2) может привести к снижению содержания кисспептина (*зеленая стрелка*), в то время как подавление прогестероном может привести к повышению секреции динорфина. Двухцветные стрелки означают, что данный эффект может реализоваться более чем одним KNDy-пептидом (например, у овец стимуляция секреции ГнРГ высокими концентрациями E_2 может сочетаться с повышением секреции как кисспептина, так и нейрокинина В). Возможность того, что активация кисспептином ГнРГ-нейронов опосредуется вставочными нейронами, показана *серой клеткой*. МБГ — медиобазальный гипоталамус; П — прогестерон; ПЗН — перекрест зрительных нервов; ПОО — преоптическая область; СВ — срединное возвышение; СТ — сосцевидные тела. (С изменениями из: Lehman NN, Coolen LM, Goodman RL: Mini review: Kisspeptin/neurokinin B/dynorphin [KNDy] cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion, *Endocrinology* 151:3479–3489, 2010)

Представляется, что кисспептин играет ключевую роль в повышении секреции ЛГ в середине цикла у самок грызунов. У мышей, лишенных *Kiss1* и *Kiss1R*, такое повышение секреции не наблюдается [260], а у здоровых крыс подъем секреции ЛГ можно устранить введением антагониста кисспептина [261] или моноклональных антител к кисспептину [261]. Особый интерес представляют полученные на грызунах данные, позволяющие предполагать, что кисспептиновые нейроны в передневентральном перивентрикулярном ядре активируются эстрадиолом, в то время как активность кисспептиновых нейронов, расположенных в аркуатном ядре, эстрадиолом подавляется [81]. Кроме того, непосредственное введение эстрадиола в медиальную преоптическую область (место расположения передневентрального перивентрикулярного ядра) индуцирует повышение секреции ЛГ, в то время как непосредственное введение эстрадиола в медиобазальный гипоталамус (что приводит к повышению содержания эстрадиола в гипофизе) такого повышения не вызывает [263]. Эти и другие данные, полученные на грызунах, привели к созданию модели, согласно которой кисспептиновые нейроны аркуатного ядра регулируют тоническое высвобождение ГнРГ в петле эстрогеновой отрицательной обратной связи, в то время как кисспептиновые нейроны в передневентральном перивентрикулярном ядре опосредуют эстрогеновые эффекты, реализуемые по механизму положительной обратной связи (*рис. 1.17*).

Остается неясным, играет ли популяция кисспептиновых нейронов, гомологичных нейронам в передневентральном перивентрикулярном ядре грызунов, такую же роль у приматов. Несмотря на то что повышение секреции ЛГ в середине цикла требует полного сохранения функции преоптической области у грызунов [264], обезьяны сохраняют способность продуцировать всплески секреции ЛГ после отделения медиобазального гипоталамуса от остального мозга [148]. Помимо этого, всплески сохраняются и после разрушения преоптической области, которая включает в себя передневентральное перивентрикулярное ядро и супрахиазматическое ядро, что было показано только в одном исследовании на обезьянах [265], но не подтверждено в другом [266]. Несмотря на то что исследования на обезьянах и людях указывают на присутствие кисспептиновых нейронов в преоптической области [79, 80, 267], остается неясным, являются ли они аналогом таких же нейронов у грызунов. Интересно отметить, что экспрессия кисспептина возрастает в каудальном отделе аркуатного ядра в предовуляционный период как у обезьян, так и у овец [267–269], и некоторые специалисты считают, что кисспептиновые нейроны этой области представляют собой особую популяцию, играющую важную роль в повышении секреции ЛГ в середине цикла. Как бы то ни было, нельзя с уверенностью утверждать, что некая особая популяция нейронов должна непременно участвовать в этом процессе у женщин, так как у них в середине цикла практически не происходит увеличения секреции ГнРГ (что было упомянуто выше в этой главе). Таким образом, как именно это интригующее наблюдение на животных моделях соотносится с нейрофизиологией человека, остается пока неясным.



РИС. 1.17. Модель опосредованной кисспептином обратной связи в регуляции секреции ГнРГ и гонадотропинов у грызунов. Согласно этой модели, кисспептиновые нейроны (Kiss1) аркуатного ядра самцов и самок отдают проекции к ГнРГ-нейронам и стимулируют их активность. Активность этой популяции кисспептиновых нейронов подавляется гонадными половыми стероидами (т.е. эстрадиолом (Е), прогестероном (П) и тестостероном (Т)). Таким образом, тоническая секреция ГнРГ в первую очередь регулируется относительно низкими концентрациями эстрадиола через кисспептиновые нейроны аркуатного ядра. У самок есть другая популяция кисспептиновых нейронов в передневентральном перивентрикулярном ядре, которые также отдают проекции к ГнРГ-нейронам и стимулируют секрецию ГнРГ. Однако эстрадиол стимулирует кисспептиновые нейроны в ПВПВЯ — в противоположность эстрадиоловому угнетению активности кисспептиновых нейронов в аркуатном ядре. Таким образом, несмотря на то что в высоких концентрациях эстрадиол подавляет у самок активность кисспептиновых нейронов в аркуатном ядре, он же стимулирует активность кисспептиновых нейронов в ПВПВЯ, что и приводит к всплеску секреции ГнРГ в середине цикла (Из: Oakley AF, Clifton DK, Steiner RA: Kisspeptin signaling in the brain, *Endocr Rev* 30:713–743, 2009)

Селективная регуляция секреции гипофизарного фолликулостимулирующего гормона

Ингибины, активины и фоллистатин влияют преимущественно на секрецию ФСГ, внося свой вклад в разницу высвобождения ЛГ и ФСГ в ходе менструального цикла [41]. В средней и поздней фолликулярной фазе и лютеиновой фазе эстрадиол и ингибины селективно подавляют высвобождение ФСГ из гонадотропных клеток гипофиза. Ингибины — это гетеродимерные белки, представители суперсемейства трансформирующих факторов роста (ТФР), существующие в двух изоформах — ингибин А и ингибин В, содержащие идентичные α-субъединицы и различные β-субъединицы (βА у ингибина А и βВ у ингибина В). Ингибины в основном синтезируются в яичниках: ингибин В секретируется зернистыми клетками яичников, главным образом в раннюю фолликулярную фазу в ответ на стимуляцию ФСГ; ингибин А синтезируется и секретируется в желтом теле в лютеиновую фазу в ответ на стимуляцию ЛГ. Основная функция ингибинов заключается в подавлении высвобождения ФСГ из гонадотропных клеток гипофиза. У мужчин ингибин В секретируется клетками Сертоли и является ключевым регулятором высвобождения ФСГ гипофизом по механизму отрицательной обратной связи, при этом эстрадиол тоже подавляет секрецию ФСГ в гипофизе [270].

Активин является димерным белком, существующим в трех изоформах: активин А (βАβА), активин В (βВβВ) и активин АВ (βАβВ). β-Субъединицы активинов и ингибинов идентичны. Активин, продуцируемый в гонадотропных клетках гипофиза, стимулирует высвобождение ФСГ по паракринному механизму. Фоллистатин является мономерным белком, синтезируемым в передней доле гипофиза (включая фолликуло-звездчатые клетки). Он подавляет секрецию ФСГ, связывая активин, делая его неактивным. Интересно отметить, что продукция фоллистатина в гонадотропных клетках изменяется синхронно с частотой импульсной секреции ГнРГ — это один из механизмов, объясняющих, почему частота импульсной секреции ГнРГ по-разному влияет на высвобождение ЛГ и ФСГ [48, 271]. В противоположность ингибинам, которые действуют согласно эндокринному механизму, активин и фоллистатин, продуцируемые в гипофизе, влияют на секрецию ФСГ по аутокринно-паракринному механизму.

Нейроэндокринная адаптация репродуктивной системы к условиям недостатка энергии, стресса и лактации

- Репродуктивная функция нарушается в условиях недостаточного поступления энергии и/или стресса; эта ситуация находит отражение в центральном подавлении частоты импульсной секреции ГнРГ и снижении секреции гонадотропинов.
- Лактация сочетается с подавлением импульсной секреции ГнРГ и низкой концентрацией гонадотропинов; это обусловлено высокой потребностью лактации в энергии (снижение поступления энергии), гиперпролактинемией и другими (например, нервными) механизмами.

Взаимодействие между репродуктивной нейроэндокринной функцией и доступностью энергии

Метаболическая энергия требуется организму для поддержания целого ряда процессов, включая поддержание клеточных функций, осуществления мышечных сокращений (например, сердечной мышцы, произвольной мускулатуры), термогенеза и роста. Снижение поступления энергии может быть результатом кратковременного или долговременного уменьшения поступления пищевых калорий (например, при голодании или нервной анорексии), при недостаточном

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

поступлении калорий в условиях повышенной потребности в них (например, в условиях повышенной физической нагрузки) или при снижении способности использовать источники энергии (такое можно наблюдать при тяжелом и декомпенсированном сахарном диабете). В подобных ситуациях энергия используется по возможности; например, энергия, используемая для какого-то одного процесса, не может быть использована для другого. Таким образом, энергоемкие процессы выстраиваются по приоритетам, причем преимущество отдается процессам, отвечающим за поддержание жизни индивида.

Репродукция (размножение), в особенности вынашивание беременности и лактация, является весьма требовательным в плане потребления метаболической энергии процессом. Например, вынашивание плода требует дополнительно 80 тыс. килокалорий [272]. Поскольку размножение не является процессом, критически важным для выживания индивида, он при недостатке доступной энергии отключается; снижение доступности энергии подавляет репродуктивную функцию (нутриициональное бесплодие). Такое решение имеет биологическое преимущество для организма и в конечном счете для всего вида. В принципе это адекватный адаптивный ответ. Полагают, что такой механизм действует при функциональной гипоталамической аменорее — обратимом заболевании, проявляющемся подавлением гипоталамо-гипофизарной функции, которое развивается в отсутствие каких-либо анатомических нарушений и часто сочетается со сниженной массой тела, расстройствами пищевого поведения (диетические ограничения), чрезмерными физическими нагрузками и/или психологическим стрессом.

Функциональные взаимоотношения между метаболическим статусом и репродуктивной функцией опосредуются частью нервной системы, локализованной в гипоталамусе, а функциональная гипоталамическая аменорея характеризуется нарушениями секреции ГнРГ и гонадотропинов. Несмотря на то что у большинства женщин с функциональной гипоталамической аменореей наблюдают низкую частоту импульсов секреции ЛГ [273, 274], в целой группе таких пациенток может иметь место значительная вариабельность этого показателя, включая полное отсутствие импульсов, снижение частоты и амплитуды импульсов, снижение одной только частоты, снижение одной только амплитуды, а также нормальную амплитуду и частоту; причем механизмы могут меняться с течением времени у одной и той же женщины [8, 273, 274]. У этих больных секреция ГнРГ и гонадотропинов неадекватна для поддержания нормального развития фолликула, продукции эстрогенов и гонадотропинового всплеска в середине цикла, однако циклическую овуляцию и фертильность можно восстановить импульсным введением экзогенного ГнРГ [8].

Некоторые ученые предположили, что нарушение репродуктивной функции при функциональной гипоталамической аменорее является отражением недостатка жира в жировых депо — это *гипотеза достаточной полноты* [275]. Тем не менее большой массив данных подтверждает гипотезу о том, что именно снижение поступления энергии является главной причиной нарушения репродуктивной функции в этой ситуации. Например, количество подкожного жира не позволяет точно отличить спортсменку, страдающую аменореей, от спортсменки, не страдающей ею [276]. Кроме того, ограничение поступления калорий может привести к аменорее до снижения массы тела; у больных с нарушениями пищевого поведения в анамнезе аменорея может сохраняться и после восстановления веса тела [277]. Точно так же картину, совпадающую с картиной функциональной гипоталамической аменореи, можно наблюдать вскоре после бариатрической операции по поводу тяжелого ожирения — в условиях отрицательного энергетического баланса, но при сохранении некоторой степени ожирения (например, при индексе массы тела после операции около 35 кг/м^2) [278]. Более того, патологические изменения в импульсной секреции ЛГ развиваются очень быстро (в течение 5 дней) после контролируемого ограничения потребления калорий [279]. Эксперименты с участием женщин и на обезьянах позволяют предполагать, что репродуктивная функция сохраняется до тех пор, пока поступление калорий не снижается более чем на 30% (*рис. 1.18*) [279, 280]. Взятые в целом все эти данные позволяют утверждать, что нарушение репродуктивной функции в этих условиях является отражением ограничения поступления энергии, а не состава тела *perse*. Важно отметить, что энергетический баланс (а значит, и массу тела) можно поддерживать на фоне ограниченного поступления калорий путем снижения интенсивности обмена [281] и за счет отключения таких не критически важных функций, как размножение.

Вопреки мнению некоторых специалистов о специфическом влиянии физических нагрузок, адекватное потребление калорий, позволяющее восполнять их расход, предупреждает нарушение секреции ЛГ несмотря на значительные ежедневные физические нагрузки [282]. Точно так же, хотя аменорею можно индуцировать у обезьян постепенным увеличением ежедневной физической нагрузки при постоянной калорийности суточного рациона [283], назначение дополнительных калорий, компенсирующих энергетические затраты, устраняло аменорею несмотря на сохранение физических нагрузок [284].

Мы до сих пор плохо понимаем нейробиологические механизмы, лежащие в основе функциональной гипоталамической аменореи, и механизмы, определяющие влияние состояния питания на репродуктивную систему. Хронический дефицит поступления энергии сочетается с невообразимым числом адаптационных нейроэндокринных событий и гормональных изменений, включая снижение секреции лептина, инсулина, инсулиноподобных факторов роста и снижение концентрации тиреоидных гормонов; отмечается повышение содержания в крови гормона роста и грелина, а помимо этого, происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [285]. Ряд этих изменений может влиять на секрецию ГнРГ и гонадотропинов и таким образом транслировать влияние сниженного поступления энергии на репродуктивную функцию. Большое внимание исследователи уделяют

World Peace!

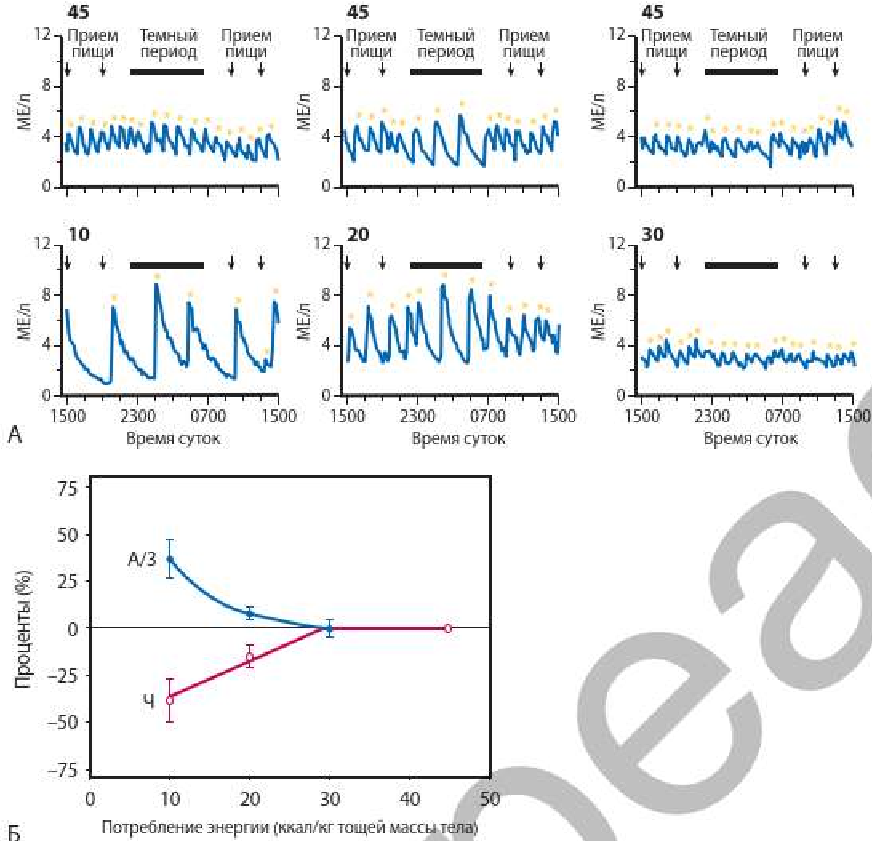


РИС. 1.18. Влияние доступности энергии на импульсную секрецию ЛГ у здоровых женщин: А. Репрезентативная последовательность суточной секреции ЛГ у трех женщин при различной величине доступности энергии. Эти исследования были спланированы так, чтобы оценить эффект физической нагрузки и уменьшения поступления энергии у женщин с привычным сидячим образом жизни с регулярным менструальным циклом. В этом исследовании расходы энергии на физическую нагрузку для всех участниц были установлены на уровне приблизительно 840 ккал/сут, а доступность калорий варьировала за счет изменения калорийности пищевого рациона. Если доступность энергии определить как содержание калорий в рационе минус расход энергии на физические нагрузки, что соответствует части энергии, которая расходовалась на нужды, отличные от выполнения нагрузок, то эта часть энергии нормировалась по свободной от жира массе тела (обозначено как ккал/кг тощей массы тела — ТМТ), 45 ккал на кг ТМТ характеризует сбалансированное поступление калорий, а профили секреции ЛГ в этих условиях показаны на *верхних графиках*. В условиях ограниченного поступления калорий (10, 20 и 30 ккал/кг ТМТ) изменялась секреция ЛГ (изменения показаны на *нижних графиках*). Значимые импульсы секреции ЛГ отмечены *звездочками*, *стрелками* обозначено время приема пищи, *черными полосами* отмечено темное время суток; **Б.** Связь между доступностью энергии и характеристиками импульсной секреции ЛГ. Доступность энергии отложена на оси абсцисс, на оси ординат отложена амплитуда импульсов секреции ЛГ (*сплошные кружки*) и частота импульсов секреции ЛГ (*белые кружки*). Доступность выражена в виде процентной доли от доступности при поступлении калорий в объеме 45 ккал/кг ТМТ в сутки. (Обратите внимание на то, что амплитуды импульсов секреции ЛГ разделены на 3.) Снижение доступности энергии до уровня 30 ккал/кг ТМТ не нарушало характер импульсной секреции ЛГ; уменьшение поступления энергии ниже 30 ккал/кг ТМТ сочетается с прогрессирующим уменьшением частоты импульсов секреции ЛГ и соответствующим увеличением их амплитуды. (С изменениями из: Loucks AB, Thuma JR: Luteinizing hormone pulsatility is disrupted at a threshold of energy availability in regularly menstruating women, *J Clin Endocrinol Metab* 88:297–311, 2003)

«разрешающей» роли лептина — гормона, секретируемого в жировой ткани и сигнализирующего в ЦНС о метаболическом статусе организма, т.е. косвенно оказывающего влияние на пищевое поведение, расход энергии и размножение. У людей и мышей, страдающих врожденным отсутствием лептина или лептиновых рецепторов (LepR) (например, мыши ob/ob и db/db соответственно), не наступает пубертат и развивается бесплодие; при отсутствии лептина лечение заключается в его введении [286, 287]. Низкий уровень лептина наблюдали у женщин с функциональной гипоталамической аменореей [288], в связи с чем высказано предположение о специфической роли лептина и проведено небольшое исследование, в ходе которого было показано, что введение рекомбинантного человеческого лептина улучшало и восстанавливало импульсную секрецию ЛГ и концентрацию эстрадиола у женщин с функциональной гипоталамической аменореей [289]. Несмотря на то что концентрация лептина в крови обычно положительно коррелирует с массой жира, она (концентрация) может быстро изменяться и, как правило, подавляется отдельными приемами подавления секреции ЛГ, например кратковременным ограничением поступления калорий [290].

Считается, что целый ряд нейропептидов участвует во влиянии доступности энергии на состояние репродуктивной функции, включая такие пептиды, как кисспептин, нейропептид Y, галаниноподобный пептид, бета-эндорфин, кортикотропин-рилизинг-гормон, грелин и полипептид YY. Несмотря на то что метаболические сигналы могут действовать непосредственно на секретирующие ГнРГ нейроны, многие исследования позволяют предполагать, что в этом процессе участвуют афферентные нейронные цепи. Например, в экспериментах на мышах было показано, что метаболические сигналы могут передаваться на генератор

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

импульсов секреции ГнРГ из различных областей мозга, например из вентрального премамиллярного ядра (например, эффекты лептина) [291] и из самого заднего поля (areapostrema) (например, при отсутствии доступной глюкозы) [292]. Растущее число данных позволяет предполагать, что влияние доступности источников энергии на репродуктивную функцию, по крайней мере отчасти, опосредуется кисспептиновыми нейронами [293, 294]. Например, у лептин-дефицитных мышей (ob/ob) продемонстрировано снижение экспрессии гена *Kiss1* в клетках гипоталамуса, которая частично восстанавливается после введения экзогенного лептина [295]. Некоторые исследования показывают, что повышение опиоидного фона может снижать частоту импульсов секреции ГнРГ при функциональной гипоталамической аменорее [274, 296–298].

Несмотря на то что успешная репродуктивная функция у самцов не требует больших метаболических затрат, метаболический стресс может влиять на репродуктивную функцию и у них. Например, у здоровых молодых мужчин, проходящих службу в подразделениях рейнджеров, которая связана с многочисленными стрессами, такими как, например, периодическое ограничение калорийности пищи с потерей веса до 10–12 кг, наблюдали снижение концентрации ЛГ, а концентрация в крови тестостерона подчас снижалась до уровня, характерного для кастрации [299]. Восстановление нормального поступления калорий быстро возвращало содержание тестостерона в крови к нормальному уровню, несмотря на продолжение действия других стрессовых факторов (физических нагрузок, недостатка сна). Интересно отметить, что введение экзогенного лептина предупреждало снижение концентрации ЛГ и тестостерона при кратковременном голодании у мужчин [300]. Помимо этого, нервная анорексия у мальчиков-подростков и мужчин сочетается с явными признаками гипогонадотропного гипогонадизма [301]. Чувствительность мужской репродуктивной функции к поступлению энергии позволяет предполагать задержку репродукции в периоды уменьшения доступности энергии; эти регуляторные механизмы развились у самцов, потому что такое воздержание дает преимущество другим представителям вида (самкам и потомству).

Влияние стресса на репродуктивную нейроэндокринную функцию

Функциональная гипоталамическая аменорея в условиях снижения поступления энергии являет собой частный случай подавления репродуктивной функции под воздействием стресса. Термином «*стрессор*» обозначают реальную или потенциальную угрозу сохранению гомеостаза, например к стрессорам относятся травмы, болезни, экстремальные температуры, недостаточное поступление энергии с пищей, приближение хищника и ситуации, вызывающие психологический дистресс. Природа ответа на стресс зависит от конкретных свойств стрессора, но, как правило, включает нейронный и нейроэндокринный ответ. Группа нейронов гипоталамического паравентрикулярного ядра отдает проекции в срединное возвышение, где они секретируют кортикотропин-рилизинг-гормон в портальную систему гипофиза. Кортикотропин-рилизинг-гормон (и в определенной степени секретируемый совместно с ним аргинин-вазопрессин) стимулирует кортикотропные клетки передней доли гипофиза, высвобождающие АКТГ, который в свою очередь стимулирует продукцию глюкокортикоида коры надпочечников (кортизола). Субпопуляция паравентрикулярных нейронов участвует также в регуляции активности автономной симпатической нервной системы, которая содержит нервные пути, идущие в ствол головного мозга, в спинной мозг и мозговое вещество надпочечников (т.е. пути, соединенные с симпатоадреналовой системой). К другим составляющим стрессового ответа относят возбудительные системы и голубое пятно, ядро в стволе головного мозга, отвечающее за эмоциональные и когнитивные реакции на стресс. Таким образом, стрессоры запускают целостную нейронную, эндокринную и поведенческую реакцию, которая на короткое время поддерживает сохранение гомеостаза и обеспечивает выживание. Например, активация симпатоадреналовой оси приводит к повышению секреции адреналина — важного компонента реакции борьбы или бегства, в то время как активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси повышает секрецию кортизола и обеспечивает мобилизацию энергетических ресурсов.

Хронический стресс и чрезвычайно сильный кратковременный стресс могут подавлять репродуктивную функцию — это адекватный адаптивный ответ на угрозу нарушения гомеостаза. Например, критически тяжелые заболевания сочетаются с обратимым гипогонадотропным гипогонадизмом [302, 303]. Механизмы, лежащие в основе подавления репродуктивной функции на фоне стресса, чрезвычайно сложны. Несмотря на то что главной составляющей этого подавления является подавление секреции ГнРГ, стресс может оказывать непосредственное воздействие также и на гипофиз и половые железы. Надо особо отметить, что специфика влияния стресса на различные аспекты репродуктивной функции зависит от целого ряда факторов, включая видовую и половую принадлежность, фоновый гормональный уровень (например, при интактных половых железах или на фоне кастрации), а также от вида стресса.

Считают, что в обусловленном стрессом подавлении секреции ГнРГ играет роль целый ряд медиаторов, включая: кортикотропин-рилизинг-гормон (который активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, но также, как полагают, оказывает действие и на ЦНС), кортикотропин-рилизинг-гормоноподобный фактор, называемый урокортином, аргинин-вазопрессин, АКТГ, эндогенные опиоиды (например, β-эндорфин) и кортизол, в дополнение к активации норадренергических, ГАМКергических и серотонинергических нейронных цепей. Например, введение в желудочки головного мозга кортикотропин-рилизинг-гормона снижает пакетную электрическую активность в медиобазальном гипоталамусе у обезьян [304], а антагонисты кортикотропин-рилизинг-гормона могут предотвратить некоторые типы обусловленного

World peace!

стрессом подавления секреции ЛГ [305]. Налоксон блокирует обусловленное воздействием кортикотропин-рилизинг-гормона подавление секреции ЛГ у обезьян [305], что позволяет предполагать участие в этом процессе эндогенных опиоидов.

Интересно отметить, что некоторые данные подтверждают роль стресса в патогенезе функциональной гипоталамической аменореи. Например, у спортсменок и больных нервной анорексией женщин с аменореей были выявлены признаки активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (например, повышение концентрации кортизола в крови) [285, 307]. Кроме того, функциональная гипоталамическая аменорея у женщин может быть обусловлена высоким уровнем психологического стресса, включая стресс от перфекционизма, неблагоприятных детских переживаний и трудности борьбы с конкретными стрессорами [308, 309]. У некоторых таких женщин репродуктивная функция восстанавливается после сеансов когнитивной поведенческой психотерапии [310] или гипнотерапии [311]. Подтверждающие данные были получены в опытах на самках обезьян; в одном из таких экспериментов было показано, что нарушение репродуктивной функции наблюдали у очень немногих обезьян при воздействии либо одного психологического стресса (переселение в вольер с незнакомыми обезьянами), либо ограничения в питании вкупе с умеренными физическими нагрузками, но соединенное воздействие обоих этих факторов вызывало у большинства животных увеличение продолжительности циклов, которые по большей части становились ановуляторными [312].

По непонятным причинам степень, в какой стрессоры (например, снижение поступления энергии с пищей) нарушают репродуктивную функцию, варьирует среди женщин (т.е. есть женщины с устойчивым гипоталамусом и женщины с хрупким гипоталамусом; hypothalamus robustus vs. hypothalamus fragilis). Выше уже было высказано предположение о том, что, вероятно, целый ряд факторов (например, снижение поступления энергии, стресс) может воздействовать на секрецию ГнРГ. Кроме того, данные многих проведенных на эту тему исследований показывают, что мутации в генах, отвечающих за возникновение гипогонадотропного гипогонадизма, например в генах *KAL1, ФРФР1, PROKR2* и генах рецептора ГнРГ (*GNRHR*), чаще выявляются у женщин с функциональной гипоталамической аменореей, чем у нормально менструирующих женщин [313]. Представляется вероятным, что генетическая (и эпигенетическая) структура играет важную роль в восприимчивости репродуктивной системы к воздействию ограничения калорий и стресса.

Лактация и репродуктивная нейроэндокринная функция

Высокая концентрация пролактина во время беременности и сосание груди младенцем в послеродовом периоде стимулируют продукцию молока, которое большую часть истории человечества было, по сути, единственным продуктом питания, доступным маленьким детям. Сосание приводит к высвобождению окситоцина в задней доле гипофиза, а окситоцин стимулирует сокращение миоэпителиальных клеток в дольках молочной железы, обеспечивая выброс молока. Лактация также сочетается с аменореей и снижением фертильности. Вероятность наступления беременности в первые полгода после родов низка (меньше 2%) при полном грудном вскармливании и аменорее у кормящей женщины [314], а у некоторых кормящих женщин аменорея может сохраняться на протяжении нескольких лет. Так как короткие промежутки времени между рождениями могут подвергнуть риску здоровье ребенка, лактационная аменорея является важным адаптивным феноменом, способствующим выживанию младенцев во многих культурах прошлого и настоящего [315].

Во время беременности высокая концентрация плацентарных стероидов (эстрадиола, прогестерона) и высокая концентрация пролактина в крови заметно подавляют секрецию ГнРГ и гонадотропинов, тормозя развитие и созревание фолликулов. В отсутствие лактации циклическая гипоталамо-гипофизарно-яичниковая активность обычно возобновляется в течение 8 недель после родов. Однако в условиях лактации импульсная секреция ГнРГ остается подавленной (импульсы возникают очень редко), вследствие чего нарушается секреция ЛГ и эстрадиола [316]. Снижение секреции ГнРГ во время лактации можно заподозрить по снижению пакетной электрической активности в медиобазальном гипоталамусе самок кормящих обезьян [317] и по способности импульсного введения экзогенного ГнРГ восстанавливать яичниковую функцию у кормящих женщин с аменореей [318].

Механизмы, лежащие в основе лактационной аменореи, ясны не полностью. Лактация имеет очень высокие метаболические затраты: ежедневная продукция 750–1000 мл молока у человека требует приблизительно 500–600 килокалорий в сутки [319], часть которых черпается в жировых депо и употребляемой пище. Тем не менее высокая потребность в энергии на фоне лактации (энергетические затраты лактации приблизительно в 2 раза выше, чем метаболические затраты беременности) может индуцировать некоторые или все из перечисленных выше механизмов, подавляющих импульсную секрецию ГнРГ в условиях ограничения поступления пищевой энергии. Исследования на животных (преимущественно на грызунах) показывают, что лактация сочетается с активацией орексигенных нервных структур (нейронных систем, секретирующих нейропептид Y) внутри гипоталамуса и с подавлением анорексигенных нейронных структур гипоталамуса, что во всяком случае отчасти может приводить к извращению реакции на периферические метаболические сигналы (например, лептин и инсулин) [320]. В результате такого извращения возрастает объем потребления пищи и подавляется активность ГнРГ-нейронов либо в результате непосредственного влияния на них, либо в результате модификации воздействия таких афферентных входов, как синапсы с кисспептиновыми нейронами. Как пример первого феномена можно упомянуть активацию на фоне лактации нейронов, секретирующих нейропептид Y, что в свою очередь может напрямую подавлять активность ГнРГ-нейронов [321]. Пример второго феномена — это уменьшение

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

экспрессии кисспептина и нейрокинина B в аркуатном ядре грызунов во время лактации [134, 322].

Гиперпролактинемия подавляет импульсный характер секреции ГнРГ, отчасти благодаря повышению концентрации гипоталамических опиоидов [323], и подавление секреции ГнРГ во время лактации может являться результатом высокой концентрации пролактина. Данные, полученные в экспериментах на грызунах, позволяют предположить, что подавление пролактином секреции ГнРГ опосредуется, по крайней мере отчасти, кисспептином: кисспептиновые нейроны экспрессируют рецепторы к пролактину [374], гиперпролактинемия сочетается со снижением экспрессии гипоталамического Kiss [193, 325], а введение экзогенного кисспептина устраняет опосредованное гиперпролактинемией гипогонадотропное подавление овуляции [93]. Однако уровень пролактина постепенно снижается до нормы, несмотря на продолжение грудного вскармливания; таким образом, активность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси может не слишком тесно коррелировать с концентрацией циркулирующего в крови пролактина.

Важно отметить, что интенсивность (т.е. частота и длительность) вскармливания является важным определяющим фактором его контрацептивного эффекта у женщин, и, вероятно, сосание как раздражитель оказывает ингибирующее действие на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось через какие-то дополнительные (например, нервные) механизмы.

Прочие физиологические влияния на секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона

Циркадные изменения

Суточные ритмы, т.е. ритмы, завершающие цикл в течение суток, часто наблюдаются в эндокринологии; не является исключением и репродуктивная система. Суточные ритмы называют циркадными, если они регулируются внутренними (эндогенными) механизмами, несмотря на то что такие ритмы обычно синхронизированы с изменениями во внешней среде (например, с чередованием светлого и темного времени суток). Циркадные ритмы задаются главным «тактовым генератором», локализованным в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, и реализуются за счет сложных клеточных взаимодействий, требующих участия так называемых *часовых генов*, которые отвечают за активность механизмов обратной связи, генерирующих циклическую активность [326]. Такие часы в супрахиазматическом ядре могут синхронизироваться со световыми и темновыми сигналами, поступающими от сетчатки и передающимися в супрахиазматическое ядро по зрительному нерву (по ретиногипоталамическому тракту).

Базальная секреция гонадотропинов и всплески секреции ЛГ, в зависимости от таких факторов, как видовая и половая принадлежность, могут подчиняться суточному ритму. В качестве яркого примера можно указать на всплеск секреции ЛГ у самок крыс, который неизменно выпадает на вторую половину дня — до того, как крысы становятся активными (т.е. в самое подходящее время для копуляции) [327]. Считают, что это является отражением дневной стимуляции, исходящей из супрахиазматического ядра, но оказывающей влияние на нейронные сети, отвечающие за секрецию ГнРГ, только в присутствии предовуляторных концентраций эстрадиола. Таким образом, овуляция у крыс по времени оптимально совпадает с возможностью полового контакта и восприимчивостью к оплодотворению.

В противоположность грызунам, всплески секреции ЛГ у обезьян не ограничены специфическим временем суток; например, всплеск секреции ЛГ можно сдвинуть на 12–18 ч введением супрафизиологических доз эстрадиола [211]. Некоторые исследования показывают, что у женщин всплески секреции ЛГ инициируются в утренние часы [328, 329]. Так, в исследовании 19 женщин на фоне овуляции всплески секреции ЛГ происходили в ранние утренние часы (приблизительно между 4:00 и 8:00 часами) [328]; в другом исследовании 155 спонтанных менструальных циклов было показано, что инициация всплеска секреции ЛГ происходила между полуночью и 8 часами утра в 85% всех циклов [329]. Эти исследования не подтверждают действие истинно циркадного сигнала, и предполагаемое временное ограничение овуляции утренними часами может быть обусловлено влияниями каких-то других факторов окружающей среды.

В противоположность этим данным детальное изучение всплеска секреции гонадотропинов у женщин в середине цикла позволяет предположить, что инициация всплеска не ограничивается каким-либо временным промежутком в течение суток [231]. Помимо этого, потенциальная значимость специфического времени суток для овуляции у женщин остается неопределенной, так как овуляция в среднем происходит через 36 ч после всплеска секреции ЛГ; вероятность зачатия, если половой акт происходит за сутки до овуляции (приблизительно 40%), такая же, как и в том случае, если половой акт происходит в день овуляции [330].

Несмотря на то что у людей наблюдают отчетливые суточные колебания секреции гонадотропинов, исследование состояния женщин, которых тщательно наблюдали в ранней фолликулярной фазе [331] или после наступления менопаузы [332], показывает, что параметры секреции ЛГ и ФСГ (включая частоту и амплитуду импульсов секреции ЛГ) не проявляют корреляции с циркадными ритмами при учете влияния состояния сна, положения тела, экспозиции к свету и характера питания.

Сон

Несмотря на то что механизмы такого влияния неясны, известно, что сон оказывает мощное воздействие на импульсную секрецию ЛГ (и по логике вещей на секрецию ГнРГ). Например, ночное усиление импульсной секреции ЛГ в пубертате специфически связано со сном; это усиление начинается в течение часа после наступления сна и следует за его паттерном [333, 334]. Несмотря на то что данные, относящиеся к импульсной секреции ЛГ во сне, неполны, ранние исследования позволяют утверждать, что импульсы секреции ЛГ во сне усиливаются

World peace!

вне фазы быстрых движений глаз (БДГ) [332, 334]. Недавние исследования показывают, что существует тесная корреляция между появлением медленных волн электрической активности мозга и инициацией импульсов секреции ЛГ в пубертате [335, 336].

Сон также влияет на импульсную секрецию ЛГ у взрослых женщин, обычно в форме связанного со сном замедления частоты импульсов секреции ЛГ, что особенно заметно в ранней фолликулярной фазе [184, 186, 337, 338], но такое замедление может иметь место и в поздней фолликулярной фазе [279, 339]. Ночное замедление частоты импульсной секреции ЛГ у женщин в ранней фолликулярной фазе специфически связано со сном, так как частота следует за изменениями состояния сна [340]. В это время импульсы секреции ЛГ отсутствуют в фазу БДГ, медленных волн и учащаются после резкого пробуждения [340]. Возможно, такое замедление опосредуется гипоталамическими опиоидами, потому что введение налоксона предотвращает связанное со сном замедление частоты импульсной секреции ЛГ [341].

Интересно отметить, что сон взаимодействует с другими детерминантами импульсной секреции ГнРГ. Например, исследование, проведенное среди девочек, находящихся в раннем пубертате, показало, что прогестерон быстро и мощно замедляет частоту импульсной секреции ЛГ во время бодрствования, но не во время ночного сна [342]. Точно так же исследования, выполненные среди здоровых женщин в поздней фолликулярной фазе, показывают, что ограничение поступления калорий замедляет частоту импульсной секреции ЛГ преимущественно в дневное время на фоне бодрствования [282, 339]. Эти данные позволяют предполагать наличие многостороннего контроля частоты импульсной секреции ГнРГ в зависимости от сна или пребывания в бодрствующем состоянии у женщин.

Если свести воедино все эти данные, то можно утверждать, что сон влияет на частоту импульсной секреции ЛГ, а его эффекты можно модулировать такими факторами, как фаза развития и уровень половых стероидных гормонов. Физиологическая значимость связанных со сном изменений секреции ГнРГ остается неясной, но считается, что такие изменения способствуют нормальной продукции гонадотропинов во время пубертата [170] и усилению секреции ФСГ в ранней фолликулярной фазе у взрослых женщин [340].

Феромоны

Феромоны — это химические вещества, передающиеся по воздуху; эти вещества могут влиять на репродуктивную функцию и половое поведение у многих видов млекопитающих. Например, появление среди самок мышей нового половозрелого самца синхронизирует эстральный цикл у самок. Предполагается, что этот *эффект Уиттена* опосредуется феромонами [343]. Точно так же феромоны, продуцируемые баранами и козлами, могут индуцировать внесезонную овуляцию у самок соответствующего вида — *эффект самца* [344].

Роль феромонов у людей остается неясной. Синхронизация менструального цикла (так называемый эффект Макклинтока), предположительно, является феноменом, когда происходит синхронизация менструальных циклов у живущих вместе женщин [345] — этот факт считают подтверждением воздействия феромонов и на человека. Соединения, извлеченные из пота подмышечных областей женщин, находящихся в поздней фолликулярной фазе, сдвигают время овуляции у женщин-реципиентов [346]. Правда, это исследование подверглось критике, а само существование этого феномена представляется сомнительным [347]. Кроме того, у человека во внутриутробном периоде развивается вомероназальный орган, отвечающий за улавливание феромонов у животных, но затем он регрессирует и, как полагают, не функционирует у взрослых людей [348].

Основная библиография

Balasubramanian R, Crowley WF, Jr: Isolated GnRH defi ciency: a disease model serving as a unique prism into the systems biology of the GnRH neuronal network. *Mol Cell Endocrinol* 346: 4–12, 2011.

Clarke SA, Dhillo WS: Kisspeptin across the human lifespan: evidence from animal studies and beyond. *J Endocrinol* 229: R83–R98, 2016.

George JT, Seminara SB: Kisspeptin and the hypothalamic control of reproduction: lessons from the human. *Endocrinology* 153: 513 –5136, 2012.

Goodman RL, Coolen LM, Lehman MN: A role for neurokinin B in pulsatile GnRH secretion in the ewe. *Neuroendocrinology* 99: 18–32, 2014.

Grachev P, Millar RP, O' Byrne KT: The role of neurokinin B signalling in reproductive neuroendocrinology. *Neuroendocrinology* 99: 7–17, 2014.

Herbison AE: Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. *Nat Rev Endocrinol* 12: 452–466, 2016.

Herbison A: Physiology of the adult gonadotropin-releasing hormone neuronal network. In: Plant TM, Zeleznik AJ, editors: Knobil and Neill' s Physiology of Reproduction, (vol 1). ed 4, Oxford, 2015, Elsevier, pp 399–468.

Loucks AB: Energy availability and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 14: 470–474, 2007.

McNeilly AS: Neuroendocrine changes and fertility in breast-feeding women. *Prog Brain Res* 133: 207–214, 2001.

Millar RP, Newton CL: Current and future applications of GnRH, kisspeptin and neurokinin B analogues. *Nat Rev Endocrinol* 9 (8): 451–466, 2013.

Navarro VM, Kaiser UB: Metabolic infl uences on neuroendocrine regulation of reproduction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 20: 335–341, 2013.

Pauli SA, Berga SL: Athletic amenorrhea: energy defi cit or psychogenic challenge? *Ann N Y Acad Sci* 1205: 33–38, 2010.

Plant TM: A comparison of the neuroendocrine mechanisms underlying the initiation of the preovulatory LH surge in the human, Old World monkey and rodent. *Front Neuroendocrinol* 33: 160–168, 2012.

Plant TM: Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Front Neuroendocrinol* 38: 73–88, 2015.

Skorupskaite K, George JT, Anderson RA: The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update* 20: 485–500, 2014.

Полная библиография

Полный список источников см. на сайте **Expert-Consult.com**

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ГЛАВА 2

Гонадотропные гормоны и их рецепторы

Према Нарайан
Альфредо Уллоа-Агуэрре
Джеймс А. Диас

WorldPeace!

Термином «гонады», производным от греческого слова *gonos*, означающего «то, что порождает», называют женские и мужские органы, продуцирующие яйцеклетки и сперматозоиды соответственно. Поэтому белковые гормоны гипофиза, которые связываются с рецепторами зернистых и текальных клеток яичников и клетками Сертоли и Лейдига в яичках, называют гонадотропными. Международный союз теоретической и прикладной химии ввел номенклатуру, согласно которой человеческие гипофизарные гонадотропные гормоны имеют следующие названия: фоллитропин (вместо фолликулостимулирующего гормона — ФСГ), лютропин (вместо лютеинизирующего гормона — ЛГ) и хориогонадотропин (вместо плацентарного хорионического гормона — ХГ). В этой книге мы будем обозначать их соответственно аббревиатурами ФСГ, ЛГ и ХГ. Как следует из названий, роль этих гормонов заключается в активации гонадных клеток и их стимуляции к продукции яйцеклеток и сперматозоидов, необходимых для размножения. В дополнение к их роли в стимуляции пролиферации и дифференцировки гонадных клеток, осуществляющих гаметогенез, они также необходимы для синтеза стероидных гормонов в клетках-мишенях. Некоторые из этих стероидных гормонов необходимы для продуцирования жизнеспособных здоровых гамет и развития половых признаков в ходе полового созревания индивида, в то время как другие необходимы для подготовки матки к имплантации оплодотворенной яйцеклетки и полноценного вынашивания беременности.

Уникальным признаком гонадотропинов, независимо от их происхождения, является то, что на уровне первичной аминокислотной последовательности все они содержат одну идентичную или общую субъединицу, кодируемую уникальным геном, и каждый гормон содержит вторую уникальную субъединицу, которая соединяется с идентичной/общей субъединицей с образованием активного тропного гормона. Общая субъединица носит название α-субъединицы, а индивидуальные субъединицы носят название β-субъединиц. Таким образом, гонадотропные гормоны являются гетеродимерными, и, между прочим, все три гонадотропных гормона содержат ту же общую субъединицу, что и еще один гипофизарный гормон — тиреотропный гормон, или тиреотропин (ТТГ).

Все три гонадотропина осуществляют свое действие, связываясь с двумя спаренными с G-белком рецепторами (GPRC). ЛГ-рецептор распознает как ЛГ, так и ХГ; поэтому его называют рецептором лютеинизирующего гормона/хорионического гонадотропина (LHCGR) приматов, так как ХГ синтезируется и секретируется только у приматов (у представителей семейства лошадиных продуцируется лошадиный хорионический гонадотропин); ФСГ-рецептор (FSHR) специфически распознает фолликулостимулирующий гормон. Оба рецептора экспрессируются в мужских и женских гонадах; LHCGR экспрессируется на клетках Лейдига, текальных, зернистых и лютеальных клетках, а FSHR экспрессируется на клетках Сертоли и зернистых клетках. Рецепторы к гонадотропным гормонам были обнаружены и вне гонад, но физиологическое значение этого факта пока остается предметом научной дискуссии.

Гонадотропины

- Гонадотропины представляют собой гетеродимерные гликопротеины семейства белков, содержащих цистиновые узлы.
- Их биосинтез и секреция, а также биологическая активность зависят от гликозилирования.
- Органами-мишенями этих гормонов являются яички и яичники.

Гонадотропные белки (ЛГ, ХГЧ и ФСГ)

Белковые структурные свойства

Три гонадотропина и ТТГ составляют группу лучше других охарактеризованных членов семейства сложных

```
hFSHβ  1  ------NSCELTNITIAIEKEECRFCISINTTWCAGYCYTRDLVYKDPARPKIQKTCTFKELVYETVRVPVCAH 68
hLHβ   1  SREPLRPWCHPINATLAVEKEGCPVCITVNTTICAGYCPTMMRVLQAVLPPLPQVVCTYRDVRFESIRLPGCPR 74
hCGβ   1  SKEPLRPRCRPINATLAVEKEGCPVCITVNTTICAGYCPTMTRVLQGVLPALPQVVCNYRDVRFESIRLPGCPR 74

hFSHβ 69  HADSLYTYPVATQCHCGKCDSDSTDCTVRGLGPSYCSFGEMKE-----------------EMKE---------- 111
hLHβ  75  GVDPVVSFPVALSCRCGPCRRSTSDCGGPKDHPLTCDHP---------------------QLSG-----LLFL 121
hCGβ  75  GVNPVVSYAVALSCQCALCRRSTTDCGGPKDHPLTCDDPRFQDSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ 145

α  1  APDVQDCPECTLQENPFFSQPGAPILQCMGCCFSRAYPTPLRSKKTMLVQKNVTSESTCCVAKSYNRVTVMG 74
  75  KVENHTACHCSTCYYHKS 92
```

РИС. 2.1. **Аминокислотная последовательность α-субъединицы человеческих гонадотропинов, β-субъединиц лютеинизирующего гормона (LH)β, хорионического гонадотропина (CG)β и фолликулостимулирующего гормона (FSH)β** (аминокислотные последовательности приведены из источника: сайт Ensembl http://www.ensembl.org/index/html). Последовательности β-субъединиц расположены так, чтобы подчеркнуть гомологию некоторых участков. Идентичные, весьма консервативные и полуконсервативные остатки аминокислот трех β-субъединиц обозначены *синими, зелеными и желтыми прямоугольниками*. Все остатки цистеина участвуют в образовании дисульфидных связей в нативных белках. hCG — человеческий хорионический гонадотропин; hFSH — человеческий фолликулостимулирующий гормон; hLH — человеческий лютеинизирующий гормон (*Copyright 1999–2008 The European Bioinformatics Institute and Genome Research Limited and others. All rights reserved*)

белков, известных под общим названием гликопротеиновых гормонов (GPH) [1]. Они представляют собой нековалентно связанные гетеродимеры, состоящие из одной общей α-субъединицы, кодируемой геном CGA и содержащей 92 аминокислотных остатка, и ЛГβ-, ФСГβ- и ХГβ-субъединиц, состоящих из 121, 110 и 145 аминокислотных остатков соответственно. Дополнительная длина ХГβ-субъединицы обусловлена дополнительной цепью аминокислотных остатков на карбоксильном конце белковой цепи, возникшей в результате мутации, приведшей к смещению рамки считывания в предковом гене ЛГβ-субъединицы, в результате чего имеет место считывание нетранслируемой области ЛГβ-субъединицы и расширение открытой рамки считывания [2–4]. Это расширение называют пептидом карбоксильного конца (carboxy-terminal peptide, CTP). Аминокислотные последовательности человеческих субъединиц показаны на *рис. 2.1*, где можно видеть, что α- и β-субъединицы относительно богаты остатками цистеина, а в цепях β-субъединиц наблюдается значительная гомология.

Кристаллические структуры были определены для частично активного дегликозилированного ХГ [5, 6], гликозилированного, связанного с антителами ХГ [7], частично дегликозилированного полностью активного ФСГ [8], частично дегликозилированного комплекса отдельной цепи ФСГ, связанного с крупным N-концевым фрагментом (остатки с 1 по 268) эктодомена рецептора ФСГ [ECD] [9] и комплекса FSH-FSHR, содержащего целиком эктодомен, включая и шарнирную область, отвечающую за специфичность сигнала [10]. На *рис. 2.2* показаны кристаллические структуры ХГ и ФСГ.

Конформации ХГ и ФСГ весьма схожи друг с другом; каждый из них представляет собой удлиненную молекулу с двумя переплетенными между собой субъединицами, слегка закрученными относительно друг друга. Несмотря на отсутствие сколько-нибудь заметной гомологии, обе субъединицы каждого гетеродимера сложены сходным образом, образуя по три большие петли, а каждая субъединица содержит цистиновый узел, состоящий из трех дисульфидных мостиков, расположенных в ядре каждой субъединицы; α- и β-субъединицы содержат, в дополнение к трем дисульфидным связям цистинового узла, две и три дисульфидные связи соответственно. Область β-субъединицы, содержащая 20 аминокислотных остатков, обозначается названием *seatbelt* и окружает участок α-субъединицы наподобие молекулярного ремня безопасности, который удерживается на месте за счет дисульфидных связей.

Основное различие в структуре ХГ и ФСГ заключается в том, что С-концевая часть «ремней

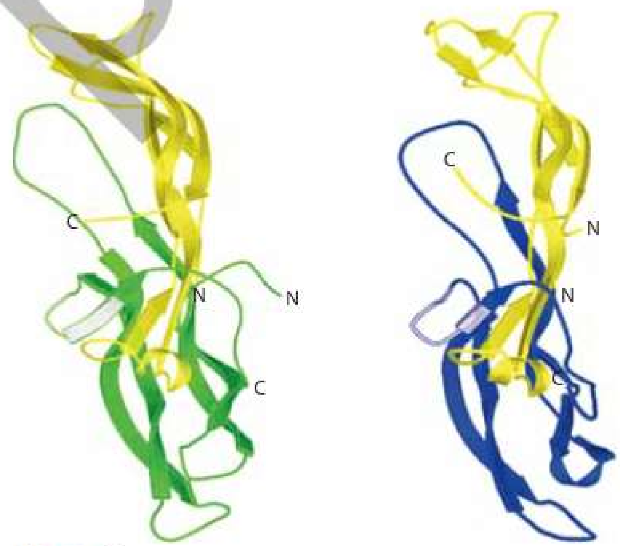


РИС. 2.2. **Кристаллические структуры человеческого хорионического гонадотропина (hCG; слева) и человеческого фолликулостимулирующего гормона (hFSH; справа).** На изображениях структур [5–8] видно, что две субъединицы значительно вытянуты и переплетены друг с другом (α-субъединица окрашена в *желтый цвет*; β-субъединица хорионического гонадотропина — в *зеленый цвет*; β-субъединица фолликулостимулирующего гормона — в *синий цвет*), что позволяет создать обширную область контакта. Как было сказано в тексте, с этими структурами связано несколько интересных признаков: каждая субъединица содержит участки цистинового узла; β-субъединица окружает часть α-субъединицы, образуя так называемый ремень безопасности (выделен *белым цветом*); несмотря на отсутствие заметной гомологии в аминокислотных последовательностях β-субъединиц, конформационные особенности их схожи; ХГ и ФСГ образуют сходные структуры, но соответствующие субъединицы все же демонстрируют небольшую разницу в конформации. С — С-концы; N — N-концы

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

безопасности» у этих гормонов имеет разную конформацию. У ХГ и ФСГ обе субъединицы соединены по способу голова к хвосту (см. рис. 2.2). Несмотря на то что пока нет структурных моделей ЛГ и ТТГ, сходство структур ХГ и ФСГ порождает уверенность в том, что и конформации ЛГ и ТТГ также сходны с конформациями уже исследованных гормонов. Были также получены изображения растворимых форм дегликозилированной человеческой α-субъединицы [11, 12] с помощью магнитно-резонансной спектроскопии. Общая сборка структур, определенных для α-субъединицы, напоминает вид структур, изображение которых было получено для кристаллических структур ХГ и ФСГ.

Учитывая строение кристаллических структур, изображения которых были получены для ФС [8] и комплекса ФСГ и эктодомена рецептора к ФСГ [9] (эти структуры обсуждаются в этой главе в другом месте), стало возможным выявить конформационные изменения свободного гетеродимера, которые происходят после его связывания с рецептором. Гормон в несвязанной форме является более гибким, чем в связанной с рецептором форме. Наибольшие изменения конформации, однако, происходят в области С-конца α-субъединицы. Кроме того, два аминокислотных остатка С-конца α-субъединицы в ее свободном состоянии связаны друг с другом без пространственной упорядоченности, которая появляется после образования комплекса гормона с рецептором.

Гликозилирование

Гонадотропины транспортируются из эндоплазматического ретикулума в цис-аппарат Гольджи, где в процессе перехода из цис-части в транс-часть подвергаются гликозилированию, что делает их зрелыми и функционально полноценными гормонами. Первичные последовательности субъединиц человеческих гормонов содержат на N-концах сайты гликозилирования (считается, что это последовательность Asn-X-Ser/Thr, где X — любой аминокислотный остаток за исключением пролина): две на α-субъединице у Asn52 и Asn78, две на β-субъединице ХГ (Asn13 и Asn30), две на β-субъединице ФСГ (Asn7 и Asn24) и одна на β-субъединице ЛГ (Asn30). Кроме того, β-субъединица ХГ содержит четыре гликана муцинового типа, соединенные эфирными связями с серином в положениях 121, 127, 132 и 138, в области С-конца пептида (*рис. 2.3*). Эти гликаны определяют большее время полувыведения ХГ в сравнении с ЛГ [4]. Углеводные функциональные группы играют важную роль в сборке и стабилизации субъединиц в молекулах гормонов, в секреции и времени полувыведения. В ранних исследованиях высказывалось предположение о том, что гликан, связанный с аспарагином в положении 52 на N-конце, отвечает за активацию рецептора, но, однако, в более поздних работах было показано, что он, скорее всего, является конформационным и стабилизирующим детерминантом белка [13, 14]. Более того, накапливаются данные о том, что определенные типы

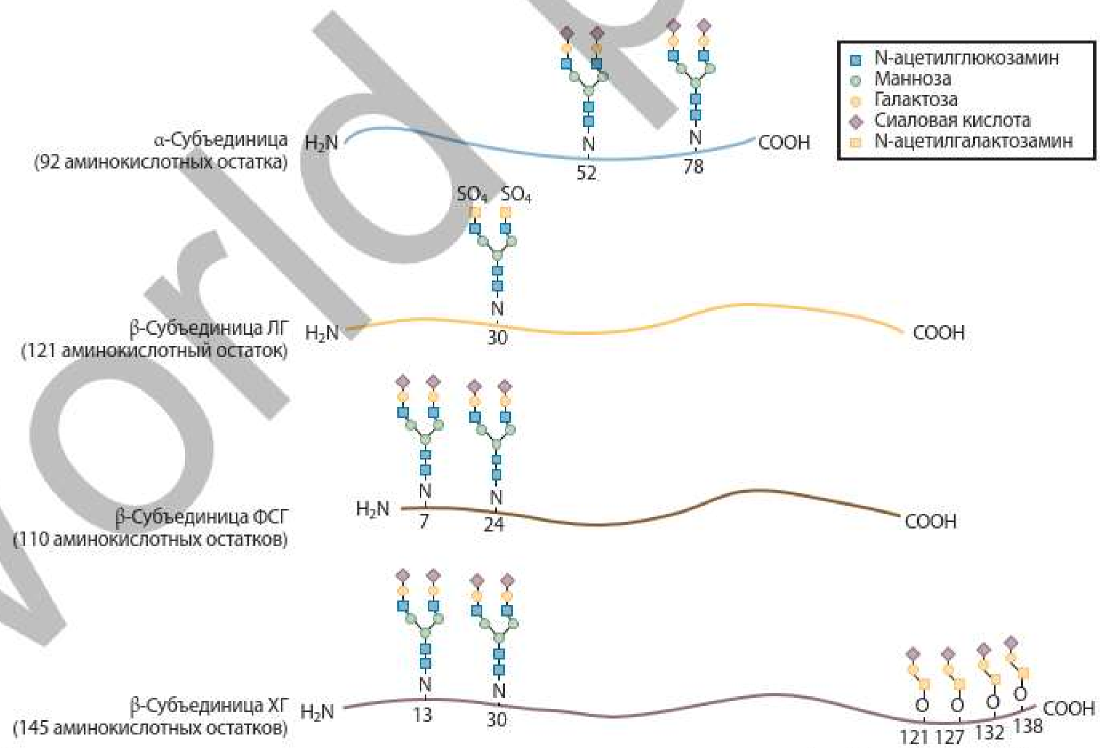


РИС. 2.3. Расположение и типичные структуры гликанов, связанных с гонадотропинами амидной и эфирной связями. На рисунке представлены сайты гликозилирования каждой субъединицы и типичные структуры различных N-гликанов в: человеческих ЛГ, ХГ и ФСГ. Как сказано в тексте, в гормонах были выявлены разнообразные структуры такого рода, причем часто в боковых цепях присутствует фукоза; более того, в некоторых препаратах гонадотропинов было выявлено отсутствие гликозилирования в некоторых сайтах. Показана типичная структура гликанов 1-го типа, связанных с белком эфирной связью на С-конце пептида β-субъединицы ХГ; в других препаратах были обнаружены структуры типа 2, а иногда в типичных сайтах гликозилирования не выявляли вовсе. *Синие квадраты*: N-ацетилглюкозамин; *желтые квадраты*: N-ацетилгалактозамин; *зеленые кружки*: манноза; *желтые кружки*: галактоза; *оранжевые ромбы*: сиаловая кислота

World peace!

гликозилирования могут влиять на биологическую активность [15–21]. Стоит отметить, что олигосахариды α-субъединицы отличаются гормоноспецифичностью и способностью распознавать партнеров, так как по выделенным из α-субъединиц олигосахаридам можно определить, с какими β-субъединицами они были связаны [22–24].

Разветвленные, связанные с N-концом гликаны чФСГ и чХГ оканчиваются сиаловой кислотой (реже сульфатом), а число таких функциональных групп варьирует от 0 до 2, что и определяет главным образом микрогетерогенность этих гипофизарных гонадотропных гормонов. У ЛГ разветвленные, связанные с N-концом структуры по большей части оканчиваются сульфатами, что проявляется менее продолжительным периодом полувыведения в сравнении с гормонами, содержащими сиаловую кислоту. Эта разница обусловлена печеночными рецепторами, которые распознают терминальный N-ацетилгалактозаминсульфат, связывает и, таким образом, удаляет из крови [25]. Действительно, удаление у мышей гена, кодирующего GalNAc-4-сульфотрансферазу (фермент, который отвечает за присоединение сульфата к ацетилгалактозамину N-конца ЛГ), приводит к увеличению времени полувыведения и повышению концентрации в крови этого гормона [26].

Естественно, все это некие абстрактные обобщения, так как, например, человеческий ФСГ может содержать разветвленные на три и на четыре ветви аминогликаны на N-конце, а некоторые β-субъединицы человеческого ФСГ полностью лишены этих N-концевых структур [21, 27–29]. Разнообразные гликозилтрансферазы отвечают за биосинтез N- и O-гликанов. В этой связи стоит отметить, что сульфатирование в гипофизе требует присутствия N-ацетилгалактозаминтрансферазы и сульфотрансферазы, которые отсутствуют в плаценте [27, 28]. Помимо этого, в гонадотропных гормонах часто обнаруживают фукозу. Суммарно в α- и β-субъединицах человеческого хорионического гонадотропина было обнаружено почти 50 различных гликанов, связанных с пептидными цепями амидными и эфирными связями. Основные гликаны, связанные с C- и N-концами гонадотропинов, показаны на рис. 2.3.

Свертывание и сборка

Углубленное исследование кинетики и путей свертывания цепей субъединиц ХГ человека привело к интересному предположению о том, что дисульфидный обмен происходит в процессе созревания гормонов раньше, чем завершается свертывание белков в третичную конформацию, и до образования дисульфидных мостиков [33–37]. Более того, было постулировано, что ассоциация субъединиц происходит до замыкания «ремня безопасности» двумя молекулами цистеина в положениях 26 и 110 (опоясывающая модель). В противоположность этим сообщениям, в других работах было показано, что сборка субъединиц включает закрытие замка «ремня безопасности», после чего под пояс «продевается» петля 2α-субъединицы (продевающая модель) [38–42]. Другие авторы изучали закономерности свертывания ХГ и сообщали, что ассоциация субъединиц происходит при почти полном окончательном свертывании α-субъединицы, и что она служит шапероном, облегчающим образование цистеинового узла и замка «ремня безопасности» [47].

В дополнение к гормонам гетеродимерной природы были обнаружены гомодимерные формы ЛГ, состоящие из двух β-субъединиц [48, 49], а также гомодимеры, состоящие из α-субъединиц [45, 46, 50]. Обладают ли эти гомодимерные формы нормальной биологической активностью, пока неизвестно, но было показано, что свободные α-субъединицы облегчают стимулированное прогестероном отслоение децидуальной оболочки [51].

Гомологичные белки

Исследование генома человека позволило выявить два гликопротеина GPA2 и GPB5, сходные с α- и β-субъединицами гонадотропных гормонов соответственно [52]. GPA2 и GPB5 могут образовывать гетеродимеры, и полученный таким образом комплекс способен стимулировать рецептор к ТТГ. Этот гетеродимер, названный тиростимулином, действуя по паракринному механизму, активирует гипофизарные рецепторы к ТТГ [53]. Сравнительно-структурный анализ субъединиц гипофизарных гонадотропинов и GPA2 и GPB5 показал, что два последних белка не образуют димеров в тех низких концентрациях, в каких они присутствуют в крови, так как у них отсутствуют остатки цистина, отвечающие за образование цистинового узла, а у GPB5 отсутствует последовательность, гомологичная последовательности «ремня безопасности» [54]. Эти данные позволяют говорить о паракринном, а не об эндокринном механизме активности тиростимулина. Филогенетические исследования указывают на то, что тиростимулин может быть «древним» гормоном, субъединицы которого возникли одновременно с появлением билатеральных многоклеточных животных более 500 млн лет назад [52, 55]. У примитивных хордовых, у ланцетников, тиростимулин играет какую-то роль в эмбриональном развитии, и для его активности не требуется образование димеров [55]. Недавно проведенные исследования показывают, что тиростимулин может действовать в других тканях млекопитающих. В яичниках крыс он экспрессируется на ооцитах, где функционирует как паракринный регулятор активности рецептора к ТТГ, который присутствует в гранулезных клетках и способен провоцировать эпителиальный рак яичников, облегчая специфическую стимуляцию рецептора к эпидермальному ростовому фактору [56, 57]. В другом исследовании было показано, что тиростимулин может по механизму отрицательной обратной связи регулировать активность остеобластов в ходе развития скелета [58].

Структурно-функциональные исследования

- До проведения прямых определений структуры, структурно-функциональные взаимоотношения были определены с помощью направленного мутагенеза, что

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

позволило подтвердить подлинность кристаллических структур гонадотропинов.

- Эти мутанты обнаруживают необходимость посттрансляционных модификаций для сборки, секреции и биологической гонадотропиновой активности.
- Усилия по белковой инженерии были направлены на создание более длительно действующих и более активных форм гонадотропинов.

Направленный мутагенез

Как будет сказано в этой главе далее, в α- и β-субъединицах гонадотропных гормонов обнаруживается лишь ограниченное число спонтанных мутаций. Напротив, есть множество сообщений о направленном мутагенезе с анализом биологической активности полученных мутантных гормонов. Были описаны мутанты с повышенной биологической активностью; правда, в большинстве случаев мутации либо не изменяют активность, либо снижают ее, нарушая свертывание, сборку субъединиц, а также аффинность и активность рецепторов. Улучшающие мутации ХГ были получены путем замены одиночных или многих аминокислотных остатков N-конца α-субъединицы лизином [59]. Двукратное повышение биологической активности хорионического гонадотропина было получено замещением фенилаланина треонином в положении 18 α-субъединицы [60]. Мутантные формы α-субъединицы, в которых на N-конце отсутствует олигосахарид на Asn52, способны ассоциироваться с β-субъединицами ХГ и ФСГ с образованием гетеродимеров, способных связываться с соответствующими рецепторами, но обладающих пониженной сигнальной эффективностью [61]. Согласно некоторым, пока убедительно не подтвержденным данным, роль гликозилирования Asn52 на N-конце пептидной цепи заключается в стабилизации активной конформации гетеродимера путем образования водородной связи с тирозином β-субъединицы. Мутации в центральной области [62–64] и на С-конце [65, 66] α-субъединицы позволяют получать мутанты, которые связываются с β-субъединицами ХГ и ФСГ, но проявляют сниженную аффинность к соответствующим рецепторам.

Были также получены и охарактеризованы направленные мутации β-субъединиц [67–75]. Так же как в случае мутаций α-субъединицы, многие из них нарушают свертывание цепей, сборку субъединиц или связывание с рецепторами; эти данные согласуются с кристаллическим строением ХГ и ФСГ. В отличие от мутантов по α-субъединице, нет сообщений о мутантах по β-субъединицам, которые сохраняли бы способность образовывать гетеродимеры и связываться с рецепторами, но теряли бы способность к возбуждению сигнала. Это позволяет утверждать, что α-субъединица играет доминирующую роль в активации гонадотропных рецепторов после связывания с ними.

Белковая инженерия

Методами белковой инженерии были получены разнообразные производные субъединиц с делециями, одноцепочечные гормоны и химерические гормоны, что привело к интересным результатам. Делеции на С-конце α-субъединицы приводят к образованию N-концевых фрагментов, которые сохраняют способность связываться с β-субъединицей, но полученные гетеродимеры обладают очень слабой способностью связываться с рецептором или не обладают ею вовсе. Несколько исследовательских групп сообщили о получении посредством вызванных делеций мутантов ХГ, в которых делеции располагались на N- и С-концах β-субъединиц [57, 58, 71, 76]; и самая короткая форма, сохраняющая минимальную способность к сборке субъединиц, а также к связыванию с рецепторами и их активации, включает в себя фрагмент, содержащий от 8 до 100 аминокислотных остатков [71].

Были также синтезированы и охарактеризованы некоторые химеры гонадотропных гормонов, которые позволили выяснить, остатки каких именно аминокислот участвуют в связывании с рецепторами и отвечают за их активацию [77–83]. В целом эти результаты подтверждают важную роль области «ремня безопасности» β-субъединицы в связывании с рецептором, хотя в специфичности рецептора большое значение имеют и другие области белковых цепей гормонов.

Новый подход к изучению структурно-функциональных свойств гонадотропных гормонов заключается в направленном синтезе одноцепочечных гормонов, полученных путем слияния α- и β-субъединиц с использованием вставочных пептидных последовательностей или просто путем сопоставления кодирующих ДНК для α- и β-субъединиц с удалением останавливающего кодона N-конца белка, что позволяет получить единый непрерывный белок, состоящий из обеих субъединиц. В первых сообщениях о вилообразном или связанном соединении ХГ было показано, что одноцепочечный гонадотропин в конфигурации присоединения С-конца α-субъединицы к N-концу ХГ проявлял соответствующую биологическую активность [84, 85]. В дальнейшем было обнаружено, что сходные слитые белки ЛГ и ФСГ также сохраняли биологическую активность [80, 87]. Позже были экспрессированы и охарактеризованы одноцепочечные белки ХГ, в которых α-субъединица своим N-концом была соединена с С-концом β-субъединицы ХГ [88], а также белки с другими лигандами, и в обоих случаях с интересными мутациями в одной или обеих субъединицах [89, 90]. На основании этих исследований был сделан вывод о том, что одноцепочечный белок в конфигурации соединения N-конца α-субъединицы с С-концом β-субъединицы ХГ сохраняет биологическую активность, и, что удивительно, даже удаление дисульфидных связей внутри субъединиц не приводит к потере активности [91–93]. Одноцепочечные гормоны отличаются повышенной устойчивостью и термостабильностью в сравнении с двуцепочечными природными гетеродимерами [86]. Используя ковалентное связывание двух субъединиц, исследователи синтезировали связанные дисульфидными связями гетеродимеры [94–98]. Эти гонадотропиновые аналоги подтвердили идею о том, что α-Asn52 способствует стабильности гетеродимера, но прямо не участвует

World peace!

в передаче сигнала [13], а также подтвердили тот факт, что С-конец α-субъединицы не нужен для связывания с рецептором ЛГ. Это последнее открытие согласуется с наблюдением того, что с С-конца α-субъединицы можно удалить пять концевых аминокислотных остатков без потери способности гормонов связываться с рецепторами ХГ и ЛГ [99]. Это противоположно результатам исследования, согласно которому мутации ФСГ, затрагивающие локусы αS85A, αT86A, αK91A или αS92A в контексте гетеродимерного ФСГ, приводят к сохранению лишь 10 или меньше процентов способности связывать специфический рецептор. Использование одноцепочечных гонадотропинов, в частности в конфигурации N-α-β-С, порождает интересный вопрос о роли С-концевой области α-субъединицы ФСГ, когда комплекс hFSH-hFSHR-ECD проникает в домен рецептора глубже в сравнении с подобными комплексами гетеродимера [9]. Эту загадку едва ли удастся разгадать, прежде чем будет получена кристаллическая структура одноцепочечного гонадотропина в соединении с его рецептором. Большой интерес вызвало сообщение о том, что одноцепочечные β-β гомодимеры ХГ связываются с рецепторами ЛГ и ХГ, хотя и с аффинностью в 3 раза меньшей аффинности к природному гормону ХГ; этот искусственно синтезированный гомодимер не обладает биологической активностью и препятствует связыванию рецептора с природным ХГ [100]. Второй одноцепочечный антагонист ХГ был получен путем мутации трех из четырех расположенных на N-конце сайтов гликозилирования, которые отвечают за активацию ЛГХГ-рецептора (Asn13 и Asn30 в β-субъединице и Asn52 в α-субъединице). Asn78 в α-субъединице был оставлен интактным. Этот аналог вел себя как конкурентный антагонист и подавлял клинические проявления синдрома гиперстимуляции яичников (ГСЯ) у крыс [101].

Данный подход, позволяющий превращать гонадотропины в одноцепочечные белки, был перенесен на попытки создания слитых белков, обладающих двойной или тройной гормональной активностью. Например, трехдоменный слитый белок со структурой N-FSHβ-hCGβ-α-С проявляет одновременно активность ЛГ и ФСГ [102–104]. Интересно, что бифункциональный гонадотропин секретируется из клеток в двух видах, один связывается с рецептором к ЛГ и ХГ, а другой — с рецепторами к ФСГ, причем все они физиологически активны и стимулируют соответствующие рецепторы. Это, конечно, позволяет дать простое объяснение: гетеродимеры образуются между двумя слитыми белками. Однако и здесь до получения кристаллических структур аналогов механизм их действия остается неясным. Четырехдоменный слитый белок, N-TSHβ-FSHβ-hCGβα-C, хотя и секретируется в недостаточных количествах, как выяснилось, проявляет биологическую активность в трех модальностях как на клеточном уровне, так и в опытах на живых животных [106, 107]. Подобные результаты поднимают интересные вопросы относительно роли ассоциации и конформации субъединиц в их способности связывать и активировать рецепторы. Особенно интересные данные были получены при исследовании свойств бифункционального трехдоменного белка в форме N-FSHβ-hCG β-субъединицв-α-С [93]. Было показано, что при разрыве гетеродимера в результате мутации или между Cys10–Cys60, или Cys32–Cys84 не лишает белок биологической активности, и был сделан вывод о том, что контакты между α- и β-субъединицами не требуются для связывания с рецепторами и их активации. Эти результаты, вкупе с работами, не упомянутыми здесь, указывают на то, что одноцепочечные гипофизарные гонадотропные гормоны проявляют некоторые свойства, отличающие их от гетеродимеров. Повышенная устойчивость одноцепочечных белков, одноцепочечные антагонисты ХГ, двойная активность ЛГ/ХГ и ФСГ трехдоменного белка делают одноцепочечные гормоны интересными кандидатами на использование в клинике.

Путем распространения такого подхода к созданию одноцепочечных гонадотропинов были получены слитые одноцепочечные белки, содержащие цепь ХГ и белок — рецептор к ЛГ и ХГ, которые после своего экспрессирования приводили к конститутивной активации рецепторов на трансфицированных клетках и у трансгенных мышей [88, 108–111]. Данная модель использовалась с целью демонстрации того, что слияние белков индивидуальных субъединиц с рецептором к ЛГ и ХГ не вызывало его активации [112].

Гены и транскрипты

- За исключением β-субъединицы ХГ, все субъединицы гонадотропинов кодируются каждая одним геном.
- Мутации в генах, кодирующих гонадотропины, выявленные у пациентов с явными признаками заболеваний, часто нарушают сборку и конформацию гормональных белков, что приводит, как следствие, к нарушению биологической активности.
- Полиморфизм участков ДНК, кодирующих белки гонадотропинов, может либо оказывать вредное влияние или не проявлять никакого действия, в зависимости от того, проявляется ли полиморфизм изменением последовательности аминокислот, и от того, приводит ли это изменение к изменению структуры и функции белка.
- Полиморфизмы в некодирующих участках могут влиять на транскрипцию или на процессинг мРНК, что может (но не всегда) приводить к патологическим клиническим проявлениям.

Гены субъединиц гонадотропинов

Общая α-субъединица и β-субъединицы ЛГ и ФСГ кодируются каждая одним геном; напротив, β-субъединица ХГ, экспрессируемая у приматов, кодируется шестью генами [113, 114]. Однако у животных семейства лошадиных β-субъединицы ХГ и ЛГ являются продуктами одного и того же гена [115]. В связи с этим было высказано предположение о том, что α- и β-субъединицы гонадотропинов произошли от общего предкового гена более 900 млн лет назад [113, при этом ген β-субъединицы претерпевал дупликации и мутации до тех пор, пока не сформировалось современное семейство β-субъединиц гонадотропных гормонов. У людей ген, кодирующий общую для всех гонадотропных

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

гормонов α-субъединицу, находится в 6-й хромосоме; ген, кодирующий β-субъединицу ФСГ, — в 11-й хромосоме; гены, кодирующие β-субъединицы ЛГ и ХГ, — в 19-й хромосоме (http://www.ensembl.org). Ген, кодирующий α-субъединицу, содержит 9,4 тыс. оснований и содержит четыре экзона и три интрона; ген, кодирующий β-субъединицу ФСГ, содержит 4,2 тыс. оснований, три экзона и два интрона; ген, кодирующий β-субъединицу ЛГ, содержит 1,1 тыс. оснований, три экзона и два интрона; гены, кодирующие β-субъединицу ХГ, вариабельны по длине.

Ген, кодирующий β-субъединицу ЛГ, и шесть генов, кодирующих β-субъединицу ХГ, существуют в виде обширного кластера длиной около 52 тыс. пар оснований [113, 114]. Шесть генов, кодирующих β-субъединицу ХГ (т.е. *CGB, CGB1, CGB2, CGB5, CGB7* и *CGB8*), существуют в виде тандема обращенных повторов [116]. Гены, кодирующие β-субъединицу ХГ, были подробно проанализированы [113, 114]. Нуклеотидные последовательности четырех из генов β-субъединицы ХГ (*CGB, CGB5, CGB7* и *CGB8*) идентичны между собой на 97–99%, в то время как их идентичность с геном *LHB* равна 92–93%. Это сходство генов приводит к образованию аминокислотных последовательностей, которые на 98–99% идентичны четырем продуктам генов в цепях β-субъединицы ХГ и на 85% идентичны β-субъединице ЛГ. *CGB, CGB5, CGB7* и *CGB8* кодируют белки с расширением на С-конце, белки СТР; эти гены, скорее всего, происходят из гена *LHB* за счет сдвига рамки считывания, что приводит к считыванию ранее нетранслируемого участка гена [2, 3, 117].

Транскрипты субъединиц гонадотропинов

Имеющиеся данные позволяют утверждать, что гены гонадотропинов образуют одиночные транскрипты, за исключением гена человеческого ФСГ — *FSHB*, для которого описаны четыре вида мРНК, которые образуются вследствие вариантов сплайсинга и использования двух полиаденилатных сайтов [118]. Семейство генов CGB интересно тем, что все шесть генов образуют РНК-транскрипты разной длины, причем на некоторых транскриптах не транслируются белки. *CGB5* и *CGB8* в значительных количествах экспрессируются в плаценте [113, 114, 119]. Несмотря на то что гены *CGB1* и *CGB2* экспрессируются в плаценте [113, 114], гипофизе [120], яичках [121] и клетках рака молочной железы [122], не были обнаружены кодируемые ими белки. Предсказанные величины белков CGβ1 и CGβ2 меньше размера β-субъединицы человеческого ХГ; это наблюдение в сочетании с предсказанными отличиями в последовательности аминокислот позволяет предполагать, что эти белки, если они образуются в результате биосинтеза, могут обладать функциями, отличными от функций человеческого ХГ. После экспрессии содержащих шесть *CGB* генов космид длиной 36 т.п.о. (тысяч пар оснований), введенных в клетки трансгенных мышей, транскрипты генов *CGB1* и *CGB2* были обнаружены в головном мозге в количествах, сравнимых с количеством транскриптов остальных четырех генов *CGB* [123]. Матричные РНК, транскрипты гена *LHB*, содержат 700 нуклеотидов, а в зависимости от вида ген *CGA* кодирует мРНК α-субъединицы длиной от 730 до 800 нуклеотидов [118].

Спонтанные естественные мутации

Мутации генов гонадотропных гормонов, хотя они и происходят достаточно редко, помогают прояснить их физиологическую роль и определить важные структурные домены гормонов. Единственной описанной мутацией гена *CGA* является изменение, обнаруженное в клетках карцином человека, в области Glu56Ala, которое приводит к образованию мутантной формы α-субъединицы, которая не соединяется с β-субъединицей ЛГ [124]. Напротив, есть несколько сообщений о мутациях в генах, кодирующих β-субъединицы трех гонадотропных гормонов, которые приводят к утрате функции и гипогонадизму [114, 125, 126].

Первой описанной в гене *LHB* мутацией была миссенс-мутация у мужчины, явившаяся причиной замедления пубертата и гипогонадизма [127]. Мутация привела к замене глутамина в положении 54 на аргинин; несмотря на то что сборка субъединиц не нарушалась, гетеродимер терял способность связывать рецептор к ЛГ и ХГ. Другие исследования показали, что β-субъединица ЛГ и β-субъединица человеческого ХГ при замене глутамина в положении 54 могли образовывать гетеродимеры с α-субъединицей, но эти гетеродимеры проявляли сниженную аффинность к рецептору к ЛГ и ХГ [72, 75]. Другая миссенс-мутация в β-субъединице ЛГ возникает в результате замены глицина в положении 36 на аспарагин и была описана у мужчины с задержкой пубертата и бесплодием [128]. Глицин в положении 36 является частью последовательности CAGYC в β-субъединице ЛГ; эта последовательность отвечает за образование цистинового узла; вероятно, аспарагин в этом положении препятствует образованию одного из дисульфидных мостиков.

Третья идентифицированная мутация заключалась в замене гуанозина на цитозин в позиции +1 интрона 2 (5'-донор сплайсированного фрагмента), которая приводит к образованию аберрантного белка с вставкой 79 аминокислотных остатков в отрезок, начинающийся метионином в положении 41. Эта мутация проявлялась также сдвигом рамки считывания в экзоне 3, что приводило к нарушению формирования «ремня безопасности» в β-субъединице и удалению важных остатков цистеина [129]. Был обследован гетерозиготный потомок, рожденный в близкородственном браке. Три гомозиготных сиблинга страдали гипогонадизмом и бесплодием, ЛГ в крови не определялся, но зато в крови был обнаружен высокий уровень содержания свободных α-субъединиц. Гетерозиготные сибсы были фертильны. У двоих мужчин повышен уровень ФСГ, но снижен уровень тестостерона, а у женщины уровни ФСГ, эстрадиола и прогестерона в норме, пубертат протекал нормально с наступлением менархе в 13 лет.

Делеция 9 пар оснований в экзоне 2 приводит к выпадению 10–12 аминокислотных остатков в β-субъединице ЛГ; эта мутация была обнаружена

World peace!

у одного мужчины и его сестры [130]. Оба были гомозиготны по этой делеции, а двое здоровых сибсов были гетерозиготны. Несмотря на неопределяемый уровень ЛГ, низкую концентрацию тестостерона в сыворотке и яичках, у мужчины не был нарушен сперматогенез, и в семенной жидкости наблюдали нормальное количество живых активных сперматозоидов. Вероятно, так низкая активность ЛГ, которую наблюдали *in vitro*, была достаточна для нормального сперматогенеза. У сестры пубертат протекал нормально, вовремя наступило менархе, но затем развились аменорея, бесплодие, кисты яичников и низкий уровень эстрадиола.

В одной недавней публикации была описана сложная гетерозиготная мутация у мужчины 31 года с задержкой пубертата, азооспермией и гипогонадизмом в результате отсутствия секреции ЛГ [131]. Первая мутация заключалась в делеции 12 пар оснований в экзоне 2 гена *LHB*, которая привела к делеции четырех остатков лейцина из сигнального пептида; вторая мутация заключалась в замене гуанозина на тимин в области 5'-конца сплайсингового фрагмента интрона 2, в результате чего нарушился сплайсинг РНК. У шестнадцатилетней сестры пациента, имевшей такую же сложную мутацию, развитие в пубертате протекало нормально, но затем развилась олигоменорея. Гомозиготная делеция трех пар оснований в гене *LHB* приводит к делеции лизина в положении 40 β-субъединицы ЛГ; эта мутация была выявлена у двух братьев с дефицитом ЛГ и гипогонадизмом. Мутировавшая β-субъединица ЛГ сохраняла способность образовывать димер с α-субъединицей, но ее секреция была почти полностью подавлена [132].

В североевропейской популяции были идентифицированы редкие гетерозиготные миссенс-мутации в β-субъединице человеческого ХГ [114, 133, 134]. Миссенс-мутация в гене *CGB5*, приводящая к замене валина на лейцин в положении 56, была обнаружена у пациентки с повторными выкидышами; эта мутация нарушала сборку субъединиц, но продукт этой мутации сохранил сигнальные свойства [133]. У пяти больных была обнаружена мутация с заменой пролина на аргинин в положении 73 (у трех больных были повторные выкидыши, еще две служили контролем); данная мутация приводит к нарушению конформации белка, но не нарушает биологическую активность. Индивиды с этой гомозиготной мутацией не были выявлены, потому что, по всей видимости, зиготы с такой мутацией не вынашиваются.

На сегодняшний день идентифицированы 10 пациентов с мутациями в экзоне 3 гена *FSHB*; клинически эта мутация проявляется отсутствием созревания в пубертате, аменореей и бесплодием у женщин и задержкой или нормальным пубертатом с азооспермией и бесплодием у мужчин [114, 125, 126]. Первая из этих описанных мутаций заключается в гомозиготной делеции двух пар оснований в кодоне 61 (Val61X), которая вызвала сдвиг рамки считывания и преждевременную терминацию β-субъединицы у 27-летней женщины [132], а позднее такая же мутация была выявлена у 18-летнего мужчины с задержкой пубертата [135, 136]. За публикацией этих наблюдений последовало сообщение о сложной гетерозиготной мутации, из которых одна касается валина в положении 61, а вторая проявляется миссенс-мутацией, приводящей к замене цистеина на глицин в положении 51 [137]. Помимо этого, были выявлены нонсенс-мутация (Tyr76X) [138, 139], мутация со сдвигом рамки считывания в кодоне 79 (Ala79X), вызываемая делецией 1 пары оснований, приводящей к преждевременному обрыву транскрипции [140], и две миссенс-мутации, приводящие к замене цистеина на аргинин в положениях 82 и 122 [141, 142]. Эти мутации приводят к потере биологической активности в результате нарушений посттрансляционного процессирования белка или нарушения третичной структуры в результате мутаций, затрагивающих остатки цистеина, участвующие в образовании дисульфидных цистиновых связей, следствием чего является неспособность связывать α-субъединицу. Был описан один случай гипогликозилирования ФСГ вследствие нарушений его конформации, вызвавшей снижение биологической активности.

В целом наблюдаемые фенотипы, связанные со спонтанно возникающими мутациями *LHB*, *FSHB* и *CGB*, хорошо согласуются с известными зависимостями между структурой и функцией гонадотропинов, хотя известно также, что мужчины менее чувствительны к некоторым мутациям ФСГ.

Полиморфизмы

Хорошо описанный вариант гена *LHB* (*V-LHβ*) встречается с различной частотой в различных этнических группах по всему миру; он возникает в результате двух точечных нуклеотидных полиморфизмов, имеющих место в пределах одной аллели. Замена триптофана в положении 8 аргинином изменяет иммунореактивные свойства гормона, а замена изолейцина в положении 5 треонином приводит к избыточному гликозилированию β-субъединицы ЛГ [114, 125, 126]. V-LH проявляет повышенную биологическую активность *in vitro*, хотя в крови такая форма отличается укорочением периода полувыведения [144, 145]. Была установлена отчетливая связь V-LH с различными клиническими расстройствами [114, 125, 126]. В ряде исследований была предпринята попытка проследить связь между V-LH и такими расстройствами и заболеваниями, как бесплодие, синдром поликистозных яичников и нарушения менструального цикла. Правда, отчетливой связи с поликистозом яичников обнаружено не было. Была выявлена связь мутации с бесплодием у женщин, но не у мужчин [146–149].

Другим вариантом β-субъединицы является замещение глицина серином в положении 102, что *in vitro* приводит к снижению биологической активности, а в некоторых популяциях эта мутация является причиной репродуктивных расстройств [114, 125, 126]. Согласно недавно полученным данным, частота этой мутации выше среди китайских женщин народности хань, страдающих синдромом поликистозных яичников, причем у носительниц этой мутации был ниже уровень ЛГ и более высокий уровень глюкозы в крови натощак [150], в отличие от кореянок [151].

Необычный полиморфный вариант β-субъединицы ЛГ появляется в результате замены трех остатков

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

аланина на треонин в цепи до места отщепления сигнального пептида [125, 126]. В исследованиях *in vitro* неожиданно обнаружено, что зрелый белок данного варианта оказался менее активным, чем «дикий тип» ЛГ во взаимодействии с системой цАМФ, но более активным в продукции инозитфосфата. Точечные нуклеотидные мутации могут приводить к нарушениям нормального процессинга β-субъединицы, хотя до сих пор отсутствуют исследования, подтверждающие такую возможность.

Был обнаружен полиморфизм в 3-м экзоне *CGB5*, приводящий к замене валина в 79-м положении на метионин [152]. В результате этой мутации происходит такое свертывание β-субъединицы, которое препятствует ее ассоциации с α-субъединицей. Частота и физиологические последствия этой мутации неизвестны; в группе из 600 испытуемых, выбранных в европейской популяции, носители этой мутации обнаружены не были [125, 126]. Были обнаружены другие варианты, но они оказались немыми или располагались в интронах [125, 126]. В одном исследовании с участием женщин с привычным невынашиванием и контрольной группы с нормальной фертильностью в Эстонии и Финляндии были проанализированы гены *CGB5* и *CGB8*; был обнаружен 71 полиморфизм, из которых 48 были описаны впервые [134]. Защитный эффект против привычного невынашивания был связан с двумя точечными нуклеотидными мутациями, расположенными в идентичных местах *CGB5* и *CGB8* и четырех промоторных участках *CGB5*. В продолжении исследования, в которое включили когорту больных с привычным невынашиванием из Дании в дополнение к эстонским и финским когортам, было подтверждено, что две точечные нуклеотидные мутации в промоторном участке *CGB5* обеспечивают защиту, а мутации в промоторной области *CGB8* таким действием не обладают [153]. Эти полиморфизмы можно найти в базе данных по точечным нуклеотидным мутациям (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/).

Были обнаружены также немые варианты *FSHB* в ограниченном числе случаев [114, 126]. Недавно в одной когорте европейских мужчин был обнаружен полиморфизм в промоторной области *FSHB* (-211G/T), причем выявлено снижение концентрации ФСГ в сыворотке крови у GT гетерозигот и у TT гомозигот [154]. Этот полиморфизм преобладал у страдавших бесплодием мужчин [155]. Низкий уровень концентрации ФСГ в сыворотке крови при этой единичной нуклеотидной мутации обусловлен ослаблением связывания фактора транскрипции LHX3 и, следовательно, угнетением транскрипции гена *FSHB* [156]. Полиморфизмы *LHB* и *FSHB* можно найти в соответствующей базе данных по точечным нуклеотидным полиморфизмам (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?geneId=3972 и http://ww.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?geneId=2488).

Экспрессия и секреция гонадотропинов

- Продукция биологически активного гонадотропина регулируется гипоталамо-гипофизарной осью на уровне транскрипции, гликозилирования и секреции.
- Транскрипция гонадотропинов регулируется трофическими факторами, которые инициируют активацию сигнальных путей.
- Гликозилирование и секреция, которые в конечном счете определяют продукцию необходимого белка, зависят от первичной структуры транскрибируемого белка.
- Варианты нормы и присутствие аберрантных белков можно использовать *либо в качестве полезных биологических маркеров, либо с лечебными целями.*

Регуляции на уровне транскрипции

В настоящее время считается, что репродуктивная нейроэндокринная ось, представленная гипоталамусом, передней долей гипофиза и гонадами, регулируется в значительной мере кисспептином, продуктом гена *KISS1*, действующим на рецепторы GPCR и GPR54, расположенные на GnRH-нейронах [157, 158]. Три гена гонадотропиновых субъединиц в клетках гипофиза по-разному реагируют на частоту и амплитуду секреции GnRH: *LHB* транскрибируется преимущественно при высокой частоте импульсов секреции ГРГ, а *FSHB* — при низкой. Несмотря на то что *CGA* в основном транскрибируется при высокой частоте импульсов секреции ГРГ, такая регуляция его транскрипции менее важна, потому что α-субъединица продуцируется при избытке ЛГβ и ФСГβ как при высокой, так и при низкой частоте импульсов секреции ГРГ [159, 160]. Регуляция за счет половых стероидов происходит по большей части на уровне гипоталамуса, хотя имеет место и их прямое воздействие на клетки гипофиза, а в последнее время были получены убедительные данные о важной роли системы кисспептин–GPR54 в реализации действия половых стероидов [161–163].

Значительная часть проведенных исследований была посвящена изучению механизма, посредством которого ГРГ регулирует синтез и секрецию ЛГ и ФСГ. Связывание ГРГ с его рецептором на гонадотропных клетках активирует в первую очередь Gαq/11, что приводит к активации фосфолипазы Cβ, входу кальция, активации протеинкиназы С (PKC) и кальций-кальмодулиновой киназы II [164, 165]. Протеинкиназа С опосредует активацию митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK); регулируемой внеклеточным сигналом киназы (ERK1/2), jun N-терминальной киназы (JNK) и P38 [165–167]. Сигнальный путь MAPK может быть активирован также путем стимуляции рецептора ГРГ Gαs [168, 169]. Недостаточно выяснены сигнальные механизмы, позволяющие дифференцированно регулировать транскрипцию *LHB* и *FSHB* в зависимости от частоты импульсов секреции ГРГ. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют предположить, что рецептор ГРГ связывается с различными G-белками, что приводит к стимуляции разных сигнальных путей в ответ на различную частоту импульсов секреции ГРГ [160, 170, 171].

Наши знания о механизмах, опосредующих транскрипцию генов гипофизарных гонадотропинов, были в первую очередь почерпнуты из исследований генов грызунов на двух линиях «бессмертных»

World peace!

гонадотропных мышиных клеток — αТ3-1 и LβТ2, а в последнее время — из опытов *in vivo* на мышиных моделях. В литературе доступно несколько превосходных обзоров по теме регуляции транскрипции этих генов под влиянием ГРГ и стероидов [165, 172–179]. Коротко говоря, активация в результате воздействия ГРГ на каскад сигнальных путей МАРК стимулирует транскрипцию ранних генов, включая *Egr1*, *Jun* и *Atf3*, которые кодируют ДНК белка раннего ответа 1 (early response protein 1, EGR1), белков JUN и фактора активации транскрипции (activating transcription factor 3, ATF3) соответственно. EGR1, SF-1 и PITX1 образуют трехчастный комплекс, который связывается с в высшей степени консервативной проксимальной промоторной последовательностью и синергически активирует ген *LHB/Lhb* [165, 175, 176]. Считают, что некоторыми из факторов, ответственных за экспрессию *Fshb*, являются белок-активатор 1 (activator protein 1, AP1), NR5A1, ядерный фактор Y (nuclear factor Y), PITX1 и LHX3 [165, 172, 175, 176, 177]. Также β-катенин регулирует экспрессию *Lhb* и *Fshb* в ответ на воздействие ГРГ [180, 181], в то время как вилообразный бокс фактора транскрипции (forkhead box transcription factor) FOXO1 ингибирует транскрипцию *Lhb* и *Fshb* в гонадотропных клетках LβТ2 [182, 183]. Интересно, что в одном из недавно проведенных исследований было показано, что β-катенин не является необходимым для синтеза гонадотропинов *in vivo* [184].

Активин, представитель надсемейства трансформирующих факторов роста β (ТФР-β), является важным регулятором экспрессии гена *Fshb* [185], а фактор транскрипции FOXL2 требуется для усиления чувствительности активина [186–189]. Сигнальный путь активина опосредуется белками SMAD. В исследованиях на клеточных культурах и *in vivo* (с использованием генно-модифицированных мышей) было показано, что SMAD4 и FOXL2 действуют синергически в регуляции транскрипции *Fshb* [172, 190–193].

Было высказано предположение о том, что в трофобластном слое плаценты ассоциация белка, активирующего цАМФ, и белка ETS2, поддержанная протеинкиназой А, регулирует экспрессию CGA. Предшествующий регуляторный элемент экспрессии CGA содержит связывающие сайты для нескольких факторов транскрипции, а второй контролирующий элемент, αACT, связывает фактор GATA и фактор AP2γ [194, 195]. Экспрессия β-субъединицы человеческого ХГ регулируется такими факторами транскрипции, как AP2, SP1 и SP3 [196–198].

Посттрансляционная регуляция (гликозилирование)

Как уже было сказано выше, углеводные соединения, входящие в состав гонадотропинов, отличаются высокой вариабельностью, что является результатом микрогетерогенности, которая в свою очередь есть следствие гетерогенности углеводов, соединенных с одним и тем же сайтом, или макрогетерогенности, которая есть следствие отсутствия одной или более гликановых цепей в известных сайтах гликозилирования [199]. К настоящему времени надежно установлено, что микрогетерогенность гонадотропных гормонов меняется в различных физиологических состояниях [15]. Примером является изменение структуры связанных с N-концом олигосахаридов во время беременности, что позволяет отличать цитотрофобласты от синцитиотрофобластов [19, 200–203], изменения в гликозилировании N-концов ЛГ и ФСГ в ходе менструального цикла и процессе старения [199, 204], изменения состава гликанов на N-конце ФСГ у мальчиков в процессе полового созревания [15, 18]. Было показано, что сложное разнообразие олигосахаридов в рекомбинантных молекулах человеческого ФСГ приводит к разнообразию влияния на стероидогенез и на экспрессию генов в зернистых клетках [205].

В различных лабораториях было показано, что гипергликозилированный вариант человеческого ХГ продуцируется на ранних сроках беременности (т.е. начиная с цитотрофобластов) и при трофобластных нарушениях во время беременности, когда человеческий ХГ начинает секретироваться синцитиотрофобластом [201, 202, 205, 207]. Гипергликолизированные молекулы человеческого ХГ отличаются избыточным ветвлением — тройным и необычным двойным — олигосахаридов на N-конце, а также преобладанием более сложного Core 2 в сравнении с Core 1, O-связанными сахарами [207, 208]. В клинических исследованиях гипергликозилированный человеческий ХГ идентифицируют по связыванию моноклональных антител B152, которые специфически распознают Core 2 O-связанные сахара с остатком серина в положении 132 [209, 210]. Было высказано предположение о том, что в дополнение к канонической физиологической функции «спасения» желтого тела гипергликозилированный человеческий ХГ действует по аутокринному/паракринному механизму для стимуляции роста трофобласта [19, 20, 211, 212]. Есть также данные, позволяющие предполагать, что человеческий ХГ, продуцируемый цитотрофобластами и клетками хориокарциномы, отличается отчетливым разнообразием углеводных функциональных групп [213]. Олигосахариды, связанные с N-концом человеческого ХГ, продуцируемого клетками пузырного заноса и рака яичек, характеризуются двойным и тройным ветвлением и с повышенной частотой содержат фукозилированные гликаны, в то время как четыре O-связанные субъединицы являются по строению Core 2 [32].

Образцы, полученные у больных хориокарциномой, пузырным заносом и раком яичек, показывают интересные различия в составе гликанов ХГ. Тройное ветвление гликанов на N-конце более характерно для хориокарциномы [207] у аспарагина в положении 30, а не у аспарагина в положении 13 [32], в то время как отсутствие разветвленных гликанов наблюдали как у аспарагина в положении 30, так и у аспарагина в положении 13 на N-конце цепи гормона [32]. Степень фукозилирования человеческого ХГ при беременности и при раке была исследована несколькими группами ученых [214], получивших противоречивые результаты. Было, однако, установлено, что при злокачественных новообразованиях фукозилирование усиливается у остатка аспарагина в положении 13, но не в положении 30 [32].

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Совсем недавно были обнаружены природные варианты гипофизарного ФСГ человека, характеризующиеся потерей одного или более N-гликанов в β-субъединице ФСГ [29, 215, 216]. Эти формы гормонов были названы в соответствии с их предсказанными молекулярными массами, подтвержденными в ходе анализа β-субъединиц ФСГ по методу «вестерн-блот». Изображение того, как могут выглядеть эти формы, представлено на *рис. 2.4*. Полностью гликозилированный ФСГ, содержащий N-гликаны у остатков аспарагина в положениях 7 и 24, мигрирует в полосе 24 килодальтон и обозначается как hFSH24; отсутствие гликанов в обоих этих положениях приводит к появлению соединения, мигрирующего в полосе 15 килодальтон, которое получило обозначение FSH15. Гипогликозилированные варианты с потерей какого-либо одного гликана образуют смесь hFSH18 и hFSH21 и представляют собой потерю гликанов в положениях у аспарагина 7 и аспарагина 24 соответственно. Секретируются три варианта hFSH18, hFSH21 и hFSH24, и большинство препаратов тканей гипофиза, а также осадок мочи состоят преимущественно из смеси преобладающих hFSH24 и hFSH21 форм в соотношении 80:20 [29, 216]. Дегликозилированная в положении 15 форма (hFSH15) не секретируется, а в исследованиях на мышах, не экспрессирующих *Fshb*, было показано, что N-связанные гликаны на β-субъединице необходимы для эффективной сборки с α-субъединицей в гипофизе и для последующей секреции полноценного гормона [217].

Прогрессирующее уменьшение концентрации hFSH21 было выявлено у женщин в возрасте от 24 до 55 лет, что приводит у них к уменьшению величины отношения hFSH21 к hFSH24 [215]. Снижение секреции hFSH21 позволяет предположить, что происходит снижение биологической активности человеческого ФСГ, так как гипогликозилированный ФСГ, содержащий смесь hFSH18 и hFSH21, *in vitro* более активен в связывании рецепторов и стимуляции сигнального пути цАМФ, а также в стимуляции стероидогенеза в зернистых клетках в сравнении с hFSH24 [199, 218]. Недавно проведенное исследование позволяет предположить, что формы hFSH21/18 и hFSH24 могут активировать различные биологические пути [219]. Было высказано предположение о том, что снижение доли гипогликозилированного ФСГ коррелирует с возрастным снижением активности яичников [199].

Регуляция секреции

Способы секреции и полярность высвобождения гормонов различны для различных гонадотропинов.

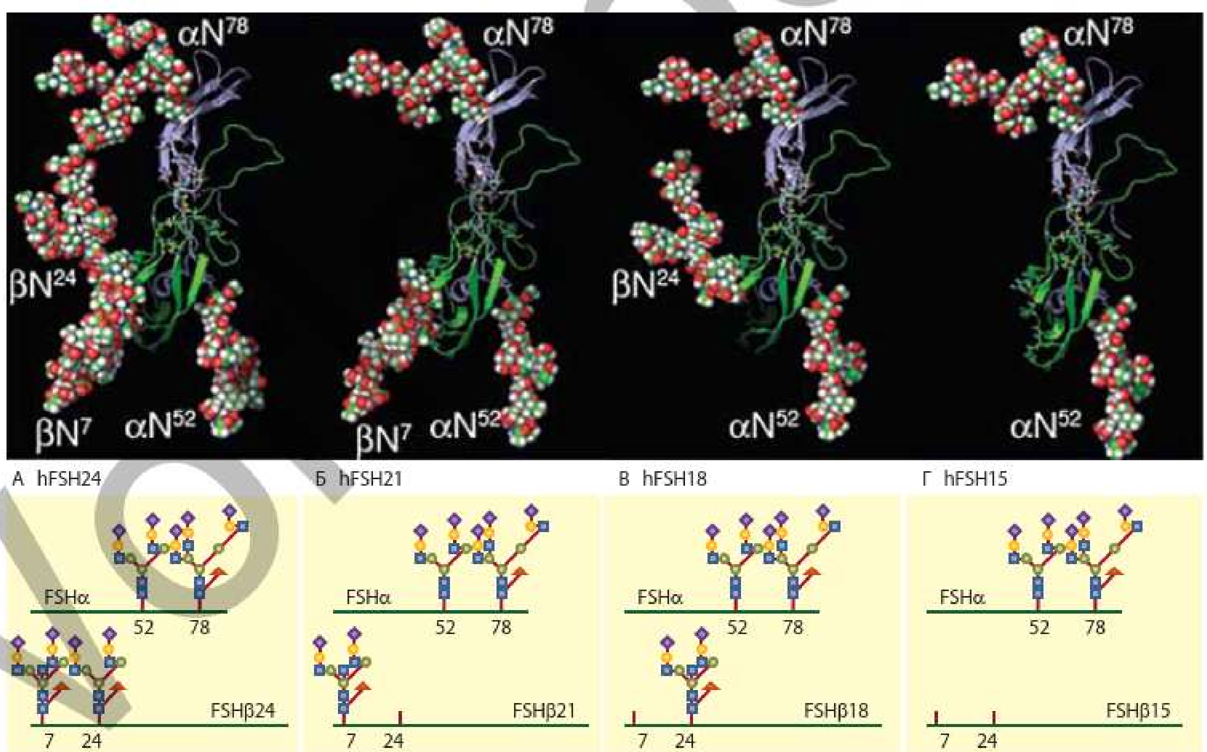


РИС. 2.4. Модели вариантов гликозилирования человеческого ФСГ и структуры наиболее часто встречающихся гликанов. На *верхнем рисунке* показаны модели: **А.** hFSH24 со всеми четырьмя N-гликанами; **Б.** hFSH21, в котором отсутствует один гликан β-субъединицы у остатка аспарагина в положении 24; **В.** hFSH18, в котором отсутствует гликан β-субъединицы ФСГ у аспарагина в положении 7; **Г.** hFSH15, в котором отсутствуют оба гликана. Показаны полипептидные остовы α-субъединицы (выделен *зеленым цветом*) и β-субъединицы ФСГ (выделен *синим цветом*). N-связанные гликаны показаны *окружностями* и представляют собой самые многочисленные гликаны. На *нижнем рисунке* приведены схематические изображения наиболее часто встречающихся гликанов в каждом сайте гликозилирования. *Синими квадратами* представлен сахар GlcNAc, *зелеными кругами* представлена манноза; *желтыми кругами* представлена галактоза; *фиолетовыми ромбами* представлена сиаловая кислота; *красными треугольниками* представлена фукоза (Данные любезно предоставлены доктором George Bousfield, Wichita University and modified from Davis JS, Kumar TR, May JV, Bousfield GR: Naturally occurring follicle stimulating hormone glycosylation variants. *J Glycomics Lipidomics* 4:e1 17, 2014)

Несмотря на то что ЛГ и ФСГ синтезируются в одних и тех же клетках, ЛГ упаковывается в плотные гранулы хранения [220], а регулируемая секреция осуществляется за счет воздействия с базолатеральной поверхности под контролем импульсного влияния ГРГ [221–223]. Напротив, секреция ФСГ является конститутивной, связана с его синтезом и не проявляет полярности в секреции [221–224]. Сортирующим детерминантом регулируемой секреции ЛГ является гидрофобный гептапептид на карбоксильном конце β-субъединицы ЛГ [225, 226], а один остаток лейцина в положении 118 обеспечивает сортировку ЛГ посредством регулируемых механизмов. Гептапептид направляет β-субъединицу к перинуклеарному субдомену эндоплазматического ретикулума, что позволяет предположить, что это событие вхождения в регулируемый путь секреции происходит до поступления гранулы в аппарат Гольджи [227]. В исследованиях *in vivo* было продемонстрировано, что содержащий тот же гептапептид ФСГ высвобождается по регулируемому пути, схожему с путем высвобождения ЛГ, и может повышать эффективность овуляции и продлевать срок жизни яичникового фолликула [228]. Кроме того, сульфатирование ЛГ не играет роли в регулируемой секреции [229], но может играть важную роль в его внеклеточной биологической активности [26].

Несмотря на то что β-субъединицы ЛГ и ХГ совпадают на 85% и с функциональной точки зрения являются взаимозаменяемыми, человеческий ХГ не хранится в гранулах, но секретируется конститутивно непосредственно в кровоток матери с апикальной стороны трофобласта [230]. СТР-последовательность, уникальная для человеческого ХГ, является важным детерминантом конститутивной секреции [231], а О-связанные олигосахариды СТР играют чрезвычайно важную роль в апикальном высвобождении человеческого ХГ [232].

Нормальные и патологические состояния

Общепринятым является мнение о том, что физиологическая роль человеческого ХГ заключается в инициации и поддержании беременности. В гонадах этот гормон поддерживает функцию желтого тела, в особенности в течение первого триместра беременности. Кроме того, человеческий ХГ опосредует многочисленные функции плаценты, матки и плода, включая рост трофобласта, развитие синцитиотрофобласта, ангиогенез в эндометрии, рост матки и дифференцирование, развитие плаценты и локализованное подавление иммунной системы [233, 234]. Помимо этого, человеческий ХГ обнаруживают и в гипофизе [235], хотя там его физиологическая роль неизвестна. Появляются сообщения также и о синтезе небольших количеств гипофизарных гонадотропных гормонов в других тканях, вне гипофиза и плаценты [50, 236], но функция этих эктопических гормонов пока тоже неизвестна. Были, однако, выделены основные формы циркулирующих ЛГ и ФСГ, а также определены закономерности и механизмы их роли в норме и при патологии [204].

Накапливаются данные об усилении эктопической продукции гонадотропинов при различных заболеваниях. Хорошо известно, что человеческий ХГ экспрессируется в клетках злокачественных новообразований трофобласта при беременности (при пузырном заносе или хориокарциноме) [203, 214, 237, 238]. Как у женщин, так и у мужчин β-субъединица ХГ, гипергликозилированная β-субъединица ХГ и изредка полноценный ХГ экспрессируются при различных злокачественных новообразованиях, включая рак молочной железы, мочевого пузыря, толстого кишечника, матки и яичников, головы и шеи, при гематологических заболеваниях, а также при раке поджелудочной железы, предстательной железы и яичек [238–242]. Обнаружение β-субъединицы ХГ у таких больных, как правило, говорит о неблагоприятном прогнозе.

Анализ экспрессии генов *GCA, LHB* и *CGB* при раке молочной железы показал, что нормальные ткани экспрессируют по большей части *CGB7*, в то время как *CGB3, CGB5* и *CGB8* экспрессируются в трофобластических тканях и положительно коррелируют со злокачественной трансформацией опухоли молочной железы и других органов нетрофобластического происхождения [122, 243]. Гены *CGA, LHB, CGB1, CGB2* и *CGB7* не склонны к избыточной экспрессии при раке молочной железы.

Была также постулирована возможная роль ЛГ в этиологии и прогрессировании болезни Альцгеймера [244–247]. Снижение секреции тестостерона и повышение концентрации ЛГ в сыворотке сочетаются с нарушением когнитивных функций, а ЛГ и рецепторы к ЛГ экспрессируются в тканях головного мозга [248–250]. Вызывает интерес наблюдение, согласно которому ЛГ и ХГ модулируют процессинг белка-предшественника β-амилоида, в результате чего происходит его избыточно отложение [251, 252]. Генетическая абляция гена *Lhcgr* трансгенных мышей с предшественником β-амилоидного белка улучшала состояние мышей, что позволяет предполагать, что хроническое повышение уровня ЛГ может способствовать образованию β-амилоидных бляшек [253].

Диагностическое и терапевтическое применение гонадотропинов

Радиоиммунные методы определения концентрации гипофизарных гонадотропинов в сыворотке крови стали общепризнанным методом оценки функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Определение уровня человеческого ХГ является золотым стандартом в диагностике беременности, а также в динамическом наблюдении за течением трофобластных злокачественных опухолей. К специализированным биомаркерам относят гипергликозилированный человеческий ХГ, который определяют для раннего выявления беременности или ее осложнений [209]. Также определение его уровня является частью обследования на выявление болезни Дауна [210, 254] — в сочетании с другими биологическими маркерами [255]. В качестве маркеров опухолей для их раннего выявления используют β-субъедиицу человеческого ХГ и гипергликозилированную β-субъединицу человеческого ХГ [214, 238]. Иммуноцитохимические методы также широко

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

используют для оценки экспрессии β-субъединицы человеческого ХГ в срезах тканей, подозрительных на злокачественное перерождение. В течение нескольких десятилетий известно, что при нормальной беременности в организме беременной присутствуют многочисленные варианты человеческого ХГ, что приводит к выявлению его микро- и макрогетерогенности [256]. К таким вариантам относят интактный или гетеродимерный гормон, называемый человеческим ХГ, гетеродимерный гормон с расщеплением связей в области β-субъединицы от 43-го до 48-го аминокислотного остатка, свободные α- и β-субъединицы, называемые ядерным фрагментом β-субъединицы (т.е. имеют в виду свободную β-субъединицу с разрывом связи в области от 43-го до 48-го аминокислотного остатка), и ядерный фрагмент β-субъединицы человеческого ХГ, состоящий из двух, связанных двумя дисульфидными связями фрагментов от 6-го до 40-го аминокислотного остатка и от 55-го до 92-го аминокислотного остатка [202]. Сходное число дериватов может иметь и гипергликолизированый человеческий ХГ. Некоторые из этих вариантов могут стать полезными диагностическими инструментами для выявления зародышевых клеток и гинекологических злокачественных новообразований [214]. Следовательно, радиоиммунные методы должны позволять различать варианты человеческого ХГ. Этой проблеме и способам ее решения были посвящены многочисленные статьи, рабочие группы и семинары, посвященные выработке необходимых стандартов [19, 213, 214, 237, 256]. Выработка и внедрение универсальных стандартов в сочетании с полной спецификацией и раскрытием строения антител сильно облегчит унификацию методов радиоиммунного анализа гонадотропных гормонов гипофиза.

В то время как иммунологическая реактивность является первоочередной основой для методов определения концентраций гормонов в жидкостях организма, часто бывает необходимо, кроме того, оценить биологическую активность гормона. Ранние громоздкие методы определения биологической активности гормонов на животных моделях *in vivo* были заменены связыванием с мечеными рецепторами и сигнальными путями трансфицированных клеток. Такие методы позволяют количественно оценивать данные по связыванию гормонов с рецепторами и по эффективности передачи сигнала, но не дают никакого представления о времени полувыведения, а значит, и о биологической активности *in vivo*. По этой причине остаются актуальными и необходимыми исследования на животных и людях.

Рождение молекулярной биологии позволило изготовлять рекомбинантные гонадотропины, экспрессируемые на клетках яичника китайских хомячков (ЯКО); эти рекомбинантные гормоны используются для лечения бесплодия. Более долгий период полужизни человеческого ХГ, который приписывают особенностям β-субъединицы СТР, наиболее эффективно используется для производства длительно действующих аналогов ФСГ и ТТГ с СТР, созданным как аналог С-конца β-субъединицы [257–260]. Другим подходом, доказавшим свою эффективность, является увеличение полувыведения ФСГ за счет расширения N-конца α-субъединицы на два сайта N-гликозилирования [261]. Результирующий аналог был гликозилирован, о чем можно было судить по подвижности на SDS-PAGE, и обладал увеличенной продолжительностью времени полувыведения и повышенной биологической активностью *in vivo*.

Недавно появилось несколько сообщений, позволяющих предположить, что, в частности, человеческий ХГ можно использовать для лечения рака. В недавно проведенном клиническом испытании (I фаза) было показано, что введение человеческого ХГ женщинам в периоде постменопаузы, страдающим раком молочной железы, приводило к снижению пролиферативного индекса (Ki67) и уровней экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону [262]. Напротив, избыточная экспозиция самок трансгенных мышей к человеческому ХГ или ЛГ приводила к появлению многочисленных очагов онкологического роста [263]. Конъюгат литического пептида, Гекаты (пептида, состоящего из 23 аминокислотных остатков, похожего на пчелиный яд мелиттин, разрушающий клеточные мембраны) и пептида из 15 аминокислотных остатков из β-субъединицы человеческого ХГ (остатки с 81-го по 95-й) уничтожает в культурах клетки рака молочной железы, предстательной железы и яичника и подавляет приживление опухолевых ксенографтов у голых мышей [264–267]. На трансгенных мышиных моделях было обнаружено, что фрагмент человеческого ХГ — Hecate-hCG, пептид β-субъединицы из 15 аминокислотных остатков, подавлял рост и размножение злокачественных опухолей из клеток Лейдига и зернистых клеток, обусловливая некроз злокачественных клеток или некрозоподобную клеточную смерть [268]. Хотя вызывает удивление тот факт, что такой короткий пептид из состава β-субъединицы человеческого ХГ способен связываться с рецептором к ЛГ и ХГ, результаты являются вполне убедительными и могут привести к разработке специфического лечения опухолей, клетки которых располагают рецепторами к ЛГ и ХГ.

Гонадотропиновые рецепторы

- Гонадотропиновые рецепторы принадлежат родопсиновому семейству рецепторов, сопряженных с G-белком (G-protein coupled Receptors, GPCR).
- Минимально они состоят из одиночного полипептида с внеклеточным доменом на N-конце, внутриклеточным расположением С-конца и семичленным альфа-спиральным трансмембранным доменом.
- После активации гормоном рецептор претерпевает конформационное изменение, что приводит к диссоциации комплекса G-белка, а продукты диссоциации запускают дальнейшие реакции.

Белки рецепторов к гонадотропинам

Структурные особенности рецепторного белка

Рецепторы к гонадотропинам и ТТГ относятся к высшей степени консервативному подсемейству GPCR (G protein-coupled receptors, рецепторы, сопряженные

World peace!

с G-белками), к так называемому семейству родопсиновых рецепторов, или, более конкретно, к δ-группе этого крупного класса GPCR, согласно филогенетической классификации, предложенной Фредрикссоном [269]. Рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCR), являются мембранными рецепторами, имеющими разнообразный молекулярный размер, но обладающими общей молекулярной топологией — состоят из единственной полипептидной цепи разной длины, которая пересекает липидный бислой, образуя семь характерных трансмембранных α-завитков (трансмембранные домены, TMD), соединенных с различными по составу внеклеточными и внутриклеточными последовательностями или петлями (EL и IL соответственно), причем внеклеточная петля находится на N-конце, а внутриклеточный домен заканчивается карбоксильной группой (С-хвостом). Эти рецепторы, как правило, связывают один или несколько гетеродимерных G-белков, которые активируются при связывании агонистов и в свою очередь служат медиаторами активации эффектора (ферментов и/или ионных каналов) и передачи сигнала внутрь клетки. В частности, рецепторы к гонадотропинам (GPHR) характеризуются наличием большого внеклеточного домена (extracellular domain, ECD) или эктодомена, содержащего несколько повторов, богатых лейцином (leucin rich repeats, LRR), где происходит распознавание и высокоаффинное связывание соответствующего гонадотропного гормона.

Человеческие (h) *LHCGR* и *hFSHR* (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3973 и http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2492) представляют собой последовательности из 699 и 695 аминокислотных остатков соответственно (*рис. 2.5, 2.6*). По соглашению, первичные последовательности *hLHCGR* и *hFSHR* нумеруют от инициирующего остатка метионина последовательности-предшественницы, которую виртуально транслируют на открытой рамке считывания соответствующей кодирующей ДНК [270, 271], содержащей код для сигнального пептида. Чаще всего место расщепления сигнальных пептидов находится между 24-м и 25-м аминокислотными остатками hLHGCR и 17-м и 18-м аминокислотными остатками *hFSHR*; после расщепления образуются полностью процессированные зрелые белки, содержащие 675 и 678 аминокислотных остатков с кажущимся молекулярным весом приблизительно от 68 до 75 килодальтон, и приблизительно 75 кДа для незрелых форм и 85–95 кДа и приблизительно 80 кДа для зрелых гликозилированных форм, экспрессируемых на мембране соответственно [270, 272]. Таким образом, предсказанные стартовые сайты NH_2-конца для hLHCGR и hFSHR находятся на Leu [25] и Cys [18] (см. рис. 2.5–2.7).

FSHR и *LHCGR* проявляют высокую гомологию по аминокислотной последовательности. В то время как эктодоменные аминокислотные последовательности разных гонадотропиновых рецепторов идентичны приблизительно на 46%, семерной трансмембранный домен (7TMD) разных рецепторов проявляется гомологию, равную 72% [270, 272–275]. Наименьшей гомологией из трех доменов отличаются внутриклеточные домены гонадотропиновых рецепторов (идентичность 27%), за исключением области, примыкающей к карбоксильному хвосту. Эктодомен отвечает за распознавание и связывание гормона, а также за инициацию активации рецептора, в то время как 7TMD отвечает за распространение конформационных изменений, индуцированных связыванием ортостерического агониста эктодоменом. В свою очередь эти конформационные изменения, включая и цитозольный участок рецептора, стимулируют связывание и активацию нижерасположенных сигнальных эффекторов. Внутриклеточные домены тесно связаны с сопряжением и активацией эффекторов, а также с передачей сигнала по рецептору, стимулируемым агонистом отключением сопряжения, а также десенситизацией.

Внеклеточный домен

Как уже было сказано выше, рецепторы к гонадотропным гормонам характеризуются крупным внеклеточным доменом, где происходит распознавание и связывание соответствующего лиганда. Этот домен можно разделить на три подобласти:

1) NH_2-концевая, богатая цистеином область;
2) область, состоящая из нескольких копий структурного компонента, богатого остатками лейцина (LRR; 12 в *hFSHR* и 9 в *hLHCGR* и *hTSHR*); эта область является общей и для ряда других мембранных рецепторов, и отвечает за селективность связывания лигандов и за специфичность белок-белкового взаимодействия (см. рис. 2.5, 2.6) [10, 276, 277];
3) карбоксил-концевой богатый цистеином домен.

Последний, третий домен представляет собой так называемую шарнирную область, которая структурно связывает богатый лейцином эктодомен со спирально закрученным 7TMD гонадотропинового рецептора, и отвечает за высокую аффинность связывания гормона, активацию рецептора, внутримолекулярную передачу сигнала и/или подавление базальной активности рецептора в отсутствие лиганда [278]. На карбоксильном конце этой области находится важная аминокислотная последовательность (фенилаланин-аспарагин-пролин-цистеин-глютаминовая кислота-аспарагиновая кислота-изолейцин-метионин-глицин-тирозин), которая ведет себя как внутренний агонистический блок при структурных изменениях в эктодомене, обусловленных связыванием с гормоном [279, 280]. Внеклеточный домен гонадотропиновых рецепторов содержит несколько предполагаемых сайтов гликозилирования — шесть в *hLHCGR* и три в *hFSHR*. Единственным прямым биохимическим свидетельством, на основании которого можно судить, в каких местах происходит гликозилирование, является кристаллическая структура эктодомена рецептора к ФСГ на участке от 25-го до 250-го аминокислотного остатка [9, 10]. Эти структурные модели показывают, что углевод может присоединиться к аспарагину в положении 191, который выступает в среду растворителя, в то время как углевод не присоединяется к аспарагину в положении 199, который выступает с плоского участка β-структуры в просвет взаимодействия между

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

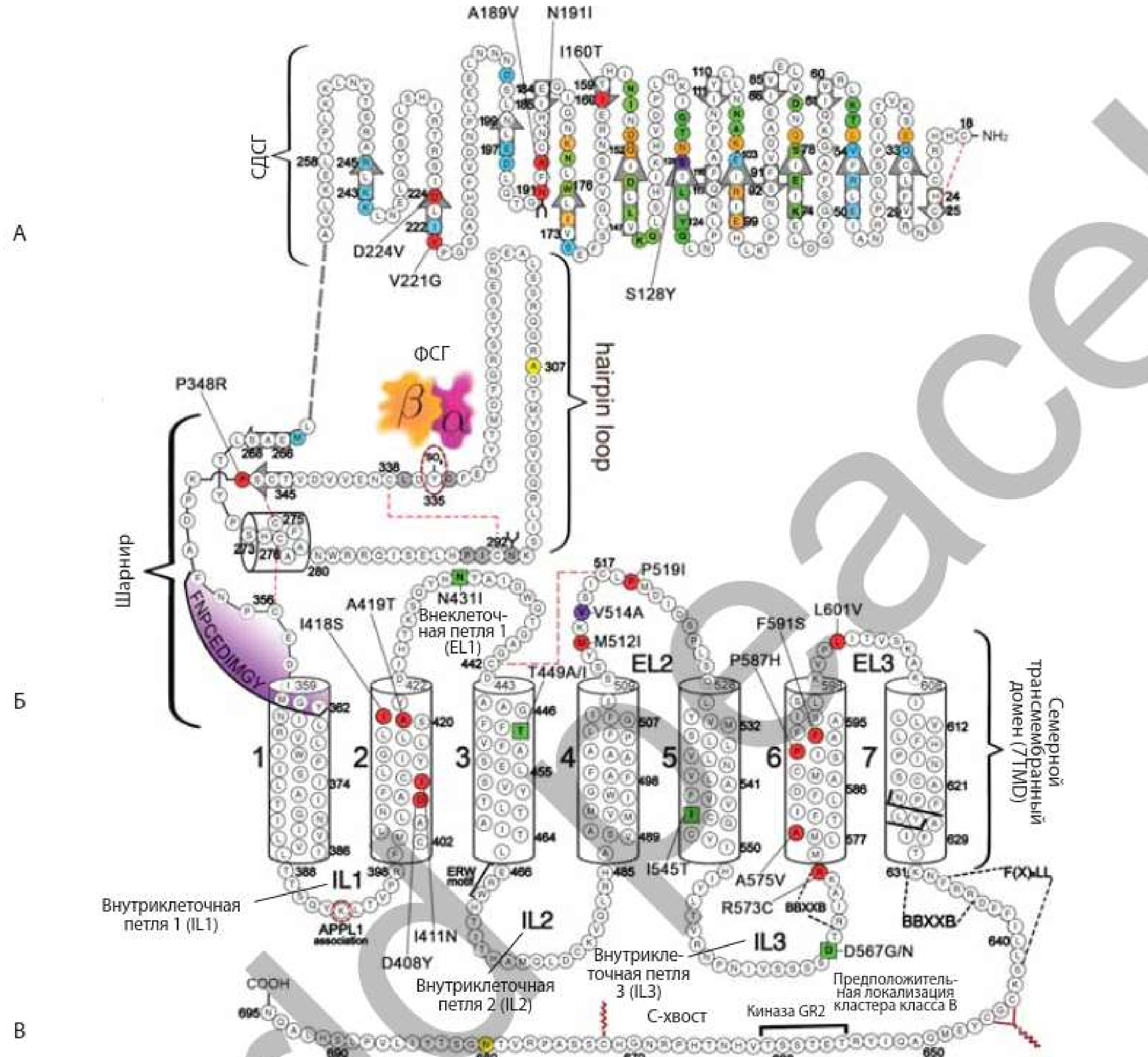


РИС. 2.5. Схематическое изображение структуры рецептора человеческого фолликулостимулирующего гормона (чФСГР), включая аминокислотную последовательность (окружности). Нумерация аминокислотных остатков включает лидерную последовательность: **А.** Субдомен связывания гормона (hormone binding subdomain, HBSD) внеклеточного домена. Аминокислотные остатки рецептора ФСГ, погруженные в интерфейс ФСГ/ФСГР и расположенные внутри высокоаффинного сайта связывания, обозначены *цветными окружностями*: остатки, окрашенные в *зеленый*, *синий* или *оранжевый цвет*, в месте рецептор-лигандного взаимодействия погружены в α-, β- или в обе субъединицы фолликулостимулирующего гормона соответственно. Бета-складчатые тяжи находятся на вогнутой (соответствуют богатым лейцином повторам, LRR) или выпуклой поверхности субдомена связывания гормона (СДСГ); они обозначены *серыми стрелками* (схематически соответствуют структуре по Фэну и Хендриксону [9]); **Б.** Субдомен сигнальной специфичности (шарнир). Регулярная вторичная структура 11 и 12 элементов, богатых лейцином, показана серыми стрелками для β-тяжей и цилиндрами для α-завитков. Остаток тирозина в положении 335, который взаимодействует с карманом связывания в месте контакта α- и β-субъединиц ФСГ (представленных *сиреневым* и *оранжевым рисунками* соответственно), окружен изображенным *прерывистой линией красным овалом*. Аминокислотные остатки в этой области ФСГ, погруженные в место контакта ФСГ с рецептором, показаны *синим цветом* (метионин в положении 265, погруженный в β-субъединицу ФСГ) и *серым цветом* (остатки, погруженные в α-субъединицу или в обе) [289]. **В.** Семерной трансмембранный домен (7TMD), включающий внеклеточные петли (EL), внутриклеточные петли (IL) и карбоксил-терминальный конец (С-хвост). Альфа-спирали 7TMD (с 1-й по 7-ю) показаны в виде *цилиндров*. Показаны также аминокислотные остатки, которые участвуют во взаимодействии APPL-1 и IL (лизин в положении 393) или вызывают конформацию важных блоков и последовательностей, участвующих в осуществлении рецептором его функций, включая: упомянутую в тексте последовательность аминокислот, участвующую во внутриклеточных эффектах воздействия агониста; последовательности F(X6)IL и BXXBB (последняя в обратном порядке присутствует на NH_2-терминали С-хвоста), участвующие в перемещениях внутри рецептора; участки, отвечающие за сопряжение с G-белком и активацию рецептора (последовательности ERW и NPXXY в месте соединения TMD3 и IL2 и внутри TMD7 соответственно; и другая обращенная последовательность BXXBB в IL3); серин-треониновый кластер фосфорилирования рецептора киназой GR-2 (кластер класса В в области С-хвоста); таргетные остатки цистеина для присоединения пальмитоила представлены *красными волнистыми линиями* (С644, 646 и 672) (обзор темы см. [498, 569, 572, 629]). Места расположения спонтанных мутаций, приводящих к утрате функции, обнаруженных к настоящему времени, показаны *красными окружностями*, а мутации, приводящие к возникновению функций, показаны *зелеными квадратами*. Функционально-позитивные мутации в точках D567, I545 и T449 приводят к патологической активации рецептора другими гликопротеиновыми гормонами, в то время как мутация в точке N431 приводит к ненормальной десенситизации и интернализации рецептора к ФСГ [306]. Мутация в точке V514 (*пурпурный кружок* в области EL2) приводила к избыточной экспрессии рецепторов на плазматической мембране и развитию синдрома гиперстимуляции яичников при низких дозах ФСГ [686]. Мутация в субдомене связывания гормона приводит к неселективному связыванию лигандов; эта мутация тоже показана *пурпурным цветом* (S128). Положение распространенных полиморфизмов в положениях A307T и N680S указано *желтым цветом*; дисульфидные связи показаны *красными прерывистыми линиями*, а сайты гликозилирования — *древовидными структурами*

WorldPeace!

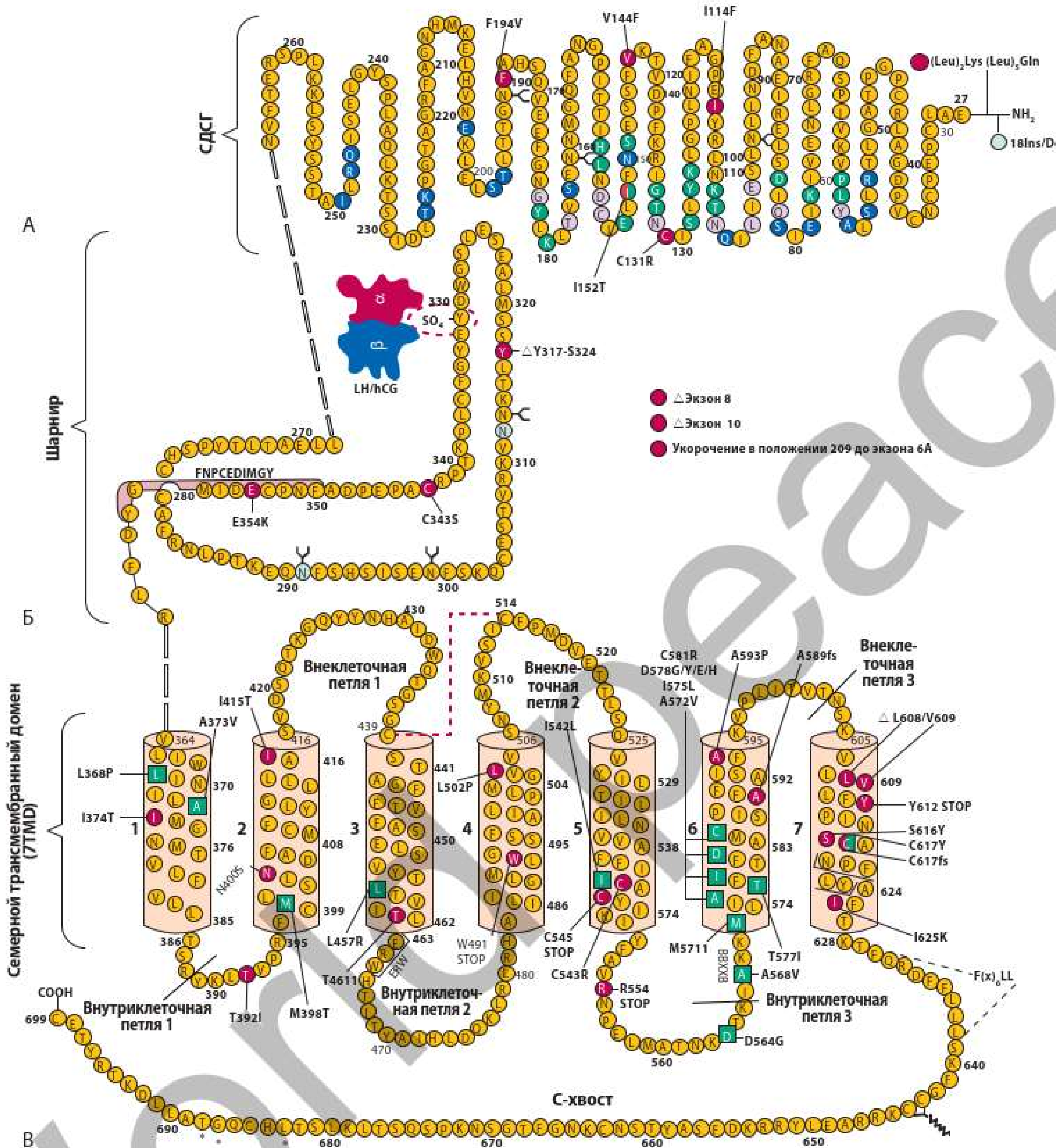


РИС. 2.6. Схематическое изображение структуры рецептора к человеческому лютеинизирующему гормону/хорионическому гонадотропному гормону, включая аминокислотную последовательность (*окружности*). Нумерация аминокислотных остатков включает лидерную последовательность: **А.** Субдомен связывания гормона (СДСГ; hormone binding subdomain, HBSD) внеклеточного домена. Аминокислотные остатки рецептора к лютеинизирующему (хорионическому гонадотропному) гормону, которые, вероятно, погружены в место контакта гормонов с рецептором, расположены в сайте высокоаффинного связывания и показаны окрашенными *окружностями*: остатки, отмеченные *зеленым, синим* или *пурпурным цветом*, вероятно, погружены в место контакта рецептора и лиганда в α-, β- или в обе субъединицы ЛГ или человеческого хорионического гонадотропина (чХГ) соответственно; **Б.** Субдомен сигнальной специфичности (шарнир). Остаток тирозина в положении 331, который взаимодействует со связывающим карманом, расположенным в месте контакта α- и β-субъединиц лютеинизирующего/хорионического гонадотропного гормона (представленных *сиреневыми* и *синими рисунками* соответственно), окружен *прерывистым красным овалом* (схема представлена по аналогии с опубликованной трехмерной структурой эктодомена рецептора к ФСГ в комплексе с ФСГ [9, 10, 289]). Также показана последовательность аминокислотных остатков FNPCEDIMGY, участвующая во внутренней агонистической активности; **В.** Семерной трансмембранный домен (7TMD), включая внеклеточные петли (EL), внутриклеточные петли (IL) и карбоксил-терминальный конец (С-хвост). Альфа-спирали 7TMD (с 1 по 7) показаны в виде *цилиндров*. На схеме показано также расположение некоторых важных мотивов и последовательностей, участвующих в осуществлении функций рецептора: мотив F(X6)IL, участвующий в транспорте рецептора от эндоплазматического ретикулума к плазматической мембране; мотивы, участвующие в сопряжении G-белка и активации рецептора (ERW и NPXXY мотивы в месте соединения TMD3-IL2 и внутри TMD7 соответственно, а также обращенный мотив BXXBB в IL3); таргетные цистеиновые остатки для соединения с пальмитоилом (C643 и C644), а также остатки, участвующие в постэндоцитозном транспорте (указаны *звездочкой*). Расположение обнаруженных к настоящему времени спонтанных мутаций с утратой функции показаны *красными окружностями*, в то время как функционально-позитивные (с приобретением функции) мутации показаны *зелеными квадратами*; распространенные полиморфизмы показаны в виде *голубых окружностей*. Дисульфидный мостик между внеклеточной петлей 1 и внеклеточной петлей 2 показан *красной прерывистой линией*, а места гликозилирования — *древовидными структурами*

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

гормоном и рецептором. Никакой структурной информации относительно остатков в положениях 293 и 318 в настоящее время нет. Тем не менее в опытах с крысиными рецепторами к ФСГ было показано, что человеческий рецептор может быть гликозилирован в двух из трех аминокислотных остатках, подходящих для гликозилирования (191, 199 и 293), в то время как в крысином рецепторе к ЛГ были гликозилированы пять из шести остатков, пригодных для гликозилирования, а по некоторым данным и все шесть [270]. Несмотря на то что углевод не играет никакой роли в связывании гормона, роль углеводного фрагмента в свертывании и перемещении рецептора к клеточной поверхности будет обсуждаться ниже в этой главе. Внеклеточный домен гонадотропинового рецептора располагает также несколькими дисульфидными связями (по пять в каждом рецепторе), которые стабилизируют трехмерную структуру внеклеточного домена, включая и шарнирную область (см. рис. 2.5, 2.6). Это достаточно спорное утверждение, так как неясно, действительно ли внутренний цистиновый мостик в шарнирной области рецептора к ЛГ является необходимым, потому что у низших обезьян Нового Света рецептор к ЛГ («рецептор к ЛГ 2-го типа») с конституционным выщеплением 10-го экзона (который отвечает за кодирование 27 аминокислотных остатков в шарнирной области) тем не менее нормально реагирует на стимуляцию ХГ [281].

Первая кристаллическая структура большого участка внеклеточного домена человеческого рецептора к ФСГ (остатки с 18-го по 268-й; *рис. 2.7, 2.8*) в комплексе с одноцепочечным аналогом человеческого ФСГ пролила важный свет на трехмерную структуру этой области рецептора и ее функциональную роль в связывании лиганда и активации рецептора [9, 10]. Несмотря на то что более ранние биохимические и компьютерно-модельные исследования [282, 283] позволили предсказать взаимоотношения между эктодоменом гонадотропного рецептора и связыванием и распознаванием гонадотропного агониста только после того, как была получена модель структуры комплекса ФСГ с внеклеточным доменом рецептора, связывающим ФСГ (FSHRHB) [9], это взаимоотношение было впервые подтверждено документально; эта структурная модель, однако, не включала в себя шарнирную область, которую считали исключительно важной структурой для активации рецептора к ФСГ, что предполагали на основании биохимических данных [284–287]. Структура по Фэну–Хендриксону показала, что человеческий ФСГ связывается со связывающим ФСГ внеклеточным доменом рецептора к ФСГ (hFSHRHB) по типу «рукопожатия», что было предсказано на основании исследований *in silico* [275]; что большая часть β-складчатых нитей внутренней поверхности участвует в связывании ФСГ; что обе субъединицы гормона отвечают за специфичность связывания с рецептором, при том что электрические заряды и стереохимические свойства определяют специфичность; что углеводы не участвуют в интерфейсе связывания гормона рецептором, а оттесняются к периферии комплекса [9, 288]. Сравнение кристаллической структуры человеческого ФСГ [8] с таковой связанного с рецептором гормона [9] позволило выявить, что структуры свободного и связанного гормона весьма схожи, но в состоянии связи с рецептором гормон приобретает большую структурную жесткость, возможно, из-за того, что ригидными являются β-складчатые структуры внеклеточного домена рецептора. Наиболее заметные изменения структуры гормона происходят на карбоксильном конце α-субъединицы ФСГ, который погружается в интерфейс гормона с рецептором, где формируется контакт гормона с аминокислотными остатками рецептора, являющимися наиболее консервативной частью всех трех рецепторов к гонадотропным гормонам.

Недавно была определена кристаллическая структура ФСГ, связанного с целым эктодоменом рецептора к ФСГ ($FSHR_{ED}$) (*рис. 2.9*) [10]. Такая структура позволяет более отчетливо описать роль эктодомена рецептора к человеческому ФСГ (и других рецепторов к гонадотропным гормонам) в связывании с лигандом и, что еще важнее, в активации рецептора. Новые данные о структуре позволяют предположить, что ФСГ вначале захватывается вышеописанным СГСД в результате высокоаффинных взаимодействий между гонадотропином и вогнутой поверхностью богатых лейцином повторов (LRR) с 1-го по 8-й. Однако место взаимодействия ФСГ и эктодомена рецептора к ФСГ оказалось шире, чем думали раньше, вследствие наличия вторичных сайтов взаимодействия. Соответственно, связывание ФСГ эктодоменом рецептора вызывает конформационные изменения в L2β-петле (от V38β до Q38β) ФСГ, что приводит к взаимодействию между аминокислотными остатками этой петли и богатыми лейцином повторами 8 и 9, а также к взаимодействию аминокислотных остатков рецептора к ФСГ, расположенных в области шарнира (этот вопрос обсуждается ниже) с остатками обеих субъединиц ФСГ. Специфичность рецептора ФСГ в отношении его лиганда обусловлена несколькими аминокислотными остатками, включая L55, E76, R101, K179 и I222, из которых остатки L55 и K179 наиболее важны для различения ЛГ, ХГ и ФСГ, так как они взаимодействуют с «ремнем безопасности» β-субъединицы ФСГ, в то время как другие аминокислотные остатки определяют специфичность в отношении ТТГ [10, 289]. Детальная карта взаимодействия между аминокислотными остатками между ФСГ и эктодоменом рецептора к ФСГ показана на *рис. 2.10*.

Реконструкция структуры эктодомена рецептора к ФСГ идентифицирует шарнирную область (или сигнально-специфичный домен, SSD) как интегральную часть эктодомена (см. рис. 2.5); выявленная структура также подтверждает, что эта особая область играет важную роль в обусловленной мутациями активации рецептора, на что указывали и более ранние биохимические исследования рецепторов к ФСГ и ТТГ [274, 284, 290–292]. Действительно, эти и более свежие биохимические исследования [280] позволяют предполагать, что эктодомен рецепторов к гонадотропным гормонам работает как ограниченный обращенный агонист, который освобождается после связывания с лигандом (т.е. не связанный с лигандом шарнир подавляет активацию рецептора) и активации

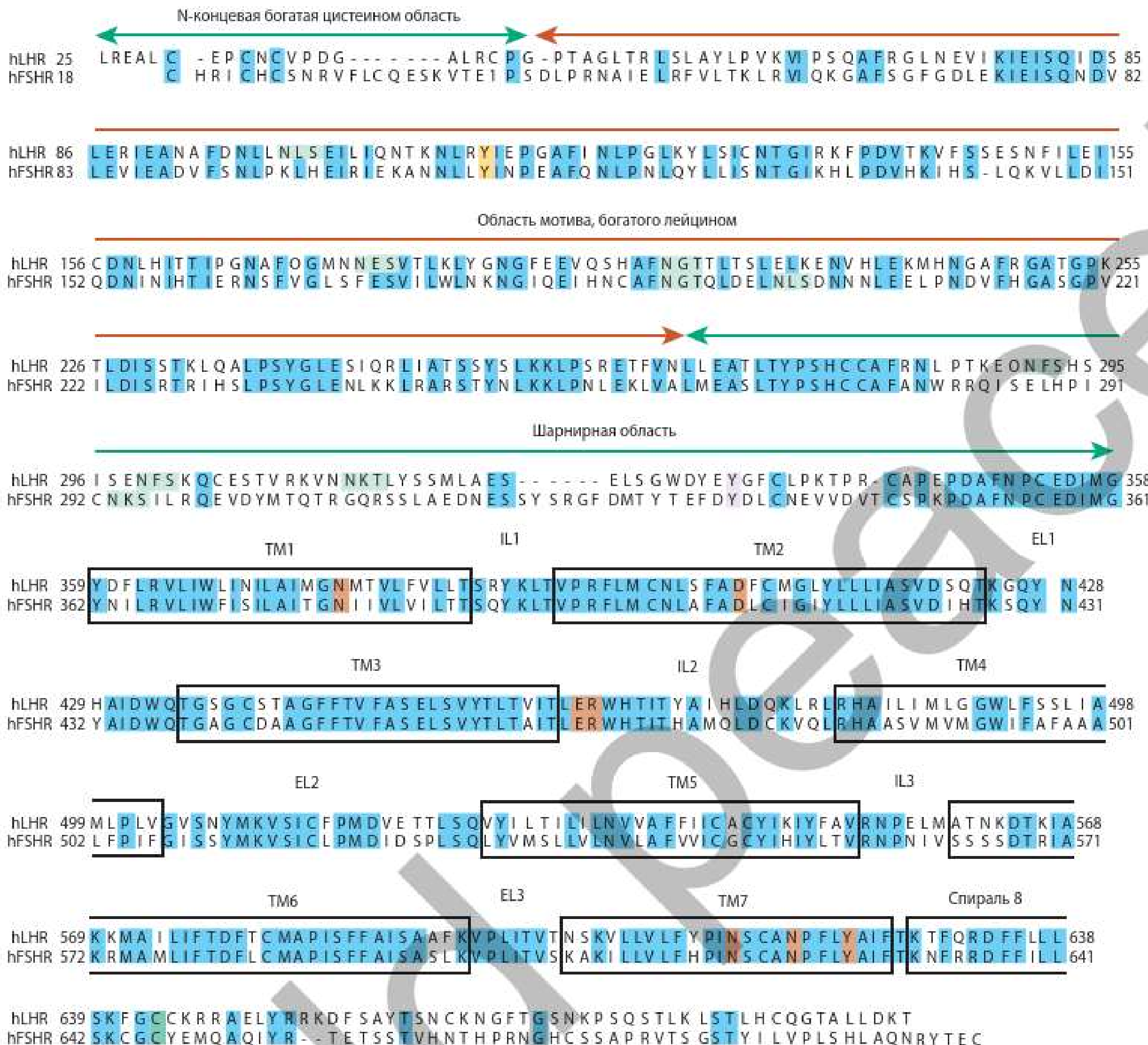


РИС. 2.7. Графическое сравнение аминокислотных последовательностей рецептора к лютеинизирующему/хорионическому гонадотропному гормону (hLHCGR) и рецептора к человеческому фолликулостимулирующему гормону (hFSHR). (Аминокислотные последовательности приведены по данным общедоступного сайта http://www.ensembl.org/index.html. Обсуждаемые в тексте три различные области внеклеточного домена (N-концевая богатая цистеином область, область богатого лейцином мотива и шарнирная область) отмечены *синей, красной* и *зеленой стрелками* соответственно. Семерные трансмембранные спирали и предполагаемая цитоплазматическая спираль 8 отмечены *черными боксами* и обозначены сокращениями от TM1 до TM7 и спираль 8 соответственно. Три внеклеточных (EL) и три внутриклеточных петли (IL), соединяющие трансмембранные участки, обозначены сокращениями от EL1 до EL3 и от IL1 до IL3 соответственно. Идентичные отрезки цепей аминокислотных остатков обоих рецепторов обозначены *голубыми боксами*. Участки, в которых, по общепринятому мнению, происходит гликозилирование на N-конце, помечены *светло-зелеными боксами*. Тирозин, который участвует в образовании димера рецептора к ФСГ и сохраняется в рецепторе к лютеинизирующему/хорионическому гонадотропному гормону, помечен *желтым цветом*. Сохраненные остатки тирозина в области шарнира могут быть сульфатированы; эти остатки окрашены в *светло-пурпурный цвет*. Обращенные остатки цистеина, которые, как полагают, соединяются с пальмитоилом, помечены *зелеными боксами*. Консервативные остатки, принадлежащие к родопсиновому/β2-адренергическому семейству сопряженных с G-белком рецепторов, показаны *коричневым цветом* (*Copyright 1999–1008 The European Bioinformatics Institute and Genome Research Limited, and others. All rights reserved*)

последовательности FNPCEDIMGY, расположенной в С-области шарнирного участка (см. рис. 2.5, 2.6). В шарнирной области рецептора к ФСГ находится сульфатированный остаток тирозина (Y335; Y331 в рецепторе к человеческому ХГ), который взаимодействует с карманом связывания, расположенным на стыке α- и β-субъединиц ФСГ и образующимся в результате конформационных изменений лиганда, происходящих после связывания с соответствующим участком рецептора (СГСД) (см. рис. 2.5). Сульфатированный остаток Y335 расположен непосредственно за жесткой шпилькой (hairpin loop), которая поднимается, когда сульфатированный тирозин в положении 335 связывается с αβ-карманом; это смещение шпильки, как полагают, устраняет ингибирующее действие петли на функцию 7TMD, что приводит к конформационным изменениям в этом домене и в конечном итоге к активации рецептора. Этот обращенный ингибированный агонист эктодомена прежде картировали на шпилечном сегменте рецептора, между аминокислотными остатками в положениях 296–331 [284]. В рамках этого процесса фиксированная короткая

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

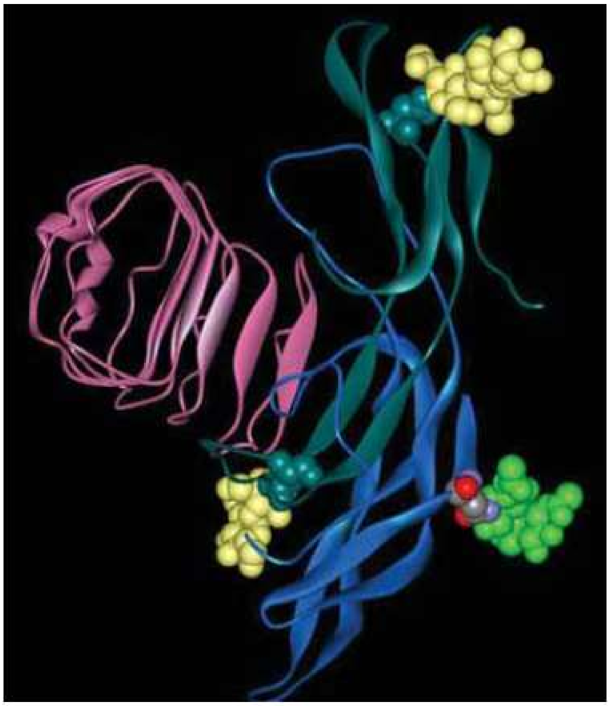


РИС. 2.8. Кристаллическая структура гликозилированного человеческого фолликулостимулирующего гормона, соединенного со связывающим гормон субдоменом рецептора. Домен рецептора, связывающий гормон, обозначен *фиолетовым цветом*. β-Субъединица окрашена в *синий*, а α-субъединица — в *зеленый цвет*. Углеводные остатки были смоделированы на α-субъединице (*желтый цвет*) и на β-субъединице (*зеленый цвет*). Структура 1XWD была взята из доступной базы данных белков

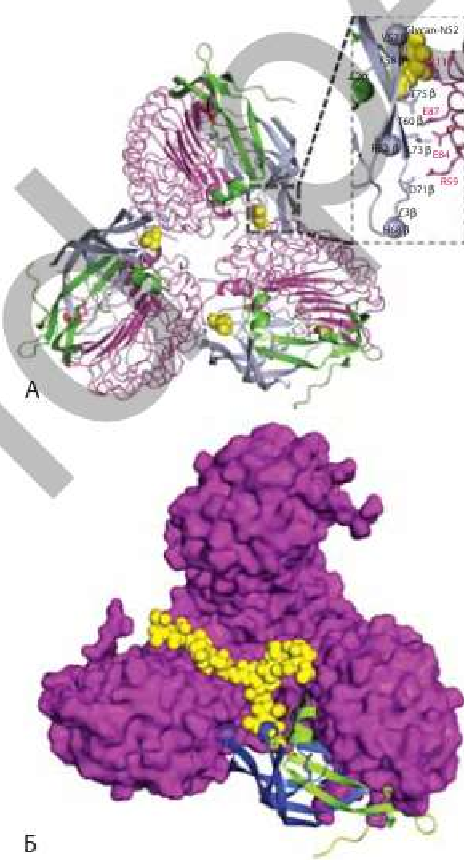


РИС. 2.9. Тример, состоящий из связанных между собой фолликулостимулирующего гормона и эктодомена рецептора к ФСГ: А. Вид сверху на тримерный комплекс; α- и β-субъединицы ФСГ показаны в виде *зеленой* и *светло-серой ленты* соответственно, а эктодомен рецептора к ФСГ — *фиолетовым цветом*. Атомы кислорода в боковой цепи сульфатированного тирозина в положении 335 представлены окрашенными в *красный цвет шариками*. Атомы углеводов в положении N52 α-цепи показаны в виде *желтых шариков*. Вставка: в увеличенном масштабе показано взаимодействие между ФСГ и эктодоменом рецептора к ФСГ в тримерном комплексе; **Б.** Теоретическая модель единичной полностью гликозилированной молекулы ФСГ, включенной в тример с рецептором к ФСГ; вид сверху. Для большей ясности углеводные цепи не показаны, за исключением цепи, присоединенной в положении N52 альфа-цепи гормона. Тример рецептора показан *фиолетовым цветом*. Альфа-субъединица ФСГ показана в виде *зеленой ленты*, а β-цепь — в виде *синей ленты*; углеводы показаны в виде *желтых шариков* (Из: Jiang X, Dias JA, He X: Structural biology of glycoprotein hormones and their receptors: insights to signaling. *Mol Cell Endocrinol* 382:424–451, 214; с разрешения издательства Elsevier)

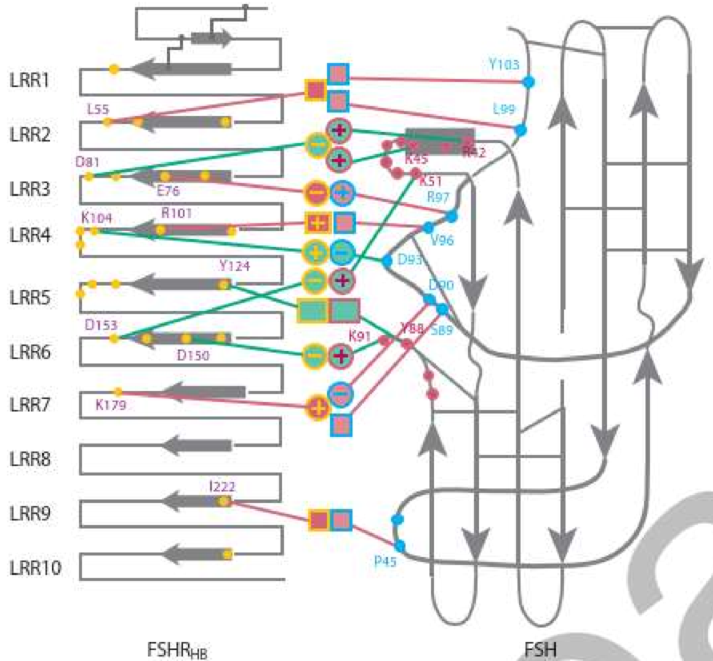


РИС. 2.10. Схематическая детальная иллюстрация взаимодействия в месте контакта ФСГ и рецептора к нему. Аминокислотные остатки связывающего гормон домена рецептора, контактирующие с ФСГ (*FSHR$_{HB}$*), показаны *желтыми точками*, а контактирующие аминокислотные остатки альфа-цепи ФСГ — *красными точками*, а остатки β-цепи ФСГ — *синими точками*. В срединной колонке представлены взаимодействия боковых цепей между ФСГ и рецептором к ФСГ. Взаимодействия, играющие роль в общей аффинности рецепторов к членам семейства гликопротеиновых гормонов, показаны *сплошными зелеными кружками* (для электростатических взаимодействий) или *прямоугольниками* (для межатомных взаимодействий); все они соединены *зелеными линиями с желтыми точками* рецептора к ФСГ или с *красными* или *синими точками* на α- или β-субъединицах ФСГ соответственно. Взаимодействия, обусловливающие специфичность связывания, показаны в виде *розовых* или *красных кружочков* или *боксов*; они *красными линиями* соединены с обозначенными точками аминокислотными остатками в рецепторе к ФСГ и в ФСГ. LRR — богатые лейцином повторы (Из: Jiang X, Dias JA, He X: Structural biology of glycoprotein hormones and their receptors: insights to signaling. *Mol Cell Endocrinol* 382:424–451, 2014, с разрешения издательства Elsevier)

шпилька, образованная последовательностью аминокислотных остатков в положениях от S273 до A279 (от S277 до R283 в рецепторе к человеческому ЛГ и ХГ), разворачивается, действуя как рычаг и вызывая конформационные изменения в сигнально-специфичном субдомене (SSSD). Важность этого смещения спирали для активации рецептора к ФСГ подтверждается тем фактом, что замена S273 и S277 остатков в рецепторе к человеческому ФСГ неполярными гидрофобными аминокислотными остатками (например, у мутантов с замещением серина на изолейцин в положениях 273 и 277) приводит к конститутивной активации рецепторов [641]. Кроме того, дисульфидная связь C275–C346 (см. рис. 2.5; C279–C343 в рецепторе к ЛГ и ХГ) укрепляет последний β-складчатый тяж (богатая лейцином область 12; LRR12) в составе короткого завитка, что превращает его в жесткую структуру. В то же время дисульфидный мостик C276–C356 (C280–C353 в рецепторе к ЛГ и ХГ) связывает эту спираль с последними несколькими аминокислотными остатками перед первым трансмембранным доменом. Благодаря этим ограничениям движение шпильки, которое происходит после связывания лиганда, может непосредственно влиять на конформацию первой спирали трансмембранного домена, вызывая тем самым перестройку внутри остальных трансмембранных доменов, что в конечном счете и приводит к активации рецептора. Учитывая схожесть структур гонадотропных гормонов и рецепторов к ним, можно с большой долей вероятности утверждать, что все рецепторы к гонадотропным гормонам характеризуются этим двухступенчатым процессом распознавания (за захватом лиганда субдоменом связывания гормона следует докирование сульфатированного тирозина сигнально-специфичным субдоменом — Y335 в рецепторе к ФСГ, Y331 в рецепторе к ЛГ и ХГ и Y385 в рецепторе к ТТГ) — хотя и с некоторыми различиями в пространственной организации, когда ЛГ и ХГ взаимодействуют с сульфатированным остатком в положении Y331 в рецепторе к ЛГ и ХГ, при том что ФСГ взаимодействует с Y335 [293]. Действительно, мутация рецепторов к гонадотропинам, затрагивающая этот критически важный остаток сульфатированного тирозина, приводит к потере чувствительности в отношении к соответствующим лигандам [285, 286, 294]. Далее замена аминокислотных остатков, расположенных ниже кармана, связывающего сульфатированный остаток тирозина (α-фенилаланин 74-глутаминовая кислота), или в области потенциального экзосайта (β-лейцин 73-фенилаланин), увеличивает сигнальные свойства мутанта ФСГ, вероятно, усиливая подъем шпилечной петли вверх, к вершине кармана [10]. Несмотря на то что ЛГ и ХГ связывают один и тот же рецептор, есть предположения о существующей разнице в связывании рецептора к ЛГ и ХГ, в активации и проведении сигнала [295, 296], что было показано на гомологичных моделях и методами целенаправленного мутагенеза в шарнирной области, в частности

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

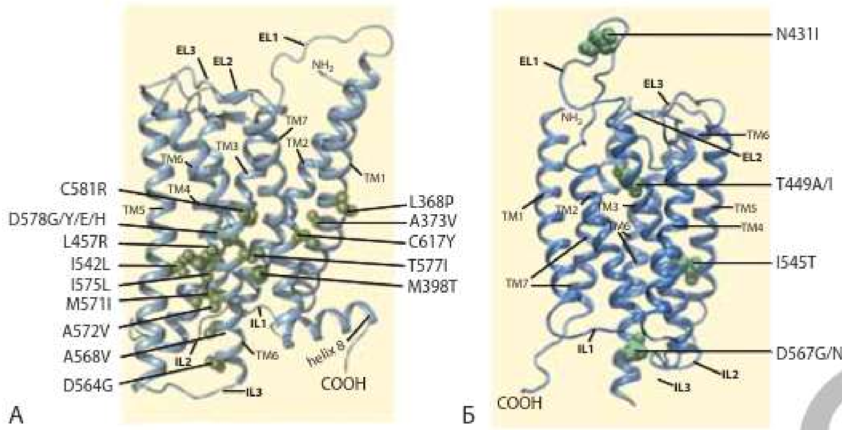


РИС. 2.11. Молекулярные модели семерного трансмембранного домена рецептора к ЛГ и ХГЧ (А) и рецептора к ФСГ (Б). Указаны места спонтанных мутаций, которые активируют рецепторы (*зеленые шарики*). Эти мутации либо нарушают неактивное состояние, либо стабилизируют активную конформацию рецептора. Для ясности изображения не показаны эктодомен и С-хвост (Из: Ulloa-Aguirre A, Zarinan T, Dias JA, Conn PM: Mutations in G protein-coupled receptors that impact receptor trafficking and reproductive function. *Mol Cell Endocrinol* 382:411–423, 2014, с разрешения издательства Elsevier Inc)

в специфичном для приматов экзоне 10 [293, 297], это важно для полной активации рецептора к ЛГ и ХГ лютеинизирующим гормоном, но не хорионическим гонадотропином [281]. В том же ключе важно отметить, что фланкирующая С-конец последовательность L2β-петли (которая участвует в связывании ЛГ и ХГ шарнирной области рецептора к ЛГ и ХГ) отличается у ЛГ и ХГ положением и числом остатков пролина, что приводит к разнице во взаимодействии ЛГ и ХГ с сульфатированным остатком тирозина в положении 331 [293].

Была также воспроизведена кристаллическая структура обширной области внеклеточного домена рецептора к ТТГ в комплексе с антителом к этому рецептору [298]. Несмотря на то что число богатых лейцином повторов различно в рецепторах к ТТГ и ФСГ, общая структура их внеклеточных доменов очень схожа [299]. Интересно, что поверхность рецептора к ТТГ, которая связывает аутоантитело, очень похожа на поверхность рецептора к ФСГ, которая связывает этот гормон [299, 300].

Интересным нюансом является утрата лигандной специфичности у рецептора к человеческому ФСГ (а также у рецептора к человеческому ТТГ, но не у рецептора к ЛГ и ХГ), которая возникает после структурных модификаций эктодоменов в результате определенных мутаций (см. рис. 2.5; *2.11, Б*) — феномен, который может иметь важные следствия для клиники. Пары гонадотропных гормонов и их рецепторов развились таким образом, что ограниченное число аминокислотных остатков в домене «ремня безопасности» лиганда и области рецепторов, богатые лейцином, в ходе связывания рецептора вступают в электростатические взаимодействия в области интерфейса гормона и рецептора, что и определяет связывание и его специфичность. Вследствие структурного сходства между гонадотропами и рецепторами к ним можно предполагать, что «перекрестная активация» данного рецептора к данному гонадотропному гормону другим гонадотропным гормоном, действительно, может происходить, но при более низкой аффинности связывания, причем такое связывание не приводит к значимой активации в физиологических (нормальных) условиях. Неудивительно поэтому, что замена ключевых аминокислотных остатков, которые прямо или косвенно участвуют во взаимодействии рецептора с соответствующим нормальным лигандом, может ослабить способность к распознаванию и узнаванию лиганда, что и приводит к взаимодействию измененного рецептора с другими, не специфичными для него гонадотропными гормонами. Так, например, происходит при замене в 128-м положении цепи рецептора к ФСГ серина на тирозин (см. рис. 2.5), что приводит к синдрому гиперстимуляции яичников беременных [301]. В своей тяжелой форме синдром гиперстимуляции яичников может угрожать жизни больной вследствие повышения реактивности рецепторов к ФСГ на воздействие человеческого хорионического гонадотропина, концентрация которого в крови сильно увеличивается в первом триместре беременности [302]. В данной конкретной мутации с заменой серина на тирозин рецептор к человеческому ФСГ приобретает способность образовывать водородную связь с аргинином в 95-м положении α-цепи ХГЧ, что и приводит к активации рецептора. Иное происходит в случае мутаций в трансмембранных доменах 7TMD, которые приводят к конститутивной активации рецептора к ФСГ и сопутствующему неселективному связыванию с ним ХГ и/или ТТГ, о чем будет сказано ниже.

Внеклеточные петли

Внеклеточные петли (или экзопетли) рецепторов к гонадотропным гормонам проводят сигнал, порожденный взаимодействием лиганда с эктодоменом рецептора, к трансмембранным спиралям, либо за счет непосредственного контакта с гормоном либо за счет внутридоменного взаимодействия между шарнирной областью и трансмембранным доменом. В самом деле, внеклеточные петли 1 и 3 выступают в растворитель среды и доступны контакту с гонадотропным гормоном, поскольку обладают вторичными сайтами

World peace!

связывания с гонадотропином, в частности в области конца его α-субъединицы в связанном состоянии; этот взгляд подтверждается исследованиями структуры рецептора к ФСГ [303, 304]. Более того, в соответствии с результатами мутагенных и функциональных исследований, а также на основании теоретической модели рецептора к человеческому ФСГ, предложенной Jiang и соавт. [289], представляется, что внеклеточные петли взаимодействуют со шпилькой шарнирной области, и в результате этого взаимодействия запускается активация рецептора к ФСГ; очевидно, подъем сульфатированного остатка тирозина в положении 335 к карману, связывающему α- и β-субъединицы ФСГ (см. рис. 2.5, Б), освобождает удерживаемые шарниром внеклеточные петли, устраняя ингибирующее влияние эктодомена на активацию рецептора [289]. Соответственно, мутации аминокислотных остатков, расположенных во внеклеточных петлях от первой до третьей в рецепторах к ФСГ и ЛГ/ХГ, помимо изменения их внутриклеточного транспорта [305, 306], могут также ослаблять аффинность связывания агониста [307–309], нарушать стимулированную гормоном передачу сигнала [308–313] или вызывать конститутивную активацию рецептора [306]. Факт взаимодействия между внеклеточными петлями гонадотропиновых рецепторов и шарнирной областью подтверждается исследованиями рецептора к ТТГ, в котором определенные аминокислотные остатки (например, тирозин-563 и лизин-565 во внеклеточной петле 2 [тирозин-511 и лизин-513 в рецепторе к ФСГ, тирозин-508 и лизин-510 в рецепторе к ЛГ/ХГ]) важны для активации рецептора в результате стимуляции его лигандом [273, 314].

Трансмембранные домены

Как было сказано выше, α-спирали, образующие семерной трансмембранный домен рецепторов к гонадотропинам, соединены друг с другом чередующимися внутриклеточными и внеклеточными петлями (см. рис. 2.5, 2.6). Несмотря на то что до сих пор не получена модель трехмерной структуры семерного трансмембранного домена (7TMD) рецептора к гонадотропинам, были все же получены модели трехмерных структур ряда других сопряженных с G-белком рецепторов с короткими внеклеточными доменами (см. также http://gpcr.usc.edu) [315], а трансмембранный домен гонадотропиновых рецепторов, вероятно, весьма схож с сопряженными с G-белком рецепторами (GPCR) из семейства родопсин/β2-адренергических рецепторов. Аминокислотные остатки трансмембранного домена выделяются своим консерватизмом в составе этого подсемейства GPCR; аминокислотный состав показан на рис. 2.7. Гонадотропные рецепторы характеризуются наличием как ERW, так и NPXXY мотивов (в месте соединения TMD-3 и IL-2, а также внутри TMD-7 соответственно), которые являются отличительным признаком подсемейства родопсиноподобных GPCR и играют важную роль в активации рецепторов. Далее важность конформационных изменений в 7TMD для активации рецептора подчеркивается тем фактом, что большинство спонтанных мутаций, ведущих к конститутивной активации рецепторов к гонадотропным гормонам, расположены именно в этом рецепторном домене (см. рис. 2.5, 2.6, 2.11) [316]. Кроме того, несколько аминокислотных остатков, расположенных на цитоплазматической стороне 7TMD гонадотропных рецепторов (т.е. на внутриклеточных петлях), также играют важную роль во взаимодействии с эффекторами и адаптерами, участвующими во внутриклеточной передаче сигналов и постэндоцитозном процессинге (обсуждается ниже) [317–322].

Поскольку к настоящему времени отсутствуют данные по структуре 7TMD гонадотропиновых рецепторов, исследовать молекулярные механизмы, осуществляющие активацию рецепторов и распространение активирующего сигнала от 7TMD к внутриклеточным доменам, возможно только с помощью гомологичного моделирования, основанного на биофизическом, структурном и вычислительном моделировании с использованием данных, полученных в исследованиях других GPCR. В частности, три структуры оказались наиболее важными для понимания механизма активации: свободная от лиганда форма опсина, кристаллизованная совместно с карбоксильным концом α-субъединицы гетеродимерного зрительного белка Gt [323], β2-AR, связанный с агонистом и стабилизированный в активной конформации наноструктурой, имитирующей G-белок [324], и β2-AR, связанный с агонистом и кристаллизованный совместно с гетеродимерным Gs-белком ($G\alpha_s$-$\beta1\gamma2$) [325]. На основании анализа этих структур можно предположить, что стимуляция агонистом приводит к ряду общих структурных перестроек [326]. Во-первых, внеклеточная часть трансмембранного пучка в самом начале подвергается индуцированным агонистом местным структурным изменениям: небольшому изменению формы TMD5, перемещению TMD3 и TMD7, реорганизации TMD5 и TMD6.

Одновременно происходит перестроение кластера консервативных гидрофобных и ароматических аминокислотных остатков, называемое «трансмиссионным переключением», которое происходит в глубоком ядре рецептора (включающем остатки 6,48; 6,44; 5,50 и 3,40[1]; это обобщенная нумерация аминокислот в соответствии с номенклатурой, предложенной Ballesteros и Weinstein [327]) и приводит к перестройке на участке интерфейса в области TMD3–TMD5 и к образованию новых нековалентных связей на участке интерфейса TMD5–TMD6 [328]. Многие аминокислотные остатки, участвующие в этом трансмиссионном переключении, являются весьма консервативными в родопсиновом семействе GPCR, что позволяет с известной долей вероятности предполагать, что они составляют основу для общего пути активации GPCR. В настоящее время обсуждается их роль в контексте

[1] Первое число соответствует TMD, в котором расположен аминокислотный остаток, а второе число — наиболее консервативному остатку в этом трансмембранном домене, которому произвольно приписывают число 50; числа уменьшаются по направлению к NH_2-концу и увеличиваются по направлению к карбоксильному концу.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

первичной структуры рецептора к ФСГ. Таким образом, локальные изменения переводятся в более масштабные конформационные изменения спиралей, которые происходят на цитозольной стороне [326], приводя к перестроению TMD5 на его цитоплазматической стороне [329] в сочетании с модификацией интерфейса на участке TMD5–TMD6, что позволяет осуществить масштабное смещение цитоплазматического конца TMD6 [330]. В результате открывается щель, необходимая для связывания субъединицы Gα. Аминокислотные остатки внутриклеточной петли 2 и цитоплазматический конец TMD3 (т.е. остаток аргинина обращенной последовательности ERW гонадотропинового рецептора; см. рис. 2.5, 2.6) участвуют во взаимодействии с G-белком после активации [324]. Специфично, что в результате активации рецептора солевой мостик между остатком 3,5 (который соответствует аргинину-467 и аргинину-465 в рецепторе к ФСГ и рецепторе к ЛГ/ХГ соответственно) и остатком 6,30 (который соответствует аспарагинату-567 и аспарагинату-564 в TMD6 рецептора к ФСГ и рецептора к ЛГ/ХГ соответственно), существующий в неактивном состоянии, разрушается [323]. Эти биофизические и структурные исследования указывают на то, что одного только связывания агониста может оказаться недостаточно для стабилизации полностью активного состояния рецептора, и, таким образом, для достижения *полностью активного состояния* необходимо связывание эффекторного белка на цитозольной стороне рецептора [331]. Помимо этого, возможно, существует не одно *активное состояние*, а различные лиганды и аллостерические модуляторы могут стабилизировать различные конформации, таким образом, порождая различные реакции, которые, кроме того, могут отличаться и по величине [271, 332, 333].

Карбоксильный конец

Из всех трех доменов наибольшей вариабельностью отличается С-хвост рецепторов к гонадотропинам. Эти домены содержат важные последовательности и мотивы, которые могут играть важную роль в функции рецепторов и включают в себя: остатки цистеина, тесно связанные с плазматической мембраной (ПМ; цистеин-644 и -646 в рецепторе к ФСГ и цистеин-643 и -644 в рецепторе к ЛГ/ХГ) для присоединения пальмитоила [334–336]; мотив первичной последовательности [фенилаланин(X)6-лейцин-лейцин] на NH_2-конце С-хвоста внутри спиралевидного сегмента, который в других GPCR называют спиралью-8 (см. http://gpcr.usc.edu) и который регулирует транспорт рецептора от эндоплазматического ретикулума к плазматической мембране [270, 321, 337]; кластер из пяти остатков серина и треонина (656 и от 658 до 661), который является мишенью для киназ рецепторного G-белка (GRK) [338–340], фосфорилирующих рецептор к ФСГ и одновременно стимулирующих привлечение β-арестина (являющегося опорным белком, который регулирует стимулируемую лигандом интернализацию и внутриклеточную передачу сигнала, опосредуемые киназами, регулируемыми внеклеточными сигналами (ERK1/2) [338], и остатки, участвующие в постэндоцитозном транспорте интернализованного рецептора (пролин-688 и лейцин-689, а также глицин-687 и треонин-688 в рецепторе к ФСГ и рецепторе к ЛГ/ХГ соответственно) [341–343]. Важность этих последовательностей для функции гонадотропных рецепторов мы обсудим ниже.

Экспрессия и регуляция действия генов

- Создание гонадотропиновых рецепторов начинается с индукции экспрессии соответствующих генов.
- Обсуждаются структура и контроль транскрипции генов гонадотропиновых рецепторов.
- Обсуждаются физиологические корреляты генного контроля и продукции полностью функционального рецептора.

Гены

Рецепторы к человеческим лютропину и фоллитропину кодируются единичными генами, расположенными на коротком плече 2-й хромосомы (LHCGR, http://www.ncbi.nlmnih.gov/gene/3973 и FSHR, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2492). FSHR имеет длину 190 тыс. пар оснований и состоит из 10 экзонов, а LHCGR имеет длину около 70 тыс. пар оснований и состоит из 11 экзонов. Первые 9 экзонов FHSR и первые 10 экзонов LHCGR кодируют большой внеклеточный домен рецепторов, включая часть шарнирной области, в то время как карбоксильный конец последней, семерной трансмембранный домен и С-хвост рецептора кодируются крупными экзонами 10 и 11 FSHR и LHCGR соответственно. Структурное, молекулярное и геномное сходство гонадотропных гормонов и их рецепторов позволяет с большой долей вероятности утверждать, что гены гонадотропных рецепторов возникли в результате дупликации общего предкового гена. Действительно, гены расположены на расстоянии всего около 200 тысяч пар оснований друг от друга. Далее, сходство между генами гонадотропиновых рецепторов и других рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), также позволяет предположить, что предшественник генов гонадотропинового рецептора возник из общего предка с генами GPCR [342].

Регуляция транскрипции

5'-фланкирующие области генов *LHCGR* и *FSHR* богаты парами нуклеотидов GC, а проксимальные промоторы обоих генов лишены TATA-боксов и располагают многочисленными сайтами инициации транскрипции внутри области, напоминающей элемент инициации. Несмотря на такое сходство, особые и различные функциональные признаки ключевых регуляторных структур, присутствующих в промоторе *LHCGR/Lhcgr* и дистальных регуляторных сайтах *FSHR/Fshr*, подчеркивают различия в регуляции работы каждого отдельного рецепторного гена [345, 346]. Исследования контроля транскрипции гена *FSHR* выполняли преимущественно на грызунах [346]. Отличительные

World peace!

черты контроля экспрессии гена *FSHR* заключаются в следующем:

1) экспрессия гена *FSHR* регулируется сочетанием транскрипционных и посттранскрипционных механизмов, индуцируемых ФСГ и активином в яичнике и ФСГ в яичках;
2) экспрессия *FSHR/Fshr* требует присутствия регуляторных элементов, расположенных как внутри, так и вне промоторной области (т.е. на 97 килобаз выше 1-го экзона и не менее 57 килобаз ниже 10-го экзона); к первому относят элементы, связывающие NR5A1 (SFI), а также расположенные выше стимулирующие факторы (upstream stimulatory factors, USF), а к последнему — DH-3 (гиперчувствительный к действию ДНКазы 1 сайт), расположенный приблизительно на 4 килобазы ниже в интроне 1, который связывает GATA-связывающий белковый комплекс и POU2F1 (октомерный связывающий белок 1) в клетках, не экспрессирующих *FSHR*, что позволяет предполагать участие этих элементов в выключении гена [347];
3) у некоторых видов животных, включая человека, промотор *FSHR* демонстрирует общий элемент Е-бокс, который принимает важное участие в промоторной активности после введения ФСГ и связывает аффинные к нему факторы транскрипции USF-1 и USF-2, регулирующие дифференциальную экспрессию генов в клетках Сертоли и зернистых клетках [348, 349].

Исследования *Fshr* также показали, что связывание USF с Е-боксом усиливается при дифференцировке и ослабляется одновременно с промоторной активностью после введения ФСГ за счет усиления активности зависимого от ДНК ингибитора белка связывания и дифференцировки ДНК-2 (ID2), который подавляет связывающую и промоторную активность Е-бокса [350–352]. У некоторых видов, включая грызунов, людей и овец, промотор гена *FSHR* также содержит эстроген-реактивный элемент (estrogen response element, ERE), а также цАМФ-реактивный элемент (cAMP response element, CRE) — последовательность, которая, возможно, отвечает за регуляцию активности гена, опосредованную цАМФ [353–356]. У некоторых видов грызунов есть также предполагаемые цис-регуляторные элементы для факторов транскрипции HMG-бокса семейства SRY/Sox, которые представляются важными для позитивной регуляции транскрипции гена *FSHR* [355]. Многие факторы регуляции, расположенные за пределами гена *FSHR*, до сих пор остаются неизвестными, что было обнаружено в опытах на трансгенных мышах, в геном которых была внедрена искусственная хромосома дрожжей (yeast artificial chromosome, YAC) с полным геном *Fshr*, плюс последовательность в 50 килобаз на 5'-конце и последовательность в 30 килобаз на 3'-конце, у которых наблюдали отсутствие способности экспрессировать рецептор на мембране клеток Сертоли [357].

Цис-регулирующие элементы и транс-регуляторные факторы, которые контролируют транскрипцию у мыши, крысы и человека гена *LHCGR*, были детально исследованы [345, 358]. Главные сайты контроля транскрипции лишенного TATA-боксов промотора гена *LHCGR* расположены в домене между 173 и 176 тыс. пар оснований; хотя у крыс транскрипция гена *LHCGR* подавляется расположенной выше последовательностью от –175 до –2056 пар оснований, в промоторе человеческого гена это подавление выражено минимально [359]. Элементы, регулирующие активацию транскрипции гена *LHCGR*, включают незавершенный ERE/DR мотив, а также SpI(II) и SpI(I) элементы, расположенные между –79 и –119 пар оснований от кодона инициирующего сайта (ATG) в человеческом гене [360]. Эти элементы и соответствующие им факторы транскрипции либо подавляют, либо стимулируют транскрипцию в зависимости от связанных с ними регуляторов (EAR2/EAR3 или TR4) [361]. ERE/DR мотив связывает ядерные орфанные факторы (OR) рецепторов EAR2 и EAR3, которые подавляют транскрипцию, и TR4, который ее стимулирует. EAR2/EAR3 подавляет транскрипцию *LHCGR*, нарушая позитивное взаимодействие между TFIIB, связанным с комплексом преинициации, и Sp1/Sp3 факторами, связанными с соответствующими им элементами. В то же время Sp1 и Sp3, связанные с Sp1(I), прямо или косвенно взаимодействуют с ингибиторным регуляторным комплексом mSim3A/RbAp48, тем самым подавляя транскрипцию. Активное подавление (silencing) экспрессии *LHCGR* осуществляется за счет перекрестной связи между COUP-TFI/EARs, Sp1/Sp3 и TFIIB [361]. В ходе гонадотропной стимуляции изменяются концентрации EAR2/EAR3, что положительно коррелирует с подавлением активности промотора. В яичниковом фолликуле цикл дерепрессии-сайленсинга, направляемый орфанными факторами, зависит от стадии созревания фолликула; репрессия присутствует в мелких ранних фолликулах, а дерепрессия и активация характерны для середины цикла и в преовуляторном периоде, а также для фолликула на стадии желтого тела. Стимуляция ФСГ зернистых клеток индуцирует экспрессию *CYP19A1*, а также транскрипцию и экспрессию *LHCGR* на уровне, достаточном для осуществления финальных этапов созревания фолликула и его разрыва. Эти орфанные структуры, включая TR4, связывают также человеческий элемент DR гена *LHCGR* в яичках.

В экспрессии *LHCGR* принимают участие также эпигенетические факторы регуляции, где важную роль играют ацетилирование и деметилирование гистонов [362, 363]. Ацетилирование происходит за счет подавления активности HDAC1/2 (деацетилазы гистона), связанной с комплексом mSin3A/RbAp48 или Sp1-фактором на сайте Sp1(I), а также за счет рекрутирования ацетилированных H3 и H4 промотором [361]. Деметилирование ДНК промотора, как представляется, необходимо для преодоления ингибирующих ограничений, накладываемых комплексом HDAC/mSin3A.

Таким образом эпигенетический сайленсинг и активация *LHCGR* достигаются за счет согласованной активности на уровне гистонов и ДНК, с участием факторов коактивации и корепрессии, которые тоже играют важную регуляторную роль [358, 364]. В сложной регуляции экспрессии *LHCGR* участвуют несколько сигнальных путей, включая пути PI3/PKCξ, за счет

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

которых происходит фосфорилирование Sp1 и дерекрутирование факторов корепрессии, а также включая путь PKC-α/ERK, за счет которого также фосфорилируется Sp1, что приводит к диссоциации таких ингибиторных комплексов, как HDAC1/mSin3A рекрутирование TFIIB [358, 363, 365].

Транскрипты

Были обнаружены многочисленные транскрипты гонадотропных рецепторов, которые возникают в результате альтернативного сплайсинга, различий в сайтах начала транскрипции или использования различных полиаденилатных сайтов (обзор см. в статье Simoni [366]). Есть несколько обзоров, касающихся онтогенеза множества транскриптов FSHR и LHCGR у самок и самцов крыс [272]. Несмотря на то что существуют разные данные относительно числа и природы множества транскриптов FSHR [346], по меньшей мере были обнаружены 4 и 2 транскрипта мРНК FSHR длиной от 7,7 до 1,8 килобаз в яичниках и яичках крыс соответственно, при этом самым многочисленным оказался транскрипт длиной 2,5 килобаз [367, 368]. Несколько гетерогенных вариантов сплайсирования FSHR было обнаружено у животных различных видов [369–376], включая и людей [377–383]. Четыре продукта сплайсинга, влияющих на эктодомен человеческого рецептора к ФСГ, были выявлены в клетках яйценосного бугорка, окружающего ооциты, аспирированные из женских яичников в ходе оплодотворения *in vitro*. Когда эти варианты экспрессировались *in vitro*, наблюдали сниженный ответ на экзогенную стимуляцию ФСГ [378]. Есть также сообщения о транскриптах овечьего FSHR, возникающих в результате альтернативного сплайсинга, которые затем транслируются в белки, обладающие различными сигнальными свойствами [384].

Поскольку многие обнаруженные альтернативные транскрипты не транслируются в белки или в результате трансляции образуются дефектные белки, не способные к транспорту к плазматической мембране, функция и регуляторная роль вариантов транскрипции FSHR изучены недостаточно. Особенно интересны два альтернативно сплайсированные транскрипта овечьего гена *FSHR*, потому что они обладают потенциально функциональными последовательностями [356, 376, 385–387]. Первый вариант подобен полномерному рецептору к белку опухоли Вильмса (WT), за исключением того, что разные варианты сплайсинга приводят к разнице в аминокислотной последовательности С-хвоста, ибо вариант короче на 25 аминокислотных остатков; вариант рецептора к ФСГ, экспрессируемый на плазматической мембране, не проводит сигнал по пути, осуществляемому за счет цАМФ и фосфокиназы А, и ведет себя как негативный доминантный рецептор, если коэкспрессируется вместе с рецептором WT в клетках HEK293 [387]. Второй вариант FSHR состоит из транскрипта, кодирующего только экзоны с 1-го по 8-й вместе с единственным предполагаемым трансмембранным доменом, который не похож ни на один элемент рецептора к ФСГ, а также кодирующего расширение на карбоксильном конце, что вместе больше напоминает рецептор к цитокинам и факторам роста [376]. При экспрессировании на мембранах гранулезных клеток стимулирующие рост эффекты этого варианта были независимы от пути, осуществляемого за счет цАМФ и фосфокиназы А, и скорее осуществлялись за счет сигнального пути, использующего ионы кальция и ERK1/2 [386]. Дальнейшие исследования показали, что этот частный вариант экспрессируется также в клетках яичников мышей и что его активность положительно регулируется гонадотропной стимуляцией [373]. Более недавние исследования на овцах [388] показали, что рецептор фактора роста, подобного ФСГ, экспрессируется в большей концентрации, нежели вариант WT в фолликулах любой величины, в частности в средних по размеру фолликулах, извлеченных в начале эструса, что позволяет предполагать, что эта изоформа рецептора может участвовать в развитии фолликулов у животных некоторых видов. Необходимы, однако, дополнительные исследования для более точного определения роли этих и других вариантов транскриптов FSHR в опосредствовании плейотропных эффектов ФСГ (обсуждаются ниже), в частности, у людей.

Размеры транскриптов LHCGR варьируют в зависимости от изучаемого вида. Ген рецептора крысы экспрессирует четыре транскрипта, размером от 6,7 до 1,8 килобаз, в то время как в зернистых клетках человека были выявлены два мРНК-транскрипта [345, 389, 390]. Несколько сплайсированных вариантов мРНК LHCGR были идентифицированы у нескольких видов животных [391–393], включая и человека [394–398]. Вариант с отсутствием экзона 9 был изолирован из желтого тела человека; этот вариант представляет особый интерес, потому что он оказывает отрицательное влияние на человеческие рецепторы как ФСГ, так и ЛГ/ХГ [397–399], что может представлять механизм, регулирующий гонадотропную стимуляцию в структуре яичника. Скрытый экзон (экзон 6А), локализованный между экзонами 6 и 7 и идентифицированный у приматов, производит транскрипты, приводящие к разложению возникшей в результате нонсенс-транскрипции мРНК; несмотря на то что физиологическое значение этих вариантов неизвестно, мутации в этом скрытом экзоне сочетаются с псевдогермафродитизмом у мужчин, возникающим на фоне гипоплазии клеток Лейдига [400, 401].

Недавно проведенные исследования позволяют предполагать, что гонадотропные рецепторы могут экспрессироваться в ряде экстрагонадных тканей, где они могут играть различные роли в определенных нормальных или патологических условиях. Эти интересные аспекты мы обсудим ниже в этой главе.

Посттранскрипционная регуляция

Посттранскрипционная регуляция также представляет собой важный аспект регуляции синтеза мРНК на LHCGR и уровня ЛГ/ХГ на фоне преовуляторного пика ЛГ или в ответ на аномально повышенные уровни гонадотропинов [402]. Этот важный уровень регуляции опосредуется, вероятно, несколькими факторами, включая белок, связывающий мРНК LHCGR, который

World peace!

был идентифицирован как мевалонат-киназа, фермент, участвующий в метаболизме холестерина и одновременно выступающий в роли белка, связывающего мРНК LHCGR (LRBR) [402]. Индуцируемая ЛГ/ХГ активация стероидогенеза и последующее истощение запасов холестерина запускает транскрипцию генов, участвующих в биосинтезе холестерина, включая мевалонат-киназу за счет сигнального пути с участием фосфокиназы A и митоген-активируемой протеинкиназы (ERK1/2) [402, 403]. Повышение уровня этого белка может, таким образом, играть двоякую роль в повышении синтеза холестерина (ферментативная роль) и в снижении уровня мРНК LHCGR за счет способности связывать эту мРНК и стимулировать ее расщепление, что временно ограничивает экспрессию рецептора [404, 405]. Это преходящее снижение уровня мРНК LHCGR сопровождается затем быстрым восстановлением и усилением экспрессии в ходе развития желтого тела, а затем уровень мРНК снова снижается после инволюции этой в высшей степени стероидогенной яичниковой структуры. В недавних исследованиях было показано, что уровень LRBR регулируется микроРНК miR-122, которая активирует стерольный регуляторный элемент, связывающий белок (sterol regulatory element binding protein, SREBP), который приводит к стимулируемому ЛГ/ХГ и опосредованному PKA и ERK1/2 повышению синтеза мРНК и белка LRBR [406, 407]. Еще одна микроРНК принимает участие в посттранскрипционной регуляции уровня мРНК *LHCGR* — miR-513a-3p, которая взаимодействует с мРНК через три связывающих сайта, расположенных в области 3'UTR, что приводит к снижению синтеза мРНК *LHCGR* в зернистых клетках человека [408], так же как MiR-136-3p, которая, как было показано, приводит к уменьшению экспрессии рецепторов к ЛГ/ХГ на зернистых клетках крыс [409].

Посттранскрипционная регуляция экспрессии рецептора к ФСГ изучалась менее интенсивно, хотя хорошо известно, что несколько факторов, включая фактор роста опухоли-β и активин, повышают стабильность и увеличивают время полувыведения мРНК FSHR, увеличивая тем самым экспрессию FSHR [410, 411]. У самок крыс стимуляция ФСГ может как увеличивать, так и уменьшать экспрессию мРНК рецептора к ФСГ и белка рецептора в зависимости от степени зрелости фолликула [367]. Независимо от miR-126, которая, как было недавно показано, снижает уровень мРНК FSHR и действует синергически с андрогенами в подавлении синтеза белка рецептора к ФСГ в зернистых клетках свиньи [412], мало известно о том, участвуют ли другие микроРНК в посттранскрипционной регуляции синтеза мРНК FSHR.

Свертывание, созревание и транспорт

Жизненный цикл рецепторов, сопряженных с G-белком, начинается на эндоплазматическом ретикулуме, где происходят синтез, свертывание и сборка белков (*рис. 2.12*). Правильно свернутые рецепторы направляются затем к промежуточному комплексу Гольджи, а затем в аппарат Гольджи и транс-сеть Гольджи; здесь завершается процессинг, после чего рецепторы готовы к транспорту к поверхности плазматической мембраны, где рецепторы становятся доступными для специфических лигандов [413]. Взаимодействие между рецепторами, сопряженными с G-белком, и агонистами на поверхности плазматической мембраны запускает несколько процессов в рецепторе, включая: 1) фосфорилирование, которое обрывает передаваемый G-белком сигнал, и рекрутирование β-арестина, взаимодействующего с клатрином и клатриновым адаптером AP2, что приводит к интернализации рецептора внутрь эндосом; 2) возвращение восстановленного рецептора на плазматическую мембрану или направление его лизосомы и/или протеазосомы, где происходит деградация рецептора. Таким образом, баланс между транспортом от эндоплазматического ретикулума к плазматической мембране и эндоцитозом с восстановлением и/или деградацией рецепторов определяет нетто-количество рецепторного белка, доступного для взаимодействия с агонистом, а также меру биологического ответа.

Рецепторы, сопряженные с G-белком, подвергаются сильному воздействию со стороны системы контроля качества (quality control system, QCS), которая отслеживает и при необходимости исправляет свертывание рождающегося рецептора в трехмерную структуру [414]. Отслеживая структурные и конформационные признаки вновь синтезируемых белков, система контроля качества определяет, какие белки следует задержать в эндоплазматическом ретикулуме и в конце концов расщепить, а какие направить к аппарату Гольджи, а затем в плазматическую мембрану [415]. Таким образом, система контроля качества предупреждает накопление неправильно свернутых белков, которые при образовании агрегатов способны нарушать функцию клетки. Экспорт рецепторов, сопряженных с G-белком, из эндоплазматического ретикулума к аппарату Гольджи модулируется взаимодействием транспортных белков со специализированными свертывающими факторами, эскортными белками, факторами задержки, ферментами и представителями семейства молекул-шаперонов, которые входят в состав системы контроля качества в эндоплазматическом ретикулуме и в так называемой протеостатической сети [416–418]. В частности, молекулярные шапероны являются важнейшими компонентами системы контроля качества в эндоплазматическом ретикулуме, которые оценивают конформацию нативного рецептора и способствуют его доставке к аппарату Гольджи, где происходит процессинг белковой молекулы перед финальным транспортом ее зрелой формы к плазматической мембране [419–421]. Молекулярные шапероны являются важным механизмом контроля качества, которые не только распознают, но и задерживают и атакуют неправильно свернутые, не нативные формы конформации, уничтожая их в протеазосомах и в системе полиубиквитинов [422–425].

Подобно другим рецепторам, сопряженным с G-белком, гонадотропиновые рецепторы должны быть правильно свернуты в конформацию, которая пройдет оценку системы контроля качества и будет совместима с системой экспорта эндоплазматического ретикулума (см. рис. 2.12) [414]. Гликозилирование,

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

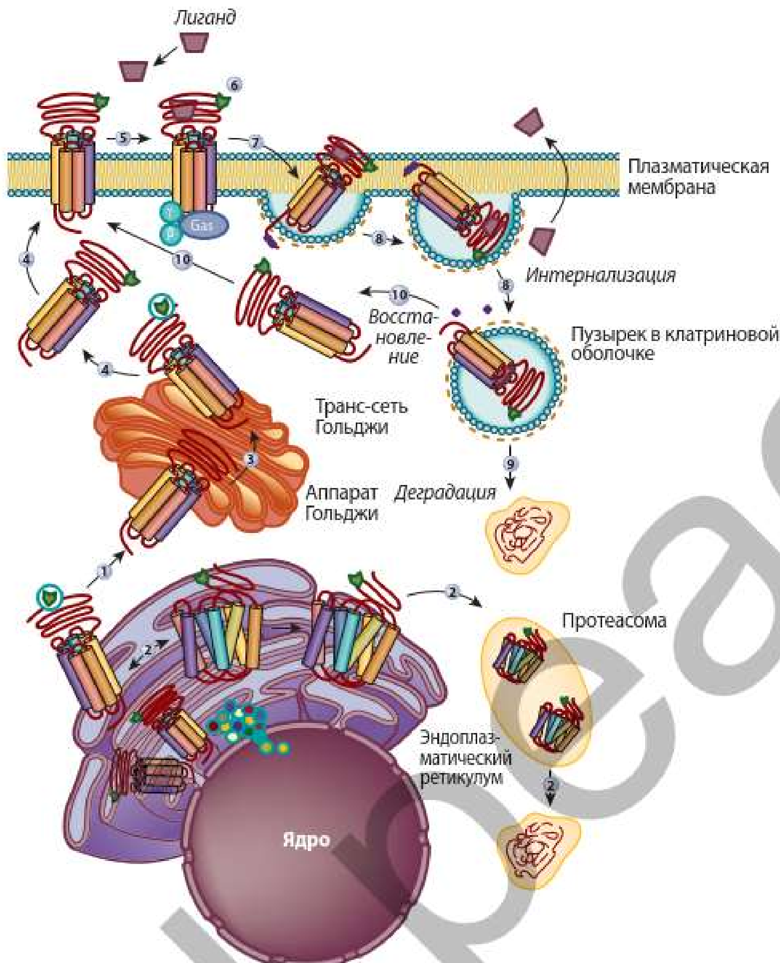


РИС. 2.12. Внутриклеточный транспорт гонадотропиновых рецепторов. Вновь синтезированные белки свертываются в эндоплазматическом ретикулуме (ER). Правильно свернутые белки затем перемещаются в аппарат Гольджи для инициации и/или завершения процессинга, например гликозилирования (*зеленые стрелки*, окруженные *синими кружками*; этапы 1 и 3). Неправильно свернутые или неправильно собранные продукты задерживаются в эндоплазматическом ретикулуме и подвергаются воздействию расположенных там шаперонов, которые пытаются исправить свертывание и стабилизировать белок в конформации, пригодной для экспорта из эндоплазматического ретикулума. Если скорректировать свертывание не удается, неправильно свернутый белок перемещается в цитоплазму для протеосомальной деградации (этап 2). Зрелые рецепторы затем экспортируются к плазматической мембране (этап 4), где они взаимодействуют с соответствующими лигандами (этапы 5 и 6). Вызванная агонистом активация рецептора (этап 6) сопровождается фосфорилированием рецептора и рекрутированием β-арестинов (*пурпурные ромбы*), как в случае с рецептором к ФСГ, что вызывает эндоцитоз (этап 7) и интернализацию рецептора (этап 8). Рецепторы внедряются в пузырьки, одетые в клатриновую оболочку, либо направляются в лизосомы и/или протеасомы для дальнейшей деградации (этап 9), или восстанавливаются и возвращаются к плазматической мембране (этап 10) для повторного взаимодействия с адекватным агонистом (этап 5) (Из: Ulloa-Aguirre A, Zarinan T, Dias JA, Conn PM: Mutations in G protein-coupled receptors that impact receptor trafficking and reproductive function. *Mol Cell Endocrinol* 382:411–423, 2014, с разрешения издательства Elsevier)

которое вместе с образованием дисульфидных связей является частым признаком рецепторов, сопряженных с G-белком, происходит во время биосинтеза и облегчает свертывание предшественников белка, так как повышает их растворимость и стабилизирует конформацию [426]. В самом деле, мутации, которые нарушают гликозилирование в области внеклеточного домена или образование дисульфидных связей, нарушают процесс свертывания этих рецепторов, что приводит к внутриклеточной задержке неправильно свернутых промежуточных соединений и в конечном счете к заболеваниям. Таким образом, гликозилирование играет важную роль не только в свертывании, но также в созревании и внутриклеточном транспорте рецепторов от эндоплазматического ретикулума к поверхности клеточной плазматической мембраны. Исследования на крысах показали, что по крайней мере один сайт гликозилирования на внеклеточном домене рецептора к ФСГ требуется для правильного свертывания рецептора и его эффективного транспорта к клеточной плазматической мембране [427]. Отсутствие гликозилирования рецептора к ФСГ у половозрелой крысы не влияет на связывание или аффинность к гормону, что является отчетливым указанием на то, что эта структура не участвует во взаимодействии с лигандом. Точно так же у крыс мутантная форма рецептора к ЛГ/ХГ, которая препятствует гликозилированию первых трех последовательностей, подлежащих этому процессу, не нарушает синтез рецептора, но снижает эффективность свертывания рецептора, что приводит к нарушению процесса созревания и усиливает деградацию белка-предшественника [428]. Таким образом,

углеводы в обоих гонадотропиновых рецепторах, хотя и не участвуют в связывании гормона, являются важными действующими лицами в процессе созревания вновь синтезированных рецепторов, способствуя их свертыванию и конформационной устойчивости и облегчая транспорт к плазматической мембране.

Исследования с применением метода коиммунопреципитации позволили выделить и идентифицировать некоторые взаимодействующие белки, которые поддерживают свертывание гонадотропиновых рецепторов во время их пребывания в эндоплазматическом ретикулуме. Эти исследования показали, что процесс свертывания предшественников рецептора к ФСГ и рецептора к ЛГ/ХГ у крыс (которые в ходе свертывания и трансляции гликозилируются в эндоплазматический ретикулум добавлением основных сахаров — N-ацетилглюкозамина, маннозы и глюкозы) требует взаимодействия с шаперонами калнексином и калретикулином, которые облегчают правильное свертывание промежуточных гликопротеиновых молекул [429, 430]. Цикл жизни этих шаперонов сосредоточен в основном на субстрате, обеспечиваемом N-гликанами на предшественнике гликопротеинового рецептора, который добавляет гидрофобности свертываемому белку. Цикл калнексина/калретикулина зависит от согласованного действия ферментов, модифицирующих сахара (гликозидазы I и II), которые приводят к образованию моногликозилированных олигосахаридных структур, взаимодействующих с шаперонами, содействуя удалению остатков глюкозы из олигосахарида, что автоматически приводит к разрыву связи с шаперонами. Затем рецептор, сопряженный с G-белком (уже в своей нативной конформации), экспортируется в комплекс Гольджи для продолжения процессинга олигосахаридных цепей. Другим взаимодействующим с рецепторами, сопряженными с G-белком, шапероном является белок дисульфид-изомераза PDI (protein disulfide isomerase) [429], который является ферментом, стационарно находящимся в эндоплазматическом ретикулуме и принимающим участие в образовании дисульфидной связи между свертываемыми промежуточными соединениями, и который, вероятно, работает как кошаперон с калнексином и калретикулином при их ассоциации с рецепторами, сопряженными с G-белком (GPCR). Никаких других взаимодействий рецепторов к гипофизарным гормонам с молекулами-шаперонами выявлено не было, за исключением рецептора к ТТГ, который, очевидно, взаимодействует с BiP — шапероном, поддерживающим белки в состоянии, пригодном для последующего свертывания и олигомеризации, и опосредующим ретроградную транслокацию неправильно свернутых белков в места их протеосомальной деградации [414, 431, 432].

Несколько мотивов последовательностей, представленных в рецепторах, сопряженных с G-белком (GPCR), участвуют в перемещении рецепторов из эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи. Среди этих мотивов есть уже упомянутая последовательность $Phe(X)_6LeuLeu$, идентифицированная в С-хвосте нескольких сопряженных с G-белком рецепторов, включая гонадотропиновые рецепторы (см. рис. 2.5, 2.6) [337]. В рецепторе к человеческому ФСГ этот экспортный мотив расположен между аминокислотными остатками в положениях 633 и 641, в то время как в рецепторе к человеческому ЛГ/ХГ этот мотив расположен между аминокислотными остатками в положениях 630 и 638 [270, 272]. С-хвостовой пептид рецептора к человеческому ФСГ также содержит минимальный мотив BBXXB, обращенный в его юкстамембранной области (аминокислотные остатки в положениях от 631 до 635) [321]; последние два остатка этого мотива (R634 и R635) и предшествующий остаток F633 охватывают NH_2-конец в высшей степени консервативного мотива F(X)6LL, а следовательно, мутации в этих аминокислотных остатках нарушают транспорт рецептора и его локализацию в плазматической мембране [321, 433]. Внутриклеточная петля 3 рецепторов к человеческому ФСГ и человеческому ЛГ/ХГ также содержит этот мотив BXXBB (аминокислотные остатки в положениях от 569 до 573 в рецепторе к ФСГ и в положениях от 566 до 570 в рецепторе к ЛГ/ХГ), и делеция или замещение основных остатков этого мотива аланином нарушает экспрессию модифицированных рецепторов на плазматической мембране [321, 322]. Другим мотивом, который влияет на свертывание гонадотропиновых рецепторов, является AFNGT (аминокислотные остатки в положениях от 193 до 197 в рецепторе к ЛГ/ХГ и в положениях от 189 до 193 в рецепторе к ФСГ), в котором находится сайт, отвечающий за гликозилирование (N195GT и N191GT в рецепторе к ЛГ/ХГ и в рецепторе к ФСГ соответственно). Следовательно, мутации в этом мотиве влияют на свертывание рецептора и его транспорт к плазматической мембране [321, 322].

Клетки млекопитающих, экспрессирующие рекомбинантный рецептор к человеческому ЛГ/ХГ, синтезируют несколько разновидностей гликопротеинов с молекулярными массами (определенными по седиментации в SDS-геле) от 65 до 240 кДа [270]. Зрелые, экспрессируемые на плазматической мембране рецепторы к человеческому ЛГ/ХГ являлись белками с молекулярной массой от 85 до 95 кДа, в то время как белки с массой от 65 до 75 кДа оказались незрелыми, лишь частично гликозилированными предшественниками, локализованными в эндоплазматическом ретикулуме [270]. Белки с более высокими молекулярными массами в диапазоне от 165 до 240 кДа оказались олигомерами незрелых или зрелых рецепторов [270, 434]. Предшественники, зрелые и олигомерные формы рецепторов к ФСГ, можно выявить в трансфицированных клетках, но эти продукты, согласно сообщениям в литературе, отличаются большой вариабельностью молекулярного веса. Молекулярная масса зрелого рецептора к ФСГ, экспрессированного на клеточной поверхности, колеблется от 74 до 80 кДа, в то время как молекулярная масса незрелого внутриклеточного предшественника колеблется от 67 до 75 кДа [366, 435, 436]. Были также идентифицированы формы рецептора к ФСГ с более высоким молекулярным весом (приблизительно 170 кДа); представляется, что это олигомеры незрелых внутриклеточных предшественников [436]. Стоит отметить, что многие исследования размеров и природы различных форм гонадотропиновых рецепторов

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

опирались на иммунологическое выявление эпитоп-меченых рецепторов, экспрессируемых на гетерологичных клеточных линиях. Иммунологическое выявление эндогенных гонадотропиновых рецепторов, экспрессируемых на клетках яичек, яичников или экстрагонадных тканей, является задачей намного более трудной, потому что там рецепторы экспрессируются с намного меньшей плотностью и из-за природы применяемых для выявления гонадотропиновых рецепторов антител. При использовании моноклональных или поликлональных антител (некоторые из которых были тщательно валидированы), зрелые и незрелые формы рецепторов к человеческому ЛГ/ХГ и человеческому ФСГ, описанные выше, могут успешно выявляться иммунологическими методами в тканях-мишенях и гомологичных клеточных линиях [270, 437, 438].

Другой посттрансляционной модификацией, важной для транспорта сопряженных с G-белком рецепторов, является пальмитирование. Остатки цистеина в С-хвостовой части нескольких сопряженных с G-белком рецепторов, как было показано, являются мишенями для S-ацилирования пальмитиновой кислотой; у некоторых рецепторов эта посттрансляционная модификация часто необходима для эффективного транспорта белка к клеточной мембране [439–443], где она облегчает заякоривание рецепторного С-хвоста в плазматической мембране. Рецептор к человеческому ФСГ имеет в своем С-хвосте два консервативных цистеиновых остатка (в положениях 646 и 672) и один неконсервативный цистеиновый остаток в положении 644. Несмотря на то что рецептор к ФСГ пальмитирован в местах всех трех цистеиновых остатков, независимо от их положения в С-хвосте рецептора [335], S-ацилирование цистеина пальмитиновой кислотой в положениях 627 и 655 не является необходимым для эффективного расположения рецептора в плазматической мембране рецептора к ФСГ, в то время как такое ацилирование необходимо в положении 629, так как замена этого аминокислотного остатка остатками глицина или аланина снижает выявление зрелой формы рецептора приблизительно на 40–70%. Далее, если все подлежащие пальмитированию сайты удалить из молекулы рецептора к ФСГ, то экспрессия его на плазматической мембране снижается до 10–30% от экспрессии эталонного рецептора к WT [335]. Рецептор к человеческому ЛГ/ХГ пальмитируется в двух консервативных остатках цистеина в положениях 643 и 644 [444], но в противоположность рецептору к ФСГ пальмитирование этого рецептора не является необходимым для его транспорта к плазматической мембране, так как отмена пальмитирования не влияет на экспрессию на плазматической мембране и на связывание с агонистом [334, 444]. Важность пальмитирования гонадотропиновых рецепторов для интернализации и постэндоцитозного процессинга экспрессируемого на плазматической мембране рецептора, который следует за образованием гормон-рецепторного комплекса, зависит от типа рецептора. В то время как пальмитирование рецептора к человеческому ФСГ не играет никакой роли в интернализации гормон-рецепторного комплекса, то для рецептора к человеческому ЛГ/ХГ предупреждение пальмитирования приводит к повышению частоты стимулированной агонистом интернализации. Для обоих рецепторов отмена пальмитирования нарушает восстановление рецептора и возможность его повторного использования в плазматической мембране и повышает долю гормон-рецепторных комплексов, которые подвергаются деградации в протеосомах и лизосомах [334, 336]. Большая часть интернализованного рецептора к человеческому ФСГ восстанавливается и возвращается в плазматическую мембрану, в то время как в случае рецептора к человеческому ЛГ/ХГ только 30% интернализованного рецептора восстанавливается и возвращается в плазматическую мембрану. В добавление к пальмитированию на постэндоцитозную сортировку влияют также специфические последовательности аминокислотных остатков в С-хвосте рецепторов [341, 343].

Стимуляция агонистом рецепторов, связанных с G-белками, сопровождается последовательностью структурных изменений и связыванием с каркасными белками, что в конечном счете приводит к отсоединению эффектора, интернализации и либо к восстановлению рецептора и его возвращению в плазматическую мембрану, либо к его деградации в лизосомах и/или протеасомах (см. рис. 2.12). Известно, что рецептор к человеческому ФСГ фосфорилируется зависимыми от второго мессенджера киназами — фосфокиназой А или фосфокиназой С, но также и киназами рецепторов, связанных с G-белком (GRK), — в разных моделях GR-киназами-2, -3, -5 и -6 [338–341, 445]. Фосфокиназа А и фосфокиназа С участвуют как в зависимой от агониста (гомологичной), так и в независимой от агониста (гетерологичной) десенситизации рецептора. Опосредованное GRK фосфорилирование приводит к более сложным эффектам, так как эти киназы участвуют главным образом в гомологичной десенситизации, одновременно регулируя рекрутирование β-аррестина и его эффекты в отношении интернализации рецептора посредством одетых в клатриновую оболочку пузырьков, а также в сигнальных путях, независимых от G-белка. Как уже было сказано выше, было показано, что кластер из пяти остатков серина и треонина, расположенных в С-хвосте рецептора к человеческому ФСГ (см. рис. 2.5), в основном отвечает за индуцированное ФСГ фосфорилирование под влиянием GR-киназы-2 [338]. Было также документально подтверждено, что β-аррестины рекрутируются в фосфорилированный под действием GR-киназы и связанный с агонистом рецептор к ФСГ [338–341, 445]. Высказано предположение о том, что β-аррестины, рекрутированные в фосфорилированные под действием GRK-2 или GRK-5/6 рецепторы к ФСГ, выполняют различные внутриклеточные функции [338, 446]; фосфорилированные под действием GRK-2 рецепторы к ФСГ участвуют преимущественно в опосредованной β-аррестином десенситизации, в то время как GRK-5 и GRK-6 индуцируют фосфорилирование активированного рецептора к ФСГ, которое необходимо для функционирования β-аррестин-зависимого сигнального пути в «бессмертной» линии клеток HEK293 [338, 446]. Надежно установлено, что связывание β-аррестинов 1 и 2 с фосфорилированным

под действием GRK рецептором к ФСГ приводит к интернализации и восстановлению рецептора, и его повторному использованию в плазматической мембране [338, 339, 447]. В отличие от рецепторов к человеческому ФСГ, рецептор к человеческому ЛГ/ХГ не использует GRK для десенситизации, которая в этом случае опосредуется взаимодействием рецептора с фактором рибозилирования АДФ в начале сайта связывания нуклеотидов (ADP ribosylation factor nucleotide-binding site opener, ARNO), обменом фактора рибозилирования АДФ на фактор 6 (ARF6), который затем рекрутирует β-аррестины, связываясь с ГТФ [448]. Здесь важно отметить, что присоединение к β-аррестинам, связанным с рецептором к ФСГ, играет важную роль в инициации различных, опосредованных β-аррестинами сигнальных путей, главным образом использующих митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK) и внеклеточную сигнал-регулируемую киназу (ERK), о чем подробнее речь пойдет ниже. В случае рецептора к человеческому ЛГ/ХГ β-аррестины, как представляется, не вовлекаются в сигнальные пути MAPK и ERK; таким образом, этот рецептор не демонстрирует явных предпочтений в этом частном сигнальном каскаде [333].

Экстрагонадная экспрессия

Рецепторы к ЛГ/ХГ и ФСГ расположены в клетках гонад, являющихся специфической мишенью этих гормонов, что было подтверждено в ранних опытах по извлечению гормонов, а затем в опытах с использованием новых методик прямого обнаружения рецепторов *in vitro*. В яичках рецепторы к ЛГ/ХГ и ФСГ, согласно каноническому правилу, находятся только в клетках Лейдига и Сертоли соответственно. В яичнике экспрессия рецепторов к ЛГ/ХГ происходит к текальных клетках фолликула, в интерстиции и гранулезных клетках — до овуляции, и в желтом теле, в то время как экспрессия рецепторов к ФСГ ограничена гранулезными клетками созревающего фолликула. Во всех случаях можно продемонстрировать нужные данные после введения физиологических доз гормонов, а затем применения радиоактивно меченых специфических лигандов — соответствующих гормонов. Определенно, основная физиологическая роль гонадотропиновых рецепторов заключается в их действии в яичниках и яичках, как показывают примеры лиц, страдающих мутациями, активирующими или, наоборот, инактивирующими гены рецепторов (см. ниже). Более того, фенотипы созданных методами генной инженерии мышей с усиленной или ослабленной функцией гонадотропинов [263, 449–451] или мышей с таргетированной инактивацией или конститутивной активацией рецепторов [316, 452–455] можно целиком и полностью объяснить классическим действием ЛГ и ФСГ на ткани половых желез.

Тем не менее в последние годы появились сообщения о низком уровне экспрессии рецепторов к ФСГ на клетках внегонадных тканей; были сделаны попытки приписать этим рецепторам определенную физиологическую роль. Рецепторы к ФСГ были обнаружены на костных остеокластах [456, 457], моноцитах [381, 458], эндотелиальных клетках пупочной вены [459], в сосудах и метастазах злокачественных опухолей [460, 461], в различных частях женских половых путей, в развивающейся плаценте [462], в эндометрии [463] и печени [464]. Данные об экспрессии (мРНК или белка) либо рецептора дикого типа к ФСГ, либо сплайсинговых вариантов рецептора, изначально обнаруженных в коровьих гранулезных клетках [372], на остеокластах и моноцитах [381], а также о роли ФСГ в функции костей, представляются пока противоречивыми [456–458, 465–469]. Основным методом обнаружения рецептора является иммуногистохимический метод с использованием моноклональных антител к рецептору к ФСГ, потому что связывание со специфическим лигандом не поддается обнаружению. Были сообщения об обнаружении экспрессии рецепторов к человеческому ФСГ в кровеносных сосудах и метастазах злокачественных опухолей [461]. Несмотря на то что авторы утверждают, что рецепторы к ФСГ при данной их локализации могут способствовать росту и распространению опухолей за счет стимуляции ангиогенеза, для подтверждения такой точки зрения требуются дополнительные исследования, учитывая, что такие утверждения могут привести к нежелательной неопределенности в отношении женщин, получающих гормональную терапию по поводу бесплодия или во время менопаузы, когда в крови повышено содержание ФСГ. Недавно рецепторы к ФСГ были обнаружены в тканях репродуктивных органов вне яичников [459, 462, 463]. Интересно, что фетоплацентарная гаплоидная недостаточность (haploinsufficiency) Fshr у мышей сочетается с дефектами роста плаценты и выкидышами как у гетерозиготных, так и гомозиготных особей [462]. Недавно было высказано предположение о роли рецепторов к ФСГ в поражениях эндометрия [463] и печеночной ткани [464]; авторы утверждали, что при этих локализациях рецепторы к ФСГ могут участвовать в стимулированной ФСГ продукции эстрогенов и способствовать прогрессированию эндометриоза, а также участвовать в экспрессии рецептора липопротеинов низкой плотности и регуляции клиренса холестерина липопротеинов низкой плотности соответственно. Тем не менее для подтверждения существования и физиологического значения внегонадных рецепторов к ФСГ требуются дополнительные исследования. А если таковые рецепторы существуют, то они являются сходными по структуре с рецепторами, экспрессируемыми в гонадах, или сплайсинговыми вариантами рецепторов дикого типа, которые могут экспрессироваться на плазматической мембране в количестве, достаточном для того, чтобы реагировать на физиологические концентрации ФСГ в крови?

Существует также аналогичный массив не менее противоречивых литературных данных о том, что функционирующие рецепторы к ЛГ/ХГ могут экспрессироваться в ряде внегонадных тканей [451, 471]. Предположение об экстрагонадной экспрессии рецептора к ЛГ/ХГ основано на обнаружении фрагментов мРНК гена *LHCGR*. Попытки выявить иммунореактивный белок рецептора к ЛГ/ХГ часто заканчиваются обнаружением белка (или белков), которые не соответствуют ожидаемому молекулярному весу аутентичного гонадного рецептора к ЛГ/ХГ (этот вопрос обсуждался

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

выше). Сравнение действия ЛГ и ХГ на изолированные клетки и ткани мышей дикого типа и мышей, генетически лишенных рецепторов к ЛГ/ХГ, могло бы пролить свет на эту запутанную проблему, но любопытно отметить, что такие опыты проделывают не слишком часто. В одном недавнем исследовании возможной ангиогенетической активности ХГ было показано, что проангиогенетический эффект гонадотропина отчетливо повышался в кровеносной системе, выделенной из организмов генно-модифицированных мышей, у которых отсутствовали гены *LHCGR* [472]. Авторы утверждают, что преходящая экспрессия рецепторов к ЛГ/ХГ в этой ткани может играть важную роль в модулировании нескольких процессов, включая отторжение децидуальной оболочки, функцию иммунной системы, выживание клеток и васкуляризацию контакта между тканями матери и плода во внутриутробном периоде [474].

Наиболее отчетливые аргументы в пользу существования экспрессии функционирующих рецепторов к ЛГ/ХГ в экстрагонадных тканях были получены в исследованиях с участием женщин, страдающих синдромом Кушинга беременных, у которых это заболевание снова возникло после наступления менопаузы [474]. Существуют убедительные свидетельства в пользу того, что после наступления менопаузы уровень кортизола у этих женщин находился под контролем ЛГ, потому что подавление активности гипоталамо-гипофизарной оси ГнРГ угнетало и гиперкортицизм [474]. Клинические данные, полученные в ряде других случаев, также можно объяснить аномальной экспрессией рецепторов к ЛГ/ХГ на клетках коры надпочечников или на клетках опухолей коры надпочечников [475, 476]. Эктопическая экспрессия функционирующих рецепторов к ЛГ/ХГ в коре надпочечников является обычной находкой у трансгенных мышей и мышей с модифицированными генами, у которых отмечают повышение уровня гонадотропинов [475], а экспрессия зрелых рецепторов к ЛГ/ХГ легко обнаруживается в надпочечниках беременных крыс [477].

И наконец, результаты некоторых исследований указывают на то, что в ходе онтогенетического развития других экстрагонадных тканей у крыс, например, в ткани почек экспрессируются незрелые формы рецептора к ЛГ/ХГ, в то время как в нервной ткани экспрессируются как зрелые, так и незрелые формы рецептора [477, 478]. Детали прямого воздействия гонадотропинов на эти ткани пока неизвестны.

Олигомеризация

Ряд биохимических, фармакологических и биофизических исследований подтверждает концепцию самосборки или олигомеризации рецепторов, как фундаментального процесса, лежащего в основе деятельности рецепторов, сопряженных с G-белком [479]. В настоящее время общепринятым является взгляд, согласно которому мультимеризация GPC-рецепторов вовлечена в тонкую регуляцию нескольких физиологических процессов, таких как связывание лиганда, транспорт рецептора, и в регуляцию уровня экспрессии рецептора на плазматической мембране, а также в регуляцию степени активации сигнальных путей [479, 480]. Так же как в случае с другими сопряженными с G-белками рецепторами, рецепторы к гонадотропинам также собираются в гомо- или олигодимеры и даже в гетеродимеры, в форме которых два близко родственных рецептора одновременно экспрессируются на ассоциации одних и тех же клеток (например, рецепторы к ЛГ/ХГ и ФСГ на зрелых гранулезных клетках яичника [481]). В случае гонадотропиновых рецепторов и рецептора к ТТГ, в ряде исследований было показано, что эти рецепторы образуются в результате самосборки [434, 480, 482, 483]. Несмотря на то что построение структурных моделей с местами связывания рецептора с ФСГ [9] позволило обнаружить, что внеклеточный домен рецептора к ФСГ может образовывать слабо ассоциированные димеры, каждая молекула которых может связываться с одной молекулой ФСГ, в более поздних исследованиях с применением биохимических и биофизических методов было прямо продемонстрировано, что рецептор к ФСГ подвергается самосборке на ранних стадиях биосинтеза и что его можно обнаружить в виде гомодимеров FSHR/FSHR или гетеродимеров FSHR/LHCGR на поверхности мембраны клеток HEK293 [436, 484]. Механизмы и масштабы самосборки рецепторов к ФСГ неизвестны, но представляется разумным допустить, что важную роль в этом процессе играют контакты, опосредуемые трансмембранными доменами [433, 485, 486]. В совсем недавно созданной модели кристаллической структуры связанного с лигандом внеклеточного домена рецептора к ФСГ [10] был показан дополнительный способ ассоциации ФСГ с целым внеклеточным доменом рецептора к ФСГ, а также четвертичная структура, несущая три индивидуальных внеклеточных домена (т.е. была показана тримерная структура рецептора: см. рис. 2.9, А); эта структура предсказывает присоединение одной полностью гликозилированной молекулы ФСГ или трех дегликозилированных молекул (см. рис. 2.9, Б) [485]. В первом сценарии рецептор к ФСГ может быть активирован, в то время как в последнем сценарии структура остается неактивной, что подкрепляет результаты более ранних наблюдений об отсутствии способности дегликозилированного ФСГ запускать передачу сигнала активации рецептора к ФСГ [487, 488]. Тримерная модель также позволяет объяснить обнаруженную разницу в активном связывании рецептора между полностью гликозилированными и дегликозилированными изоформами ФСГ; первые проявляют меньшую активность при связывании и связываются с некоторой задержкой [489], а кроме того, эта модель описывает механизм ассоциации рецептора к ФСГ с множеством эффекторных белков, что позволяет использовать несколько сигнальных путей.

Рецепторы к ЛГ/ХГ также образуют олигомеры в эндоплазматическом ретикулуме и на плазматической мембране в ходе процесса, который не связан с активацией рецептора [490]. Очень важно, что коэкспрессия неверно свернутого рецептора к ЛГ/ХГ с его диким типом нарушает экспрессию на плазматической мембране рецептора дикого типа и ослабляет его сигнал [434, 490, 491] в результате доминирования негативного эффекта.

World peace!

Коэкспрессия сплайсинговых вариантов рецептора к ЛГ/ХГ может также оказывать регулирующее воздействие на экспрессию рецепторов к ЛГ/ХГ и ФСГ путем образования внутриклеточных олигомеров, которые препятствуют корректному правильному процессингу внутриклеточного предшественника рецептора к ЛГ/ХГ. Например, транскрипты LHCGR, в которых отсутствует экзон 9, преобладают в нормальных яичниках человека, но получающийся в результате трансляции белок не способен связывать хорионический гонадотропин и не может подвергаться правильному процессингу для того, чтобы экспрессироваться на клеточной поверхности [398, 399]. При коэкспрессии совместно с диким типом рецепторов к ЛГ/ХГ и ФСГ, мутанты, у которых отсутствует экзон 9, связываясь с незрелыми формами формирующихся рецепторов, оказывают доминирующее негативное действие, препятствуя экспрессии полноценных рецепторов на плазматической мембране [398, 399].

Образование комплексов FSHR/FSHR объясняет межмолекулярную комплементарность мутантных FSHR-димеров, в которых функция дефицитного в отношении связывания с гормоном рецепторного протомера может сохраняться благодаря компенсации за счет дефицитного в отношении передачи сигнала протомера при экспозиции к агонисту [492], а также объясняет и негативную кооперативность протомеров рецепторов к ФСГ (например, когда после связывания с лигандом один протомер блокирует или уменьшает аффинность второго протомера или его способность к стимуляции эффекторного сигнала, что приводит к сдвигу вправо кривой доза-эффект) [493]. *In vitro* и *in vivo* была также подтверждена функциональная комплементарность в отношении рецепторов к ЛГ/ХГ [494–495]. Комплементарность внутри гомо- или гетерокомплексов гонадотропиновых рецепторов приводит к важным физиологическим следствиям в отношении функции гонадотропиновых рецепторов, так как временная ассоциация и альтернативная негативная кооперативность между рецепторами к ФСГ и ЛГ/ХГ в гранулезных клетках яичника могут защитить фолликул от преждевременной лютеинизации или, наоборот, от гиперстимуляции яичников, в зависимости от уровня экспрессии каждого из рецепторов [497]. Гетерозиготные мутации, которые инактивируют рецепторы, могут оставаться немыми за счет нормальной функции рецептора дикого типа или могут проявляться клинически за счет неактивного рецептора (например, при дефекте способности к внутриклеточному трафику), препятствуя транспорту рецептора дикого типа к клеточной поверхности. Сборка гомо- и гетеродимеров как механизм негативной кооперативности или межмолекулярной комплементарности между гонадотропиновыми рецепторами сулит большие возможности его использования при лечебных вмешательствах.

Сигнальные пути, используемые гонадотропиновыми рецепторами

- Гонадотропиновые рецепторы, как GPCR, являются каноническим примером рецепторов, использующих для проведения сигнала G-белок.
- Современные концепции позволяют считать, что сигнальные пути гонадотропиновых рецепторов более сложны.
- Недавно было обнаружено, что гонадотропиновые рецепторы обладают свойством избирательности (селективности) в способах передачи сигналов.

Канонические и новые пути

Несмотря на то что большинство ученых согласны с тем, что воздействие гонадотропинов на разнообразные функции их клеток-мишеней реализуется каноническим путем: G-белок — аденилатциклаза — цАМФ — фосфокиназа А, в результате осуществления которого происходит активация транскрипционного фактора CREB (cAMP response element-binding protein), который и модулирует транскрипцию определенного гена [270–272, 366, 404, 498], в настоящее время всем стало ясно, что это не единственный сигнальный каскад, активируемый этими рецепторами. Активируются также и дополнительные пути, о которых будет подробнее сказано ниже, и эти пути могут быть вовлечены в несколько зависимых от гонадотропинов процессов, например в пролиферацию и/или дифференцировку клеток-мишеней, а на молекулярном уровне — в функциональную селективность и дифференциальную экспрессию генов.

В последние годы стало ясно, что рецептор к ФСГ за счет конформационной селективности связан с нелинейной и сложной сигнальной сетью, которая функционирует за счет нескольких подтипов G-белков, включая Gs, Gi, Gq/11 и Gh [499–502], включая также и другие типы рецепторов (например, рецептор к инсулиноподобному фактору роста 1 и рецептор к эпидермальному фактору роста [ЭФР] ЭФРР) [503] и/или другие белки, ассоциированные с рецепторами (например, β-аррестины и адаптерные белки, содержащие плекстриновый гомологичный домен, фосфотирозинсвязывающий домен и лейциновый зипперный мотив [APPL]) [319, 504, 506] и способствующие активации ряда сигнальных путей, включая пути, работающие за счет различных киназ (фосфокиназа А, фосфокиназа С, фосфоинозитид-3-киназы, фосфокиназа В/Akt и ERK1/2) [271, 338, 500, 501, 503, 507–509]. Эта сложная сеть путей допускает тонкую настройку регуляции гонадотропной стимуляции, когда активация и подавление многочисленных звеньев может значительно варьировать в зависимости от клеточного контекста, стадии развития клетки-хозяина, а также от концентрации рецепторов и лигандов [295, 503, 508, 510, 511]. Особый интерес представляют опосредованные рецептором к ФСГ пути, запускаемые в результате накопления циклического АМФ, но независимо от фосфокиназы А, как, например, пути, активируемые обменным белком, который непосредственно активируется циклическим АМФ (EPAC). В дополнение к транскрипционному фактору CREB, активируемая циклическим АМФ фосфокиназа А активирует p38 митоген-активируемые протеинкиназы, ERK1/2, p70S6 киназу (p706K) и фосфоинозитид-3-киназу через субстрат-1 инсулинового рецептора (IRS1), что приводит

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

к трансактивации PKB/Akt и FOXO1 и, таким образом, к активации и/или репрессии регулируемых ФСГ генов [512–515]. В то же время EPAC (обменный белок, непосредственно активированный циклическим АМФ) стимулирует фосфорилирование p38 митоген-активируемой протеинкиназы и PKB/Akt и способствует повышению активности рецептора к эпидермальному фактору роста (ЭФРР) [507, 516]. Помимо G-белков, рецептор к ФСГ также связывается с другими цитоплазматическими взаимодействующими белками, включая APPL1,2 и 14–3-3τ-адаптеры и каркасные β-аррестины 1 и 2 [318, 319, 338, 505, 517]. Связывание рецептора к ФСГ с APPL1 происходит на первой внутриклеточной петле, точнее с остатком лизина в положении 393 (см. рис. 2.5) [506], в то время как связывание с белком 14.3–3τ происходит на второй внутриклеточной петле, и это место перекрывается с местом взаимодействия с каноническим G-белком [318, 319]. Стимуляция агонистом быстро приводит к фосфорилированию FOXO1 в клетках HEK293, что приводит к подавлению апоптоза либо за счет сывороточной или индуцируемой глюкокортикоидами киназы (Sgk), либо за счет взаимодействия APPL1 с расположенным выше сигнальным путем PI3K/Akt [507, 517, 518]. Кроме того, APPL1 также участвует в активируемом ФСГ фосфоинозитол-1,4,5-трифосфатном (IP3) пути и вовлекает его во внутриклеточный кальциевый сигнальный путь в гранулезных клетках [506]. Сосуществование APPL1 и 14–3-3τ в ассоциации с рецептором к ФСГ позволяет предположить, что ФСГ вызывает фосфорилирование FOSO1a и его захватом белком 14.3–3τ, что облегчает APPL1 задачу стимуляции этого антиапоптотического процесса [319].

Рецептор к ФСГ активирует фосфорилирование посредством ERK1/2 и включение ее сигнального пути, что, как было показано, играет важную роль в незрелых гранулезных клетках, так как индуцирует появление клеток-мишеней для ФСГ, который стимулирует созревание этих клеток перед овуляцией, включая индукцию генов, кодирующих α-субъединицу ингибина, рецептор к ЛГ/ХГ, рецептор к эпидермальному фактору роста и фермент ароматазу [519, 520]. Активация ERK1/2 (регулируемой внеклеточным сигналом киназы) происходит по двум различным путям, один из которых реализуется белком Gsα, а другой — β-аррестинами [338, 521, 522], которые изначально вовлекаются в стимулируемую агонистом десенситизацию и интернализацию комплекса ФСГ/ФСГР (упомянутого выше). Как уже было сказано ранее, фосфорилирование посредством GRK-5 и -6 требуется для включения β-аррестинзависимого, Gsα-независимого сигнального пути [338, 446]. Будучи активированным по пути Gsα-фосфокиназы А, фосфорилирование ERK1/2 происходит за счет вызываемой фосфокиназой А диссоциации ERK от фосфотирозинфосфатазы с молекулярным весом 100 кДа, которая ингибирует активацию ERK и ее перемещение в клеточное ядро [522]. Стимулируемая фосфокиназой А активация ERK происходит рано и является преходящей, в то время как Gsα-независимый сигнальный путь, реализуемый с участием β-аррестинов, происходит медленно и с задержкой (как правило, через 10–30 минут после экспозиции к агонисту) [338].

ЛГ необходим для стимуляции секреции андрогенов клетками Лейдига и клетками теки, а также для прекращения регулируемой ФСГ программы стероидогенеза и роста гранулезных клеток, а также для лютеинизации клеток фолликула в ходе превращения последнего в желтое тело [508]. ЛГ также индуцирует транскрипцию и трансляцию генов, необходимых для созревания ооцита, разрыва фолликула и овуляции. Для этого активированный ЛГ рецептор к ЛГ/ХГ должен включить несколько разнообразных сигнальных путей. Рецептор к ЛГ/ХГ стал первым рецептором семейства GPCR, для которого была показана независимая стимуляция различных сигнальных путей, зависимых от G-белка, аденилатциклазного (через Gsα) и зависимого от фосфолипазы С (через Gαq/11) [523, 534]. Несмотря на то что это наблюдение было сделано вначале на гетерологичных клетках, экспрессирующих рекомбинантные мышиные рецепторы к ЛГ/ХГ, теперь этот феномен был успешно воспроизведен на разнообразных клеточных линиях, трансфицированных рецептором к ЛГ/ХГ как от грызунов, так и от человека [270]. Реализуемая рецептором к ЛГ/ХГ активация сигнального пути, опосредуемого Gsα/PKA/cAMP, приводит к активации нижерасположенных сигнальных каскадов, таких как сеть эпидермального фактора роста (ЭФР), участие которого предусматривает экспрессию ЭФР-подобного фактора роста амфирегулина (AREG), эпирегулина (EREG) и β-целлюлина (BTC), которые связывают и трансактивируют рецептор к эпидермальному фактору роста в муральных и бугорковых клетках по аутокринному и/или паракринному механизму, что приводит к активации ERK1/2 каскада и к экспрессии генов, важных для роста яйценосного бугорка [525–531]. Активация сети, регулируемой эпидермальным фактором роста, также является важным фактором, участвующим в возобновлении мейоза в ооцитах, так как он вызывает снижение уровня цГМФ, концентрация которого отрицательно регулирует активность фосфодиэстераз, необходимых для снижения концентрации цАМФ внутри ооцита и возобновления событий мейоза [525, 527, 529, 530, 532–536]. Каскад ERK1/2, активируемый фактором ЭФРР-Ras, а также, вероятно, цАМФ и/или фосфокиназой С, является критически важным для нескольких стимулируемых ЛГ процессов, включая синтез и секрецию андрогенов [537, 538], а также процессов, сопровождающих овуляцию, например рост яйценосного бугорка, возобновление мейоза в ооцитах, овуляция и образование желтого тела [508, 530, 539, 540]. Далее было показано, что гены, транскрипция которых регулируется ЛГ, являются мишенями киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK1/2) [508, 530].

Исследования, выполненные на нескольких экспериментальных моделях, показали, что рецептор к ЛГ/ХГ активирует и другие белки семейства G, включая белок Gαq/11 [524, 541–543], который через рецептор к прогестерону влияет на овуляторные процессы, о чем свидетельствуют опыты на мышах, в гранулезных клетках которых вследствие делеции соответствующего гена

World peace!

отсутствовал белок Gαq/11 [544]. Несмотря на то что у этих дефицитных по Gαq/11 мышей сохранялась способность к возобновлению мейоза и после воздействия человеческого ХГ у них наблюдали рост яйценосного бугорка, они оказались неспособны к накоплению инозитфосфата и экспрессии рецепторов к прогестерону, а в результате проявлялось снижение фертильности, так как готовые к овуляции яйцеклетки оставались внутри созревшего фолликула или желтого тела [544]. Активированный под действием ЛГ/ХГ белок Gαq/11 и фосфолипаза С участвуют также в мобилизации ионов кальция из внутриклеточных депо; ионы кальция не участвуют в созревании яйцеклетки, но участвуют в лютеинизации [545].

Кроме того, рецептор к ЛГ/ХГ активирует PI3K и PKB/Akt независимо от системы циклического АМФ [525, 546]. Предполагают, что этот путь вовлечен в возобновление мейоза в ооцитах, хотя и факультативно, так как у мышей с отсутствием PTEN (делеция фосфатазы и гомолога тензина в хромосоме 10, которые являются отрицательными регуляторами действия PI3K) или PDK (фосфоинозитолзависимая киназа, которая фосфорилирует белок PKB/Akt) не наблюдают нарушений в течении мейоза или в разрыве зародышевого пузырька [547–549]. Рецептор к ЛГ/ХГ также активирует у млекопитающих мишень рапамицинового комплекса 1 *(mTORC1);* сигнальный путь этой активации, осуществляемый каскадом цАМФ/PI3K/Akt, отвечает за регуляцию клеточной пролиферации и экспрессии нескольких ключевых ферментов, участвующих в биосинтезе андрогенов, включая фермент, расщепляющий боковую цепь P450 (P450scc), 3β-гидроксистероиддегидрогеназу типа 1, и 17α-гидроксилазу/17,20-лиазу (P450c17), но не влияет на экспрессию стероидогенного острого регуляторного белка (StAR) в текальных интерстициальных клетках [550, 551].

В целом ряд исследований, проведенных на животных моделях, а также с участием людей, указывает на то, что для согласованной регуляции различных клеточных процессов, участвующих в стероидогенезе, росте и созревании фолликулов, дифференцировке клеток и овуляции необходимо сочетанное действие нескольких регулируемых гонадотропными гормонами сигнальных путей. Эти сигнальные каскады активируются в отчетливой временной последовательности в зависимости от дифференцированной экспрессии гонадотропиновых рецепторов в течение разных стадий яичникового цикла. Так, гранулезные клетки из мелких антральных фолликулов экспрессируют рецепторы к ФСГ в нарастающем количестве по мере созревания фолликула. Экспрессия рецепторов к ЛГ/ХГ вначале ограничивается текальными интерстициальными клетками; индуцируется она также в антральных фолликулах, и эта экспрессия растет на фоне роста фолликула в ответ на действие ФСГ, стимулируемую ФСГ продукцию эстрогенов и других паракринных факторов. На самом деле оба гонадотропиновых рецептора экспрессируются одновременно в гранулезных клетках в зрелых, находящихся в предовуляторном состоянии фолликулах, в которых активация рецепторов к ЛГ/ХГ соответствующим лигандом в конце концов подавляет эффекты ФСГ на стероидогенез и рост фолликула, способствуя ходу процесса овуляции. После овуляции и дифференцировки гранулезных клеток в лютеальные клетки экспрессия рецепторов к ЛГ/ХГ регулирует продукцию прогестерона и эстрадиола лютеальными клетками желтого тела до тех пор, пока не происходит инволюция желтого тела [508, 552, 553].

Селективный агонизм

В настоящее время общепринято, что предпочтительная активация тех или иных сигнальных путей, опосредуемая рецепторами, связанными с G-белками, может происходить за счет селективной сигнализации в результате различий в стабильной конформации рецепторов [326, 554] в результате взаимодействий с определенными индивидуальными лигандами и мутаций самих рецепторов [554–557]. В случае рецептора к ФСГ функциональная избирательность или селективный агонизм в отношении опосредуемых Gi-системами передач сигналов был подтвержден для некоторых природных гликозилированных вариантов человеческого ФСГ [558, 559] и для рекомбинантных форм ФСГ, экспрессируемых в клетках насекомых [560], а также для некоторых аллостерических соединений с ФСГ, обладающих агонистическими или антагонистическими свойствами [561, 562]. Селективность в отношении опосредуемой β-аррестинами сигнализации в системах ERK1/2 и MAPK также наблюдали после инкубации рецепторов к ФСГ с модифицированным агонистом (усеченный лошадиный LHβ [Δ121–149], соединенный с дегликозилированным аспарагином в положении 56 лошадиным LHβ) [563]. Эта молекула особенно интересна, потому что, предпочтительно, активируя β-аррестин-ERK1/2 модуль фосфорилирования, она одновременно ведет себя как антагонист cAMP-PKA сигнального пути, если эти системы взяты в эквимолярных концентрациях [563, 564]. На уровне рецептора селективный агонизм был подтвержден для случая, когда экспрессия рецептора к человеческому ФСГ на плазматической мембране значительно нарушена в результате нарушающей функцию мутации (замещение аланина в положении 189 на валин; эта мутация обсуждается ниже [565]; см. рис. 2.5). В этом случае β-аррестин, рекрутированный к связанному с агонистом рецептору, индуцировал нормальную сборку модуля MAPK, в то время как зависимый от G-белка сигнальный путь оставался поврежденным [566]. Интересна также миссенс-мутация с заменой метионина в 512-м положении на изолейцин в молекуле рецептора к человеческому ФСГ, которая приводит к нарушению ответа на ФСГ — снижению накопления цАМФ и нарушению активации PI3K, но не затрагивает фосфорилирование на пути ERK1/2 [567]. Условная передача сигнала (т.е. селективная передача, зависящая от клеточного контекста) была недавно обнаружена в опытах с рецепторами к ЛГ/ХГ для двух негативных аллостерических модуляторов рецептора к ФСГ [562] (обсуждается ниже), в условиях которых эти два модулятора по-разному ингибировали стимулированный

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

человеческим ХГ стероидогенез; опыты проводили на опухолевых клетках Лейдига из линии mLTC1 и на нормальных клетках Лейдига крыс [332].

Несмотря на то что физиологическая роль избирательной сигнализации, опосредуемой гонадотропиновыми рецепторами, пока отчетливо не определена, этот феномен открывает возможности для создания лекарств, которые могут положительно или отрицательно регулировать активность селективных сигнальных путей в клетках фолликулов, что может оказаться полезным в клинической медицины — для лечения заболеваний, зависимых от эстрогенов и/или андрогенов, бесплодия, а также для создания новых средств контрацепции.

Мутации и полиморфизмы генов, кодирующих гонадотропиновые рецепторы

- Были обнаружены природные спонтанные мутации генов гонадотропиновых рецепторов.
- Некоторые природные спонтанные мутации вызывают заболевания.
- Некоторые полиморфизмы, хотя и не вызывают заболеваний, могут исказить результаты терапии гонадотропинами.

Природные спонтанные мутации

Был обнаружен ряд природных спонтанных мутаций в генах *LHCGR* и *FSHR*, являющихся причиной заболеваний репродуктивной системы человека. Эти мутации показаны на рис. 2.5, 2.6 и 2.11 и были подробно рассмотрены выше [126, 271, 316, 568–572]. Мутации гонадотропиновых рецепторов могут приводить к утрате функции или к приобретению иных функций рецепторного белка в зависимости от локализации, природы замененных аминокислотных остатков и от того, как именно мутация изменяет конформацию и функцию рецептора.

Мутации с утратой функции в генах гонадотропиновых рецепторов могут приводить к заболеваниям, когда поражены обе аллели у гомозиготных индивидов, или при сложной гетерозиготности по мутациям, затрагивающим *FSHR* или *LHCGR*. Были описаны несколько спонтанных природных инактивирующих мутаций, рассеянных по полипептидным последовательностям молекул гонадотропиновых рецепторов. У индивидов с генотипом 46,XY мутации с потерей функции, затрагивающие *LHCGR*, приводят к развитию различных фенотипов — от тяжелого нарушения половой дифференцировки (гипоплазия клеток Лейдига 1-го типа) из-за влияния мутации на ответ фетальных клеток Лейдига на стимуляцию хорионическим гонадотропином, являющуюся определяющей для развития мужского фенотипа при половой дифференцировке, до крипторхизма и микропении (гипоплазия клеток Лейдига 2-го типа). Несмотря на то что у женщин с инактивирующими мутациями в гене *LHCGR* пубертатный период протекает без патологии, у них часто встречаются первичная аменорея и бесплодие. В то же время инактивирующие мутации с потерей функции, затрагивающие рецептор к человеческому ФСГ, у мужчин приводят к ухудшению сперматогенеза при нормальной продукции тестостерона, что, вероятно, способствует сохранению фертильности [573]. У женщин с инактивирующими мутациями рецептора к человеческому ФСГ возникает совершенно иная ситуация; происходят разнообразные нарушения фенотипа — от отсутствия полового созревания и первичной аменореи с прекращением созревания фолликулов на стадии между примордиальным и преатральным фолликулом и полной резистентности к действию ФСГ до вторичной аменореи и преждевременной яичниковой недостаточности [565, 574, 575]. В любом случае число резидуальных, функционирующих рецепторов, экспрессируемых на плазматической мембране, коррелирует с тяжестью клинических фенотипических проявлений, выявляемых у больных с инактивирующими мутациями этих рецепторов [568–570], что является важным детерминантом ответа на экзогенные гонадотропины и другие потенциально полезные лекарства, например аллостерические модуляторы рецепторной активности (обсуждаются ниже).

В своем большинстве инактивирующие мутации гонадотропиновых рецепторов являются зародышевыми миссенс-мутациями, в результате которых происходят замещения единичных аминокислотных остатков в рецепторном белке (см. рис. 2.5, 2.6). Кроме того, были обнаружены мутации, вызывающие делеции аминокислот или их вставки, или преждевременное укорочение рецептора. Благодаря рассеянному положению мутаций вдоль полипептидной цепи рецептора, мутации могут поражать домены, участвующие в связывании лиганда, в активации рецептора или в сопряжении с эффекторами. Часто мутации ведут к нарушению свертывания и транспорта дефектных белков, которые в результате не попадают из эндоплазматического ретикулума в плазматическую мембрану. Эти функциональные дефекты не исключают друг друга, так как одна мутация может привести как к нарушению внутриклеточного транспорта, так и к любой другой функции. Так происходит, например, при мутации рецептора к ЛГ/ХГ, приводящей к делеции лейцина в положении 608 и/или валина в положении 609, в результате чего возникает нарушение свертывания. И хотя этот мутант в небольшом количестве экспрессируется на клеточной мембране и способен связывать гормон, он тем не менее не способен активировать Gs-белок после реакции с агонистом [576]. То же самое, как представляется, происходит при замене изолейцина на лизин в положении 625 в рецепторе к человеческому ЛГ/ХГ, которая приводит к частичной гипоплазии клеток Лейдига. Исследования *in vitro* показывают, что кроме низкой экспрессии на плазматической мембране эта мутация сочетается также и с дефицитом активации эффекторов [577, 578]. По этой причине в дополнение к неправильному свертыванию и задержке белка внутри клетки мутация может также поражать саму функцию рецептора (т.е. передачу сигнала); по этой причине можно ожидать, что польза

World peace!

от лечения фармакологическими шаперонами для коррекции свертывания и транспорта может оказаться весьма ограниченной (этот вопрос обсуждается ниже).

Из 34 описанных к настоящему времени мутаций рецептора к человеческому ЛГ/ХГ (см. рис. 2.6) по крайней мере 14 вызывают дефекты внутриклеточного транспорта, при которых общая доля нормально функционирующих рецепторов, экспрессируемых на плазматической мембране, уменьшается в различной степени [572]. Фенотип индивидов, носителей такого типа инактивирующих мутаций рецептора к ЛГ/ХГ, определяется, таким образом, плотностью резидуальных, не задержанных внутри клетки рецепторов, которые достигают плазматической мембраны и связывают агонист. Эти дефектные в отношении транспорта рецепторы несут мутации либо в своем внеклеточном домене: валин-44-фенилаланин, фенилаланин-194-валин, цистеин-343-серин, либо несут вставки в рамку считывания: между глицином-18 и лейцином-19 вставка из 11 аминокислотных остатков, между глицином-18 и лейцином-19 вставка из 9 аминокислотных остатков — непосредственно выше предсказанного расщепления сигнального пептида, а также замена лейцина пролином в положении 10 [572, 577–584]; в трансмембранных доменах от 5 по 7 (замена цистеина аргинином в положении 543, замена аланина пролином в положении 593, делеция между лейцином в положении 608 и валином в положении 609, замена серина тирозином в положении 616 и изолейцина лизином в положении 625 [576–578, 581, 582, 585–587]) или в С-хвосте (делеция глицина в положении 1950) [588].

Некоторые из этих мутаций рецептора к ЛГ/ХГ интересны с точки зрения отношения структуры и функции. Мутация с заменой фенилаланина на валин в положении 194, вызывающая тяжелое нарушение свертывания белка, находится в высококонсервативном мотиве гонадотропинового рецептора (193AFNGT197) во внеклеточном домене рецептора к человеческому ЛГ/ХГ; этот мотив в свою очередь содержит NGT, где происходит гликозилирование. Данная мутация сильно нарушает транспорт рецептора-мутанта к плазматической мембране, но не снижает его аффинность к агонисту [580]. В случае инактивирующих мутаций рецептора к ЛГ/ХГ с заменой аланина на пролин в положении 593 и серина на тирозин в положении 616, которые приводят к тяжелой или умеренной форме гипоплазии клеток Лейдига соответственно, оба мутанта с нормальной аффинностью связывают лиганд, но ответ на агонист отсутствует или сильно ослаблен из-за неправильного свертывания и внутриклеточной задержки большей части синтезированного рецептора [429, 581]. Далее было показано, что сами эти мутанты имели различную конформацию и по-разному свертывались в процессе созревания внутри эндоплазматического ретикулума [429]. Интересно, что Newton и его сотрудники [589] обнаружили, что проникающая внутрь клетки, мелкая аллостерическая молекула-агонист (Org 42599), частично восстанавливает правильное свертывание, экспрессию на плазматической мембране и функцию этих двух мутантов, ведя себя как фармакологические шапероны [415]. Интересна также мутация, проявляющаяся делецией глицина в положении 1850 (в экзоне 11); это мутация со сдвигом рамки считывания, которая приводит к замещению последних 83 аминокислотных остатков рецептора последовательностью из 21 аминокислотного остатка, в котором на NH_2-конце С-хвоста отсутствует отрезок $F(X)_6LL$, регулирующий внутриклеточный транспорт рецептора (об этом было сказано выше). Этот мутант является не неправильно свернутым белком, а, скорее, лишенным аминокислотной последовательности, критически важной для внутриклеточного транспорта рецептора. Функцию такого мутанта не удается восстановить фармакологическими шаперонами [588].

Изучение молекулярной патофизиологии других мутаций позволило получить важную информацию о соотношении структуры и функции для рецептора к ЛГ/ХГ. Эта информация включает мутации в экзоне 6А гена *LHCGR* (замена аденина на цитозин в положении 557 и гуанина на цитозин в положении 558, а также мутация кодона с заменой аденина на цитозин в положении 580, что приводит к замене лизина на глутаминовую кислоту в положении 194; последние две мутации в сложном гетерозиготном состоянии приводят к замене треонина на изолейцин в положении 461 и изолейцина на треонин в положении 415 соответственно), что в свою очередь способствует развитию гипоплазии клеток Лейдига типа 1 и 2 вследствие разрушения аберрантной бессмысленной мРНК, транскриптов внутренней области экзона 6А и приводит к повышению доли транскриптов LHCGR, на которых транслируются функционально дефектные рецепторы к ЛГ/ХГ или транслируются продукты аномальной транскрипции, подавляющие функцию нормальных рецепторов по принципу доминирующего негативного эффекта [400, 401]. Особого упоминания заслуживает также фенотип, обусловленный делецией экзона 10. Эта мутация была впервые обнаружена у индивида с генотипом 46,XY, у которого не наступил пубертат, несмотря на правильную половую дифференцировку [590]. При экспрессии на гетерологичной клеточной линии, конструкт, транслированный на *LHCGR*, лишенном экзона 10 (аминокислотные остатки с 290-го по 316-й в шарнирной области внеклеточного домена; см. рис. 2.6), правильно транспортировался к клеточной поверхности, с высокой аффинностью связывал ЛГ и ХГ, но чувствительность его к ЛГ (но не к ХГ) была снижена почти в 40 раз [591]. Таким образом, аминокислотные остатки, кодируемые экзоном 10 гена *LHCGR*, участвуют в активации рецептора ЛГ, но не ХГ. В этой связи стоит отметить, что рецептор к ХГ обезьяны-мармозетки являет собой интересную эволюционную параллель с мутантным вариантом *LHCGR* с отсутствием экзона 10. Так как гипофиз мармозетки не экспрессирует LHβ, а экзон 10 гена *LHCGR* обезьяны отщепляется от зрелой мРНК, этот усеченный рецептор связывает только хорионический гонадотропин и отвечает только на его воздействие [593].

Мутации в *LHCGR*, в результате которых добавляются функции, называются конститутивно активными мутациями (КАМ; CAMs; см. рис. 2.6, 2.11, *А* и *табл. 2.1*). Многочисленные КАМ рецептора к человеческому

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 2.1. Конститутивно активные природные мутации *LHCGR* и *FSHR* и соответствующие им мутации в гомологичных положениях TSHR

Локализация	*LHCGR* (рецептор к ЛГ и ХГ)	*TSHR* (рецептор к ТТГ)	*FSHR* (рецептор к ФСГ)
TMD1	Leu368$^{(1.41)}$Pro*	—	—
	Ala373$^{(1.46)}$Val*	Ala428Val	—
TMD2	Met398$^{(2.43)}$Thr*	Met453Thr	—
ECL2			Asn431Ile
TMD3	Leu457$^{(3.43)}$Arg*	Leu512Arg/Gln	—
			Thr449$^{(3.32)}$/Ile/Ala*
TMD5	Ile542$^{(5.54)}$Leu*	Val597Phe/Leu	Ile545Thr
TMD6	Asp564$^{(6.30)}$Gly*	Asp619Gly	Asp567Gly/Asn
	Ala568$^{(6.34)}$Val*	Ala623Ile/Ser/Val Met626Ile	—
	Met571$^{(6.37)}$Ile*		
	Ala572$^{(6.38)}$Val*	Ala627Val	—
	Ile575$^{(6.41)}$Leu*	Ile630Leu/Met	—
	Thr577$^{(6.43)}$Ile	Thr632Ala/Ile	—
	Asp578$^{(6.44)}$Gly/Tyr/Glu/His*	Asp633Ala/Glu/His/Tyr	—
			—
	Cys581$^{(6.47)}$Arg*	Cys636Trp	—
TMD7	Cys617$^{(7.47)}$Tyr*	Cys672Thr	—

*Числа в скобках представляют нумерацию аминокислот согласно номенклатуре Ballesteros и Weinstein [327].
TMD — трансмембранный домен; ECL — внеклеточная петля. (С изменениями из: Ulloa-Aguirre A, Reiter E, Bousfield G, Dias JA, Huhtaniemi I: Constitutive activity in gonadotropin receptors. *Adv Pharmacol* 70: 37–80, 2014, с разрешения издательства Elsevier Inc.)

ЛГ/ХГ, описанные к настоящему времени, легко выявляются благодаря разительному фенотипу ограниченного только мужским полом изосексуального преждевременного полового созревания, независимого от гонадотропинов [125]. При этом редком заболевании, которое в старой литературе называли «семейным тестотоксикозом», чтобы подчеркнуть автономную природу гиперсекреции тестостерона, характерной для больных [125, 594, 595], главным биохимическим признаком у больных мальчиков является повышение уровня циркулирующего в крови тестостерона на фоне снижения концентрации ЛГ до уровня, не определяемого радиоиммунным методом [596, 597]. Признаки половой зрелости появляются в детстве, на 2–6-м году жизни, причем гистологическая картина яичек характеризуется выраженной гиперплазией клеток Лейдига [594, 595, 597]. Путь наследования аутосомно-доминантный, хотя встречаются и спорадические случаи заболевания [598]. Фенотипические проявления варьируют; при данном заболевании часто проявляется неполная пенетрантность, что подтверждается случаями заболевания, обусловленными заменой метионина на треонин в положении 398, когда заболевание проявляется только у некоторых мужчин — носителей мутации — у них наступает раннее половое созревание [599]. Это позволяет предполагать, что на экспрессию клинически значимого фенотипа могут влиять другие факторы, например воздействие модифицирующего гена, который тормозит активирующий эффект от замены аминокислот. Остается загадкой отсутствие патологического фенотипа у женщин с конститутивно активными мутациями в гене рецептора к ЛГ/ХГ. Недавно было опубликовано сообщение о животных моделях, носителях КАМ в рецепторе к ЛГ/ХГ; мутация у самок крыс проявлялась заменой аспарагина на глицин в положении 582 (у людей такая замена соответствует замене аспарагина на глицин в положении 578). У таких самок происходит преждевременное половое созревание, наблюдаются бесплодие, нарушение цикличности течек, развиваются опухоли гранулезной ткани [600]. Эти контрасты в фенотипических признаках (т.е. нормальный фенотип у женщин и тяжело нарушенный фенотип у самок мышей) могут быть связаны с действием нескольких факторов, включая видовую разницу в регуляции экспрессии и функции рецептора к ЛГ/ХГ, а также тот факт, что у женщин базальная активность рецептора в отсутствие лиганда весьма скромна, в то время как у мышей она намного выше (трех-пятикратное повышение базального количества цАМФ при мутации по сравнению с диким типом, а у мышей такое повышение может происходить в 23 раза) [601].

К настоящему времени были описаны 14 спонтанных природных мутаций рецептора к ЛГ и ХГ, приводящих к усилению функции [316]. В противоположность рассеянным вдоль белковой цепи природным мутациям, приводящим к утрате функций рецептора к ЛГ и ХГ, все обнаруженные к настоящему времени конститутивно активные мутации локализованы в экзоне 11, который кодирует карбоксильный конец шарнирной области внеклеточного домена, а также 7-й трансмембранный домен и внутриклеточные участки рецептора (см. рис. 2.6, 2.11, А) [316, 571]. Точнее сказать, что конститутивно активные мутации рецептора к ЛГ и ХГ происходят вследствие замены аминокислот в спиральном домене рецепторного белка, в частности в α-спиральной области, образующей трансмембранные домены или места соединения спиралей с внутриклеточными петлями (например, мутация с заменой аспарагина на глицин в положении 564; см. рис. 2.6, 2.11, А, а также табл. 2.1). Первая идентифицированная конститутивно активная мутация была расположена в положении 578 (замена аспарагина на глицин) в TMD6 [602, 603], и с тех пор в этой спирали были обнаружены места еще семи конститутивно активных мутаций [596, 597, 602–608]. Эта шестая спираль, особенно аспарагин в положении 578, является горячей зоной природных КАМ рецептора к ЛГ и ХГ. Остальные КАМ рецептора к ЛГ и ХГ локализованы в других трансмембранных доменах, за исключением TMD4 [596, 599, 604, 607, 610].

Для КАМ рецептора к ЛГ и ХГ характерны несколько основных черт. Во-первых, это расположение мутаций в области высококонсервативных аминокислотных остатков. Действительно, КАМ рецептора к ТТГ были обнаружены среди тех же консервативных аминокислотных остатков у больных с автономной аденомой щитовидной железы (в случае соматических мутаций) и с наследственным/спорадическим неаутоиммунным гипертиреозом (зародышевые мутации; см. табл. 2.1) [611], что позволяет предполагать, что у этих рецепторов одинаковы механизмы активации. Так же как в случае КАМ рецептора к ЛГ и ХГ, TMD6 является горячей зоной спонтанных природных мутаций [611]. Напротив, только две из четырех обнаруженных к настоящему времени КАМ рецептора к ФСГ (замена

World peace!

изолейцина на треонин в положении 545 в трансмембранном домене 3 и делеция аспарагина в положении 567 на цитоплазматической стороне TMD6) занимают те же положения, что и конститутивно активные мутации рецептора к ЛГ и ХГ и рецептора к ТТГ [612–614]. Во-вторых, при экспрессии на гетерологичных клетках рецепторов к ЛГ и ХГ конститутивно активные мутации проявляют разные уровни конститутивной (т.е. независимой от действия гормонов) активности, и добавление ЛГ или ХГ к клеткам, экспрессирующим эти мутанты, может в некоторых, но далеко не во всех, случаях привести к дополнительной активации [571], что, вероятно, является отражением стабилизации рецептора в промежуточных состояниях активации, а также сильной, опосредуемой циклическим АМФ стимуляцией фосфодиэстеразной активности в основном состоянии [610, 615]. С другой стороны, было показано, что различные конститутивно активные мутации обладают способностью стимулировать множество G-белков и вторых мессенджеров в основном состоянии. Например, это имеет место при конститутивно активных мутациях с заменой лейцина на аргинин в положении 457 и аспарагина на тирозин в положении 578, когда происходит активация белков Gs, Gi/o и Gq/11, а также стимуляция цАМФ, инозитфосфатов и повышается продукция прогестерона, так же как фосфорилирование ERK1/2 в клетках мышиной опухоли из клеток Лейдига MA-10 [616–618]. Далее ни одна из этих мутаций не приводит к предпочтительной или селективной активации любого из этих G-белков в основных условиях или на фоне стимуляции агонистом, что позволяет утверждать, что конформация активного рецептора, обусловленная данной конкретной мутацией, не ведет к селективной сигнализации со стороны мутантного рецептора, по крайней мере в клеточном контексте данной опухолевой клеточной линии [616]. В-третьих, мутация с заменой аспарагина на гистидин в положении 578 была обнаружена только у мальчиков с гонадотропиннезависимым преждевременным половым созреванием, страдающих одновременно аденомами из клеток Лейдига [619–621]. Эта миссенс-мутация заставляет клетки Лейдига претерпевать неопластическую трансформацию, и в противоположность всем другим конститутивно активным мутациям рецептора к ЛГ и ХГ, которые являются мутациями зародышевых клеток, замена аспарагина на гистидин в положении 578 является мутацией соматической. Представляется, что онкогенные эффекты конститутивно активной мутации с заменой аспарагина на гистидин в положении 578 являются особенным признаком человеческих клеток Лейдига, и что эти митогенные эффекты, вероятно, опосредуются механизмами, не связанными с активностью G-белков.

Природные спонтанные мутации в гене *FSHR* встречаются реже, но классифицировать их можно таким же способом (см. рис. 2.5). Действительно, к настоящему времени было описано лишь 17 инактивирующих мутаций в рецепторе к человеческому ФСГ [271, 316, 569, 570]. Так же как в случаях инактивирующих мутаций в рецепторе к ЛГ и ХГ, в целом наблюдают тесную положительную корреляцию между резидуальной активностью мутантных рецепторов к человеческому ФСГ и тяжестью клинических (фенотипических) проявлений у носителей мутации (мутаций) [125, 575]. Исключением является мутация с заменой фенилаланина на серин в положении 591, для которой не описано никаких клинических проявлений, касающихся репродуктивной сферы; эта конкретная мутация, приводящая к тяжелому нарушению связывания агониста и внутриклеточной передачи сигнала, сочетается с развитием опухолей полового тяжа [622]. Наиболее тяжелы клинически явные репродуктивные расстройства у гомозиготных женщин, носительниц таких инактивирующих мутаций, как замена аланина на валин в положении 189, замена аланина на треонин в положении 419 и замена пролина на изолейцин в положении 519, которые проявляются гипергонадотропным гипогонадизмом, остановкой созревания фолликулов на первичной стадии и полным отсутствием ответа на стимуляцию ФСГ [575, 623]. Менее тяжелые фенотипические проявления наблюдают у женщин гомозиготных или сложно гетерозиготных по другим мутациям; расстройства в таких случаях ограничиваются вторичной аменореей, резистентностью к гонадотропным гормонам и развитием фолликула до стадии граафова пузырька [125, 574]. Фенотипические проявления у мужчин — носителей мутаций не столь очевидны, так как ухудшается состояние спермы, но сохраняется фертильность [573]. Функциональные свойства многих таких мутаций рецептора к человеческому ФСГ изучали по экспрессии мутантов на линиях гетерологичных клеток. Замена аланина на треонин в положении 419 в трансмембранном домене 2 и аргинина на цистеин в положении 573 на цитоплазматической поверхности трансмембранного домена 6 нарушают передачу сигнала, но практически не оказывают влияния на связывание ФСГ или на транспорт рецептора к человеческому ФСГ к плазматической мембране [574, 624]. Функциональные дефекты, обусловленные заменой валина на глицин в положении 221 (в области внеклеточного домена) [625] и заменой аланина на валин в положении 575 (в области трансмембранного домена 6) [626] в полипептидной последовательности рецептора к ФСГ, в деталях не изучены, в то время как в случае замены пролина на аргинин в положении 348 рецептора к ФСГ (в шарнирной области рецептора) сильно нарушаются связывание с лигандом и стимулируемая агонистом внутриклеточная передача сигнала [627]. Пока неизвестно, препятствуют ли эти три мутации рецептора к ФСГ транспорту рецептора от эндоплазматического ретикулума к плазматической мембране.

Так же как в случае с рецептором к ЛГ и ХГ, многие мутации с утратой функции рецептора к ФСГ приводят к образованию белков с нарушенной способностью к транспорту к плазматической мембране, в связи с чем полностью прекращается связывание рецептора с гормоном, а следовательно, полностью отсутствует ответ на стимуляцию клеток агонистом [572]. Среди описанных к настоящему времени мутаций рецептора к ФСГ по крайней мере шесть приводят к образованию рецепторов с нарушенной способностью к внутриклеточному транспорту; молекулы такого рецептора

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

задерживаются во внутриклеточных структурах (при следующих мутациях: замена изолейцина на треонин в положении 160, замена аланина на валин в положении 189, замена аспарагина на изолейцин в положении 191, замена аспарагина на валин в положении 224 во внеклеточном домене [312, 574, 628], замена аспарагина на тирозин в положении 408 в трансмембранном домене 2 [629], замена пролина на треонин в положении 519 во внеклеточной петле 2 [623]), что было установлено в исследованиях *in vitro*. Спонтанная природная мутация с заменой аланина на валин в положении 189 вызывает тяжелый дефект в целенаправленном транспорте рецепторного белка к плазматической мембране [630], что подтверждает важность мотива 189AFNGT для внутриклеточного транспорта рецептора к ФСГ. Это место также является локусом мутаций с утратой функций рецептора к ЛГ и ХГ (см. выше) [580]. Валин в положении 189, так же как изолейцин в положении 191, может нарушать структурную целостность области, богатой повторами лейцина, которая является местом гликозилирования рецептора, и нарушение аминокислотной последовательности в этой области с большой вероятностью изменяет правильное образование области, богатой повторами лейцина, в частности ее α-спирального участка. Несмотря на то что, предположительно, отсутствие гликозилирования может нарушить свертывание и транспорт мутантного рецептора к плазматической мембране, еще только предстоит определить, гликозилируется ли эта мутантная форма рецептора у аспарагина в положении 191. Когда *in vitro* избыточно экспрессируется мутант с заменой аланина на валин в положении 189, лишь небольшая доля претерпевшего мутацию рецептора выявляется на плазматической мембране, но такой рецептор функционально сохранен [566, 630], хотя стимулированная ФСГ продукция цАМФ в резидуальном рецепторе, экспрессируемом на плазматической мембране, оказывается несколько выше, чем можно было ожидать, учитывая низкую экспрессию рецептора на клеточной мембране [579]. Напротив, большая часть молекул рецептора остается внутри клетки, что позволяет объяснить механизм инактивации [630]. Интересно, что сниженный уровень экспрессии мутантного рецептора (при замене аланина на валин в положении 189) на клеточной мембране ведет к преимущественному сопряжению с опосредованным β-аррестином сигнальным путем, подобно тому как это происходит, когда рецептор дикого типа экспрессируется на плазматической мембране с низкой плотностью, указывая на то, что избирательное сопряжение с тем или иным сигнальным путем обусловлено низким уровнем экспрессии на плазматической мембране, а не собственно самой мутацией [579]. Это наблюдение может помочь выяснить, почему мутации в β-субъединице ФСГ вызывают у мужчин более серьезные расстройства фертильности, чем мутация с заменой аланина на валин в положении 189 рецептора к ФСГ [139, 141, 573], которая позволяет сохранить частичную способность рецептора к внутриклеточной передаче сигнала.

Интересны и другие инактивирующие мутации рецептора к человеческому ФСГ. Мутация с заменой аспарагина на изолейцин в положении 191 была впервые выявлена в гетерозиготном состоянии у фенотипически здоровой женщины [628]. Несмотря на то что эта мутация, предположительно, нарушает гликозилирование в положении 191 рецептора (что обсуждалось выше), не было проведено ни одного исследования, посвященного изучению влияния этой мутации на связывающую способность и экспрессию на плазматической мембране мутантного рецептора. В этом отношении исследования *in vitro* оказались несколько противоречивыми в выводах относительно влияния мутации на внутриклеточное проведение сигнала после стимуляции агонистом [580, 628], но тем не менее эти исследования позволяют предполагать, что часть трансфицированного рецептора была все же транспортирована к плазматической мембране. Учитывая, что гликозилирования только в одном положении внеклеточного домена вполне достаточно для свертывания и транспорта рецептора к ФСГ к клеточной мембране [427], данные исследования позволяют также утверждать, что ограниченная экспрессия мутантного рецептора на плазматической мембране может быть следствием нарушения структурной цельности мотива AFNGT, а не отсутствия гликозилирования в данном конкретном месте. Как уже было сказано выше, локализация мутации и природа замены аминокислотного остатка являются надежным детерминантом функциональных признаков, которыми обладает мутантный рецептор к ФСГ. Например, мутация с заменой пролина на треонин в положении 519 в центре внеклеточной петли 2 приводит к полному исчезновению способности связывать агонист и запускать внутриклеточную передачу сигнала. У женщин, гомозиготных по этой мутации, наблюдают тяжелые клинические проявления: отсутствие пубертата, первичная аменорея и недоразвитие яичников [623]. Эффекты данной конкретной мутации контрастируют с эффектами, производимыми другими мутациями в спиральном отделе рецептора к ФСГ (замена аланина на треонин в положении 419, замена аргинина на цистеин в положении 573, замена лейцина на валин в положении 601) и приводящими лишь к частичной инактивации рецептора с минимальным нарушением способности к связыванию ФСГ [312, 574, 624]. Таким образом, представляется, что замена пролина в положении 519 вызывает серьезный конформационный дефект и приводит к задержке рецептора в эндоплазматическом ретикулуме [623]. Поскольку положение пролина в пептидной цепи фиксировано благодаря циклическому строению его молекулы, то наличие этого аминокислотного остатка определяет резкое сгибание в этом месте полипептидной цепи, которое теряется при замене на более пластичный и реактивный треонин; вполне возможно, что резкий изгиб белковой цепи играет важную роль не только в активности [311], но и во внутриклеточном транспорте.

В противоположность рецептору к ЛГ и ХГ, к настоящему времени обнаружена только одна «чисто» конститутивно активная мутация рецептора к человеческому ФСГ (замена аспарагина на глицин в положении 567 в области соединения внутриклеточной петли 3 с трансмембранным доменом 6), причем описана она

World peace!

была только у одного пациента мужского пола [631]. Эта КАМ рецептора к ФСГ была диагностирована у мужчины с нормальным сперматогенезом, у которого в крови не определялись гонадотропины после гипофизэктомии. Опыты на трансгенных мышах с заменой аспарагина на глицин в положении 567 в молекуле рецептора к ФСГ подтвердили, что на фоне дефицита гонадотропинов эта мутация ведет себя как истинная конститутивно активная мутация *in vivo* и может стимулировать ответ цАМФ в клетках Сертоли и осуществлять автономную ФСГ-подобную активность и при дефиците лиганда в крови [632–634]. Другие специфические мутации рецептора к ФСГ сочетаются со спонтанным или связанным с беременностью синдромом гиперстимуляции яичников [635–638] или с нарушением десенситизации и интернализации (см. рис. 2.5, 2.11, Б и табл. 2.1) [306]. В случаях синдрома гиперстимуляции яичников мутантные рецепторы к ФСГ проявляют низкий уровень конститутивной активации в экспериментах *in vitro*, но дело в том, что клинические проявления при синдроме гиперстимуляции яичников обусловлены утратой лигандной специфичности рецепторами-мутантами, которые начинают реагировать на высокие уровни ХГ и ТТГ (обсуждается ниже) [635–640].

Таким образом, природа фенотипических проявлений конститутивно активной мутации рецептора к ФСГ у женщин остается неясной, а чистый мужской фенотип был пока выявлен только у одного пациента мужского пола. Конститутивно активная мутация с заменой аспарагина на изолейцин в положении 431 рецептора к ФСГ была случайно обнаружена у здорового мужчины с нормальным сперматогенезом, сниженным содержанием ФСГ в крови и нормальными или повышенными показателями активности ФСГ [306]. Особенно интересно было то, что мутация оказалась локализованной во внеклеточной петле 1, а низкий уровень конститутивной активности (вероятно, вследствие снижения экспрессии на плазматической мембране) сочетался с нарушением десенситизации и интернализации, стимулированной агонистом. Дальнейшие исследования этой мутации показали, что задержка десенситизации и интернализации мутанта возникала вследствие неспособности должным образом рекрутировать эндогенный β-аррестин 1 [306].

Конститутивно активные мутации рецептора к ФСГ, приводящие к развитию синдрома гиперстимуляции яичников (замена аспарагиновой кислоты на аспарагин в положении 567; замена треонина на аланин в положении 449 в трансмембранном домене 3 и замена изолейцина на треонин в положении 545 в трансмембранном домене 5), представляются особенно интересными. Эти мутации приводят к таким конформационным изменениям структуры рецептора, что, помимо скромной конститутивной активности, ослабление специфичности связывания рецептора с лигандом позволяет пораженному рецептору активироваться после связывания с ХЧГ [635–638] и ТТГ [635–637] при их высокой концентрации в крови. Как уже было сказано выше, в отсутствие связывания с лигандом внеклеточный домен рецептора к ФСГ оказывает, предположительно, ингибирующее влияние на трансмембранный домен, удерживая рецептор в неактивном состоянии. После связывания с агонистом или если происходит мутация с заменой серина в положении 273 (в шарнирной области) [641], внеклеточные области трансмембранных доменов освобождаются от репрессии, что позволяет трансмембранным доменам перейти в активную конформацию [10]. Патогенез синдрома гиперстимуляции яичников, обусловленного этими конститутивно активными мутациями, объясняют неселективным низкоаффинным взаимодействием ХГ или ТТГ с внеклеточным доменом мутантного рецептора к ФСГ в условиях частичного «открытия» спиральной области рецептора, что и приводит к избыточной стимуляции фолликулов [635]. Способность рецептора с конститутивно активной мутацией с заменой аспарагиновой кислоты на аспарагин в положении 567 к активации ХГ и ТТГ подтверждена также в опытах на животных моделях [633].

Редкость природных конститутивно активных мутаций рецептора к ФСГ, вероятно, обусловлена несколькими причинами, включая:

1) относительную стабильность трансмембранных доменов в рецепторе к ФСГ в неактивном состоянии в сравнении с рецептором к ЛГ и ХГ [642] (действительно, базальная продукция цАМФ при конститутивно активных мутациях рецептора к ФСГ весьма скромна, а экспозиция к субмаксимальным дозам человеческого ФСГ приводит к надежному повышению внутриклеточной концентрации цАМФ [306, 631, 635–637]);
2) повышенная в сравнении с рецептором к ЛГ и ХГ рефрактерность рецептора к ФСГ в отношении конститутивной активности, обусловленной мутациями [643];
3) отсутствие четко очерченных фенотипических проявлений как у мужчин, так и у женщин, что затрудняет выявление и идентификацию спонтанно возникающих природных конститутивно активных мутаций рецептора к ФСГ;
4) мутации в рецепторе к ФСГ, приводящие к конститутивной активности, могут обусловить избирательность активности с осуществлением продукции цАМФ, продукции инозитолтрифосфата или активации таких опосредуемых β-аррестином сигнальных путей, как МАРК-ERK, что усложняет идентификацию, если не проанализированы все возможности.

Полиморфизмы генов гонадотропиновых рецепторов

По меньшей мере 300 однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP) было выявлено в гене *LHCGR* и 2000 в гене *FSHR* (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?locusId=3973 и http://www.ncbi.nlm.nih.-gov/SNP/snp_ref.cgi?locusId=2492) [644–648]. Тем не менее лишь немногие из них имеют клиническое значение. Только три однонуклеотидных полиморфизма *LHCGR* обнаружены в экзонах. Вставка или делеция 6 кодонов в рамке считывания между

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

18-м и 19-м кодонами экзона 1 (18insLQ) приводит к экспрессии двух вариантов рецептора к ЛГ и ХГ, которые отличаются присутствием или отсутствием пары лейцин-глутамин вблизи NH_2-конца зрелого рецептора; у гомозиготных индивидов этот вариант сочетается с ранним заболеванием раком молочной железы и коротким сроком выживаемости [649–651]. Этот вариант рецептора преобладает у представителей белой расы [644] и при экспрессии *in vitro* характеризуется большей экспрессией рецептора в плазматической мембране по сравнению с вариантом без LQ-LHCGR [650]. Два дополнительных, часто встречающихся однонуклеотидных полиморфизма в экзоне 10 гена *LHCGR* кодируют либо аспарагин, либо серин в кодонах 291 и 312 в шарнирной области внеклеточного домена. Так как преобладание варианта 312 аспарагин/серин наблюдают у мужчин, страдающих бесплодием, его присутствие связывают с нарушением сперматогенеза [652]. Присутствие аспарагина или серина в любом из этих положений не меняет экспрессию рецептора на плазматической мембране [653], что интересно, учитывая, что кодон 291 кодирует сайт гликозилирования, если в этом положении находится аспарагин.

Только пять однонуклеотидных полиморфизмов гена *FSHR* находятся в экзонах. Все они локализованы в экзоне 10, но только четыре вызывают изменения в кодируемых ими последовательностях аминокислотных остатков (замена аланина на треонин в положении 307, замена аргинина на серин в положении 524, замена аланина на треонин в положении 665 и замена серина на аспарагин в положении 680). Наиболее часто встречающимися и лучше других изученными являются замены аланина на треонин в положении 307 и серина на аспарагин в положении 680 (см. рис. 2.5), которые экспрессируются в высшей степени неравновесно, и самые частые аллельные варианты Thr307/Asn680 и Ala307/Ser680 почти равномерно распределены среди лиц европеоидной расы [646, 647], но их частота намного ниже среди женщин латиноамериканского происхождения [654]. Полиморфизмы Ala307Thr и Ser680Asn сочетаются со сниженным ответом на экзогенный ФСГ, когда его вводят с целью лечебной гиперстимуляции яичников, поэтому эта процедура обладает предсказательной ценностью в отношении определения оптимальной дозы ФСГ для контролируемой гиперстимуляции яичников (женщинам, носительницам варианта Ala307/Ser680, требуются более высокие дозы ФСГ [569, 647]). Вариант Ser680 также сочетается с более низким объемом яичек среди представителей североевропейской популяции [655]. Исследования *in vitro* показали, что вариант Ser680 сочетается с нарушением кинетики трансдукции сигнала, усилением рекрутирования β-аррестина и интернализации, а также с ослаблением фосфорилирования белка CREB, транскрипции генов, зависимой от CREB, и с активацией ядерной фосфокиназы А [656]. Полиморфизм A-29G>A в центре промоторной области гена *FSHR* сочетается со снижением транскрипционной активности в рецепторном гене у женщин с генотипом -29A/A, а также с первичной или вторичной аменореей и сниженным ответом на введение экзогенного ФСГ из-за его влияния на экспрессию рецептора к ФСГ [569]. Частота минорной аллели варьирует от 50 до 70% в Восточной Азии и Европе соответственно, но ниже среди женщин латиноамериканского происхождения [654].

Гомологичные рецепторы

Как было уже сказано выше, рецепторы к гонадотропинам характеризуются присутствием обширной области на NH_2-конце внеклеточного домена, содержащего несколько повторов, богатых лейцином; эта область служит сайтом связывания лиганда. В семейство гонадотропиновых рецепторов теперь включают семейство рецепторов, содержащих богатые лейцином повторы и сопряженных с G-белками (LGR-семейство). Это семейство было расширено включением в него нескольких LGR, сгруппированных в типы A, B и C. К типу A относят рецепторы к гонадотропинам; к типу B относят LGR с 4 по 6, лигандами которых являются R-спондины; к типу C относят LGR7 и 8, специфическими лигандами которых являются родственные инсулину пептиды H2 релаксин и инсулиноподобный пептид 3 (INSL3) [277]. LGR-белки участвуют в различных физиологических процессах, включая размножение, метаболизм костной ткани, функции сердца и почек, клеточный рост и дифференцировка стволовых клеток [659–664].

Низкомолекулярные агонисты и антагонисты гонадотропиновых рецепторов

- Для фармакологических вмешательств используют средства, вызывающие изменения в трансмембранных доменах рецепторов, сопряженных с G-белками.
- Разработка средств для лечения бесплодия может потребовать вмешательства в функции трансмембранных доменов гонадотропиновых рецепторов.
- Активные при приеме внутрь низкомолекулярные лекарства, нацеленные на гонадотропиновые рецепторы, смогут в будущем заменить лечение гонадотропинами и, напротив, нивелировать нежелательные эффекты мутаций гонадотропиновых рецепторов.

Несмотря на то что конкретные формы конформационных изменений в трансмембранном домене 7 (TMD7) после связывания гонадотропиновых рецепторов лигандами пока неизвестны, важность трансмембранного домена для активации рецептора подчеркивается тем фактом, что конститутивная активность запускается мутациями в этом домене, а также тем, что существует аналогия с другими хорошо известными рецепторами, сопряженными с G-белками, для которых механизм активации был документально охарактеризован [323, 325, 326, 328, 330, 665], несмотря на существенные различия в локализации связывающего лиганд кармана между рецепторами мелких лигандов и гонадотропиновыми рецепторами. Кроме того, открытие ряда низкомолекулярных соединений с молекулярной массой не более 900 (в сочетании с хорошей биодоступностью при приеме внутрь), которые взаимодействуют

vk.com/pedlib

с трансмембранными доменами гонадотропиновых рецепторов как позитивные или негативные аллостерические модуляторы, позволило понять важные аспекты механизма активации гонадотропиновых рецепторов. Интерес к этим соединениям подтверждается тем фактом, что к настоящему времени существуют около 170 известных низкомолекулярных веществ, мишенями которых являются гонадотропиновые рецепторы. Сайты связывания этих низкомолекулярных соединений не совпадают с сайтами связывания нативных гормонов, которые связываются с внеклеточным доменом рецептора.

Заветной целью клиницистов является замена белковых гонадотропных гормонов мелкими органическими молекулами с низкой молекулярной массой, способными стимулировать гонадотропиновые рецепторы или модулировать активность их агонистов при приеме внутрь. Снижение молекулярной гибкости, измеренной по количеству связей, допускающих вращение вокруг оси, по степени уменьшения площади полярной поверхности или по общему числу водородных связей (сумма доноров и акцепторов) — все это является важными предикторами высокой биодоступности при приеме внутрь независимо от молекулярного веса [666]. Несмотря на предсказание достаточной биодоступности и независимо от нее, повышение активности мелких молекул достигается изготовлением препаратов двухвалентных димерных аналогов; этот подход надежно работает в отношении мелких молекул, взаимодействующих с рецептором к ФСГ [667]. Этот факт, возможно, отражает уникальность рецептора к ФСГ, который представляет собой менее гибкую структуру, чем рецептор к ЛГ и ХГ, и в меньшей степени подвержен активирующим мутациям. Общее повышение активности может иметь место в результате укорочения времени связывания, а не в результате возможного повышения биодоступности.

Замена гонадотропных гормонов мелкими, эффективными при приеме внутрь молекулами потребует идентификации низкомолекулярных положительных аллостерических модуляторов рецепторов к ЛГ/ХГ и ФСГ, обладающих внутренней агонистической активностью. Более того, критически важно, чтобы они активировали сигнальные пути фосфокиназы А и фосфокиназы В с достаточной чувствительностью (в наномолярных концентрациях *in vitro*) и специфичностью (с минимальным перекрыванием с рецептором к ТТГ) [561, 668–673]. Первые низкомолекулярные агонисты рецептора к ФСГ не конкурировали за связывание с ФСГ. Следовательно, можно считать, что они взаимодействовали с трансмембранными доменами и стабилизировали активные компоненты рецептора. Агонисты рецептора к ФСГ могут оказаться полезными для индукции роста и созревания фолликула, стимуляции выхода яйцеклетки или для поддержания нормального течения менструального цикла. Недавно выполненные работы привели к созданию многообещающих агонистов рецептора к ФСГ [674–676] и агонистов рецептора к ЛГ/ХГ, которые могут оказаться полезными для лечения неопустившегося яичка или для индукции овуляции. Например, соединение Org 43553 [677], обладающее более коротким временем полувыведения в крови, чем ХЧГ, стимулирует синтез тестостерона в клетках Лейдига и оказалось способным индуцировать овуляцию у самок мышей и крыс после приема внутрь единственной дозы без сопутствующего развития синдрома гиперстимуляции яичников у этих модельных грызунов [678, 679]. Эффективны также димерные лиганды, созданные на основе исходного соединения Org 43553, которые действуют как аллостерические агонисты рецептора к ЛГ и ХГ [680]. В этом отношении аллостерические агонисты рецептора к ЛГ/ХГ можно применять для индукции синтеза и секреции андрогенов в текальных клетках, когда недостаточна естественная продукция в них андрогенов, а так как андроген является субстратом для продукции эстрогена под действием индуцированной ФСГ ароматазы, то чистый аналог ФСГ при недостаточности естественной секреции андрогена может оказаться неэффективным в попытке улучшить свойства ооцитов [680]. Другая цель заключается в идентификации и получении малых молекул, которые ингибируют действие гонадотропинов и которые можно использовать в качестве нестероидных контрацептивов (за счет блока овуляции или блока развития фолликула). Интересно, что заместительное замещение может превратить малые молекулы положительных аллостерических модуляторов агонистов рецептора к ФСГ в негативные аллостерические их модуляторы [668, 681]. Приняв это к сведению, можно утверждать, что ортостерические и аллостерические связывающие карманы трансмембранных доменов имеют большое пространственное сходство. Например, положительный аллостерический модулятор агониста рецептора к ФСГ тиазолидинон удалось модифицировать так, что он утратил агонистическую активность в отношении рецептора к ФСГ и приобрел способность блокировать индуцированную ФСГ активность цАМФ и ароматазы [668].

Первое сообщение о создании селективного непептидного антагониста рецептора к ФСГ было опубликовано 15 лет назад [682]. Это соединение, идентифицированное с помощью обширного скрининга, было достаточно слабым ингибитором (дозы измерялись в микромолях), вероятно, из-за того, что оно оказалось аллостерическим модулятором связывания, а не конкурентным ингибитором. Этот антагонист также подавлял индуцированную ФСГ активность цАМФ в клетках яичников китайского хомячка, экспрессирующих рецепторы к ФСГ, индуцированную ФСГ секрецию прогестерона клетками надпочечников, экспрессирующими рецепторы к ФСГ, индуцированную ФСГ секрецию эстрогенов гранулезными клетками яичников крыс. Несколько лет спустя было опубликовано сообщение о другом антагонисте рецептора к ФСГ [681]. В отличие от первого соединения, эта малая молекула (антагонист рецептора к ФСГ) не ингибировала связывание ФСГ с его рецептором. Однако она блокировала индуцированную ФСГ продукцию цАМФ при использовании человеческих рецепторов к ФСГ, введенных в клетки яичников китайских хомячков, но в линии гранулезных клеток крысы подавление цАМФ оказалось в 54 раза слабее. Это соединение оказалось эффективным также в угнетении роста фолликулов

World.page!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

и торможении овуляции в яичниках мышей в культуре *ex vivo*. Интересно, что эта малая молекула, антагонист рецептора к ФСГ, как было показано недавно, проявляет более высокую активность *in vitro*, если ее применять в виде двухвалентной малой молекулы [667]. Дальнейшие структурные модификации этих антагонистов в соответствии с законами медицинской химии могут привести к повышению эффективности этих молекул [683].

Недавно был выделен и идентифицирован негативный аллостерический модулятор рецептора к ФСГ (ADX61623) [562]. Эта малая молекула блокирует продукцию цАМФ и прогестерона в гранулезных клетках крысы, не блокируя при этом продукцию эстрадиола, демонстрируя тем самым, что рецептор к ФСГ проявляет избирательность в отношении сигнальных путей, о чем было сказано выше. Эта молекула проявляет слабые ингибирующие свойства в отношении рецептора к ЛГ, помимо подавляющей активности в отношении рецептора к ФСГ, но не проявляет активности в отношении рецептора к тиреотропному гормону. Данная молекула недостаточно эффективна в подавлении индуцируемого ФСГ развития фолликулов и продукции ооцитов, вероятно, вследствие того факта, что она не блокирует продукцию эстрадиола. Впоследствии был открыт еще один негативный аллостерический модулятор рецептора к ФСГ; этот модулятор блокирует индуцируемую ФСГ активность цАМФ, а также оба сигнальных стероидогенных пути, индуцируемых ФСГ (пути продукции прогестерона и эстрогена) [684]. Эта молекула (ADX68692) активна при приеме внутрь при конститутивно повышенной активности рецептора к ФСГ, а также является нестероидным контрацептивом, заветной мечтой многих женщин.

Стоит упомянуть известную дихотомию между рецептором к ФСГ и рецептором к ЛГ/ХГ. До сих пор отсутствуют сообщения о нахождении или синтезе малых молекул-антагонистов рецепторов к ЛГ и ХГ. Возможно, причина заключается в том, что гибкость полипептидной молекулы рецептора к ЛГ и ХГ допускает вовлечение G-белков и последующую активацию аденилатциклазы даже на фоне связывания в той же области малой молекулы. С другой стороны, рецептор к ФСГ, который является менее гибким и, следовательно, более устойчивым в отношении мутаций, которые могут стать причиной независимой активации лигандом, поддается действию большего числа малых ингибиторных молекул, чем рецептор к ЛГ/ХГ. Некоторые негативные аллостерические модуляторы рецептора к ФСГ проявляют перекрестную активность и в отношении рецептора к ЛГ, но не столь мощную [332].

Так же как в случае с другими сопряженными с G-белками рецепторами [415], малые, проникающие через клеточные мембраны молекулы в эксперименте использовались в качестве фармакологических шаперонов для восстановления функции неправильно свернутых гонадотропиновых рецепторов. Речь идет о соединении Org42599, которое восстанавливает функцию мутантного рецептора к ЛГ/ХГ с заменами серина на тирозин в положении 616 и аланина на пролин в положении 593 (эта мутация ведет к заболеванию гистиоцитозом из клеток Лангерганса) [589], а также о соединении Org41841, которое *in vitro* восстанавливает полностью утраченную функцию мутантного рецептора к ФСГ с заменой аланина на валин в положении 189 [685]. Эти аллостерические модуляторы, возможно, удастся использовать в клинической практике для лечения гистиоцитоза из клеток Лангерганса, в частности его умеренно выраженную форму с легкими клиническими проявлениями, а также для улучшения жизнеспособности спермы у мужчин, носителей мутантных, неправильно свернутых рецепторов к ФСГ.

Основная библиография

Ascoli M, Fanelli F, Segaloff DL: The lutropin/choriogonadotropin receptor. A 2002 perspective. *Endocr Rev* 23: 141–174, 2002.

Bruser A, Schulz A, Rothemund S, et al: The activation mechanism of glycoprotein hormone receptors with implications in the cause and therapy of endocrine diseases. *J Biol Chem* 291: 508–520, 2016.

Davis JS, Kumar TR, May JV, et al: Naturally occurring follicle-stimulating hormone glycosylation variants. *J Glycomics Lipidomics* 4: e117, 2014.

Fox KM, Dias JA, Van Roey P: Three-dimensional structure of human follicle-stimulating hormone. *Mol Endocrinol* 15: 378–389, 2001.

Jiang X, Dias JA, He X: Structural biology of glycoprotein hormones and their receptors: insights to signaling. *Mol Cell Endocrinol* 382: 424–451, 2014.

Hearn MTW, Gomme PT: Molecular architecture and biorecognition processes of the cystine knot protein superfamily: part I. The glycoprotein hormones. *J Mol Recognit* 13: 223–278, 2000.

Lapthorn AJ, Harris DC, Littlejohn A, et al: Crystal-structure of human chorionic-gonadotropin. *Nature* 369: 455–461, 1994.

Nagirnaja L, Rull K, Uuskula L, et al: Genomics and genetics of gonadotropin beta-subunit genes: unique FSHB and duplicated LHB/CGB loci. *Mol Cell Endocrinol* 329: 4–16, 2010.

Puett D, Wu CB, Narayan P: The tie that binds: design of biologically active single-chain human chorionic gonadotropins and a gonadotropin-receptor complex using protein engineering. *Biol Reprod* 58: 1337–1342, 1998.

Richards JS, Pangas SA: The ovary: basic biology and clinical implications. *J Clin Invest* 120: 963–972, 2010.

Ulloa-Aguirre A, Crepieux P, Poupon A, et al: Novel pathways in gonadotropin receptor signaling and biased agonism. *Rev Endocr Metab Disord* 12: 259–274, 2011.

Ulloa-Aguirre A, Reiter E, Bousfi eld G, et al: Constitutive activity in gonadotropin receptors. *Adv Pharmacol* 70: 37–80, 2014.

Ulloa-Aguirre A, Zariñán T: The Follitropin receptor: matching structure and function. *Mol Pharmacol* 90 (5): 596–608, 2016.

Ulloa-Aguirre A, Zarinan T, Dias JA, et al: Mutations in G protein-coupled receptors that impact receptor traffi cking and reproductive function. *Mol Cell Endocrinol* 382: 411–423, 2014.

Wu H, Lustbader JW, Liu Y, et al: Structure of human chorionic-gonadotropin at 2.6-Angstrom resolution from MAD analysis of the selenomethionyl protein. *Structure* 2: 545–558, 1994.

Полная библиография

См. полную библиографию на сайте ExpertConsult.com

ГЛАВА 3

Пролактин и его роль в репродукции человека

Николас А. Тритос
Анне Клибански

Пролактин представляет собой одноцепочечный полипептидный гормон с молекулярной массой 23 кДа, секретируемый лактотрофными клетками передней доли гипофиза [1]. Существует множество разнообразных данных, на основании которых можно утверждать, что пролактин играет исключительно важную роль в репродукции и лактации [2]. Кроме того, полученные в опытах на животных данные показывают, что пролактин играет важную роль в различных метаболических процессах [2]. Правда, эти функции пролактина не всегда однозначно выявляются у людей. В настоящей главе рассматриваются физиологические свойства пролактина, обсуждается его роль в патологических состояниях, включая гиперпролактинемию и дефицит пролактина, данные по эпидемиологии, патогенезу, клинике и лечению гипофизарных аденом, секретирующих пролактин (пролактином), а также влияние пролактина на оплодотворение и течение беременности.

Развитие лактотрофных клеток

- Лактотрофные клетки развиваются под сложным согласованным контролем нескольких транскрипционных факторов.
- Гиперплазия лактотрофных клеток является нормой во время беременности и исчезает после родов.

Лактотрофные клетки относительно многочисленны, составляя около 25% всех клеток передней доли гипофиза у представителей обоих полов [3]. В эмбриогенезе гипофиз развивается из первичных клеток эктодермы, из которых образуются клетки передней и промежуточной долей гипофиза, а также из нейроэктодермальной ткани, формирующей дно диэнцефальной области; из этой ткани образуется задняя доля гипофиза. В ходе развития индуцирующее взаимодействие множества транскрипционных факторов играет важнейшую роль в образовании гипофиза и дифференцировке первичных клеток в зрелые функционально полноценные клетки [4–6]. К транскрипционным факторам, участвующим в онтогенезе гипофиза, относят SIX3, HESX3, LHX3, LHX4, SOX2, SOX3, PITX2, OTX2, BMP2, BMP4 и GLI2 [4–6].

Лактотрофные и соматотрофные клетки обычно развиваются из общих клеток-предшественниц (маммосоматотрофов) под влиянием нескольких транскрипционных факторов, хотя, возможно, что некоторые лактотрофы развиваются в составе других клеточных линий [7, 8]. В частности, транскрипционный фактор POU1F1 (известный также как PIT1), представитель семейства транскрипционных факторов гомеодомена POU, очень важен для дифференцировки и пролиферации лактотрофов, соматотрофов и тиреотрофов, а также для экспрессии генов, кодирующих пролактин, гормон роста (ГР) и β-субъединицу ТТГ [6, 7]. У пациентов с инактивирующими мутациями гена *POU1F1* отсутствуют лактотрофы, соматотрофы и тиреотрофы, что приводит к дефициту пролактина, ГР и ТТГ соответственно. Другой гомеодоменный фактор транскрипции, известный как PROP (prophet of PIT1), играет ключевую роль в экспрессии POU1F1[6, 7]. У больных с инактивирующими мутациями гена *PROP1* может возникнуть дефицит пролактина, ГР и ТТГ, а также дефицит гонадотропинов (ФСГ и ЛГ). У больных с инактивирующими мутациями генов, кодирующих другие транскрипционные факторы, включая HESX1, LHX3 и LHX4, как правило, наблюдают дефицит множества гипофизарных гормонов, а также дефекты, локализованные в срединной области черепа [6, 7].

Ген пролактина

- У людей пролактин кодируется единственным геном.
- Транскрипция гена пролактина увеличивается под действием эстрадиола и подавляется тиреоидным гормоном.
- Допамин, главный фактор регуляции секреции пролактина у человека, действует за счет подавления сигнальных путей, зависимых от аденилатциклазы.

World peace!
Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

У людей ген, кодирующий пролактин, состоит из пяти кодирующих экзонов, одного некодирующего экзона и четырех интронов. В длину ген занимает приблизительно 10 килобаз и расположен в 6-й хромосоме [11, 12]. В 5'-области гена *ПРЛ* находится несколько регулирующих элементов, в том числе участки, отвечающие на стимуляцию транскрипции *ПРЛ* в ответ на POU1F1 или эстрадиол, а также за подавление транскрипции *ПРЛ* тиреоидным гормоном [13–17]. В дополнение к этим непосредственным эффектам эстрадиол также модулирует индуцированное допамином подавление транскрипции гена *ПРЛ* [18–20]. Стимулирующие влияния POU1F1 на транскрипцию гена *ПРЛ* также модулируются разнообразными факторами, включая циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), глюкокортикоиды, эстрадиол, ТРГ и эпидермальный фактор роста (ЭФР) [13–15, 21–23].

Допамин является основным ингибирующим фактором, который регулирует секрецию пролактина за счет опосредованного D_2-допаминовыми рецепторами подавления активности аденилатциклазы и цАМФ-зависимой протеинкиназы А [24]. Напротив, ТРГ стимулирует секрецию пролактина через сигнальный путь фосфоинозитида, в результате чего происходит активация мембранных кальциевых каналов и высвобождение ионов кальция из эндоплазматического ретикулума в цитоплазму, что в свою очередь активирует протеинкиназу С (PKC) и запускает дальнейший каскад фосфорилирования других белков, а также связывается с кальмодулином или топоизомеразой II, которые оказывают разнообразные физиологические действия [25]. Следует отметить, что допамин подавляет секрецию пролактина, обусловленную внутриклеточным высвобождением ионов кальция [26]. Это действие допамина можно ослабить *in vitro* несколькими блокаторами кальциевых каналов, а именно: верапамилом, дилтиаземом и нимодипином [27]. Интересно, в этой связи, что верапамил в клинических условиях проявляет эффект, противоположный тому, какого можно было ожидать на основании опытов *in vitro*, — после приема верапамила у больных наблюдают повышение концентрации пролактина в крови [28, 29]. Этот эффект имеет место на фоне снижения высвобождения допамина в тубероинфундибулярной области, что, вероятно, связано с действием верапамила на N-кальциевые каналы нейронов [30]. Другие антагонисты кальция, в том числе дигидропиридины и бензодиазепины, не влияют *in vivo* на секрецию допамина [30].

Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) стимулирует аденилатциклазу, что приводит к повышению секреции пролактина [31]. Несколько факторов, стимулирующих секрецию пролактина, включая ТРГ, нейротензин и ангиотензин II, оказывают это действие за счет стимуляции фосфолипазы A_2, приводящей к высвобождению арахидоновой кислоты, которая в свою очередь усиливает вход ионов кальция в клетки [32–34]. Этот эффект можно подавить допамином и ингибиторами фосфолипазы A_2 [32, 35].

Синтез пролактина в лактотрофных клетках гипофиза

- На биологическую активность пролактина влияют несколько посттрансляционных изменений его молекулы.
- Макропролактином называют крупные агрегаты молекул гормона, имеющие сниженную биологическую активность.
- Считают, что в патогенезе перипартальной кардиомиопатии и преэклампсии играет роль фрагмент пролактина с молекулярной массой 16 кДа.

Ген *ПРЛ* транскрибируется в матричную РНК, которая претерпевает процессинг в ядре; в результате процессинга образуется зрелая мРНК длиной в 1 кбаз, кодирующая предшественник пролактина, содержащий 227 аминокислотных остатков. Этот предшественник содержит сигнальную последовательность длиной 28 аминокислотных остатков, которая отщепляется в ходе посттрансляционных превращений, давая в результате белковую молекулу пролактина, содержащую 199 аминокислот [1, 12]. Дальнейшие посттрансляционные изменения молекулы включают гликозилирование, фосфорилирование, расщепление и полимеризацию.

Стоит отметить, что большая часть (от 80 до 90%) циркулирующего пролактина представлена в мономерной форме, в то время как около 10% циркулирующего пролактина представлены в димерной форме («большой пролактин» с молекулярной массой приблизительно 50 кДа), а около 5% представлены полимерной формой («большой-большой пролактин») [36–38]. Такие молекулы пролактина, имеющие большую молекулярную массу, собирательно называют «макропролактином», который дополнительно может быть связан с иммуноглобулином [39]. У пациентов с макропролактинемией, у которых наблюдают повышение тотального содержания пролактина в крови из-за повышения доли полимерного гормона и у которых сохраняется нормальная гонадотропная функция гипофиза, повышенное содержание гормона может являться следствием сниженной биологической активности макропролактина [38, 40–42].

Расщепление пролактина с молекулярной массой 23 кДа металлопротеазами или катепсином D может происходить в периферических тканях, приводя к образованию фрагмента N-конца нативного гормона с молекулярной массой 16 кДа [43]. Эта разновидность пролактина обладает антиангиогенными свойствами, стимулирует апоптоз и обладает провоспалительными свойствами; на основании данных, полученных в опытах на животных, и на основании клинических исследований считают, что это соединение играет роль в развитии перипартальной кардиомиопатии и преэклампсии [43–45].

Синтез пролактина в децидуальной оболочке и в других тканях

- Секреция пролактина, помимо гипофиза, имеет место в децидуальной оболочке и других тканях.

World peace!

- Секреция пролактина в децидуальной оболочке способствует толерантности плода в матке.
- Физиологическая роль секреции пролактина в других тканях человека остается неясной.

Во многих исследованиях были представлены доказательства синтеза пролактина в децидуальной оболочке плаценты [46, 47]. Очень высокий уровень содержания пролактина (в 10–100 раз больше, чем в сыворотке материнской крови) был обнаружен в амниотической жидкости [46, 47]. В культуре децидуальные и хорионические клетки секретируют пролактин [48]. Эта форма пролактина по своему аминокислотному составу и активности идентична гипофизарному пролактину и экспрессируется под контролем альтернативного промотора, находящегося правее сайта инициации транскрипции, который используется в гипофизарных лактотрофах [49, 50]. Стоит отметить, что секреция пролактина в децидуальной оболочке стимулируется прогестероном (либо им одним, либо совместно с эстрогеном), релаксином, инсулином и инсулиноподобным фактором роста 1 (ИФР-1), но не подвержена влияниям со стороны агонистов и антагонистов допамина (в отличие от гипофизарного пролактина) [51–54]. Как представляется, децидуальный пролактин играет важную роль в сохранении беременности, регулируя высвобождение интерлейкина-6 и активность 20α-гидроксистероидд егидрогеназы [55]. Стоит, кроме того, упомянуть, что синтез децидуального пролактина был снижен в децидуальной оболочке плаценты женщин, перенесших выкидыш; причем в этой оболочке был повышен уровень цитокинов [56]. В целом все имеющиеся данные указывают на то, что децидуальный пролактин помогает сохранять беременность [55, 56].

Экспрессия пролактина вне гипофиза была также продемонстрирована в молочной железе, яичниках, яичках, предстательной железе, эндотелиальных клетках, головном мозге, коже, жировой ткани, лимфоцитах и в улитке в разных сочетаниях у разных видов животных [57–61]. В настоящее время проводятся исследования, имеющие целью выяснить физиологическую роль пролактина, секретируемого в тканях вне гипофиза [58]. Было высказано предположение о том, что экстрапитуитарный пролактин может провоцировать зарождение (включая возникновение и распространение) опухолей молочной и предстательной желез [62–64]. На эту тему идут оживленные дебаты, поскольку некоторые исследователи обнаружили весьма низкие количества пролактина в тканях опухолей человека [65]. Увеличение числа вариантов функционирующих рецепторов к пролактину не сочетается с повышенным риском заболевания раком молочной железы или фиброаденомами [66]. Тем не менее доступные на сегодняшний день данные побудили ученых к поиску и разработке разнообразных ингибиторов пролактиновых рецепторов или сигнальных путей, опосредующих действие пролактина с целью создания эффективных средств профилактики и лечения рака молочной железы и предстательной железы у человека [67–69].

Методы определения пролактина

- Как правило, пролактин определяют с помощью двух видов антител, имеющих разные сайты связывания.
- На результаты анализа могут повлиять несколько факторов и условий, в том числе хук-эффект (эффект сползания), присутствие макропролактина, гетерофильные антитела и биотин.

Концентрацию пролактина в сыворотке крови в настоящее время определяют иммунометрическим методом с использованием двойного связывания гормона с антителами, включая иммунорадиометрический (ИРМ), хемилюминесцентный (ХЛ) и электрохемилюминесцентный методы с использованием соответствующих платформ. Во всех из них применяют двойное связывание антител. «Захватывающее» антитело используют для собирания молекул пролактина и их фиксации к твердой поверхности (например, к микрочастицам крахмала или покрытым соответствующим антигеном трубкам). Затем к фиксированным молекулам пролактина присоединяют второе «выявляющее» антитело с возникновением комплекса антиген–антитело, которое и выявляют, используя радиологический или хемилюминесцентный сигнал метки [70]. Результаты исследования могут значительно варьировать в зависимости от используемого иммунологического метода определения [71]. Погрешности определения можно заподозрить при нелинейном изменении результатов в серии последовательных разведений образца или при несовпадении данных иммунологического исследования с клиническими данными [70]. Несколько факторов и механизмов, включая хук-эффект, присутствие макропролактина, гетерофильных антител или экзогенного биотина, могут приводить к искажению результатов исследования [70].

Хук-эффект

Хук-эффект может иметь место в тех случаях, когда в образце сыворотки, взятой для анализа, отмечается чрезвычайно высокая концентрация пролактина, что бывает у больных с макроаденомами гипофиза, секретирующими пролактин [72, 73]. В сыворотке таких больных существует большой стехиометрический избыток пролактина в сравнении с концентрациями двух диагностических антител — захватывающих и репортерных, которые вместе с гормоном образуют гетеродимерный комплекс (захватывающее антитело — пролактин — репортерное антитело). Хук-эффект может привести к получению заниженного результата [72, 73]. Это очень важный в клиническом отношении артефакт, потому что больным с предположительным диагнозом секретирующей пролактин аденомы гипофиза, как правило, назначают пробное медикаментозное лечение. Напротив, если по данным радиоиммунного анализа пациенту ставят диагноз гормонально неактивной макроаденомы, то обычно назначают хирургическое лечение. В одном исследовании было показано, что хук-эффект наблюдали у 5,6% из 69 больных с макроаденомами [74]. Для того чтобы обнаружить этот артефакт, анализ на пролактин у пациентов с большими

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

аденомами следует проводить с использованием неразведенной и разведенной (1:100) сыворотки [72, 73].

Макропролактин

В норме мономерный пролактин составляет приблизительно 90% циркулирующего пролактина, а все остальное — это полимерный пролактин переменной молекулярной массы, отчасти связанный с молекулами иммуноглобулинов. Собирательно эти полимерные разновидности пролактина называют *макропролактином* (как уже было сказано выше) [36–38]. Макропролактин можно отделить от остального мономерного пролактина с помощью гель-фильтрации [36–38]. В рутинной лабораторной практике для отделения макропролактина от мономерного пролактина используют осаждение в полиэтиленгликоле (после центрифугирования в супернатанте остается только мономерный пролактин) [38, 75]. Стоит отметить, что о гиперпролактинемии, обусловленной присутствием макропролактина, можно говорить только в тех случаях, когда концентрация мономерного пролактина находится в пределах нормы [76].

Макропролактин обладает сниженной биологической активностью, что, однако, подтверждается не при каждом исследовании [36, 38]. У женщин с макропролактинемией, получавших лечение агонистами допамина, по некоторым сообщениям, прекращалась галакторея (если она имела место изначально), но обычно не восстанавливалась регулярность менструального цикла [76, 77]. Макропролактинемию можно заподозрить у женщин с гиперпролактинемией, у которых отсутствуют ее клинические признаки [42, 78]. Однако присутствие макропролактинемии не отменяет необходимость визуализации гипофиза, так как у некоторых больных с аденомой гипофиза может иметь место макропролактинемия [41]. Таким образом, ценность подтверждения макропролактинемии у больных с клиническими признаками гиперпролактинемии является довольно низкой.

Гетерофильные антитела

Гетерофильные антитела, включая человеческие антимышиные или другие антитела, направленные против животных антигенов, а также аутоантитела (например, ревматоидный фактор), могут искажать данные иммунометрических исследований, так как способны связывать захватывающие и репортерные антитела и в отсутствие аналита (в данном случае пролактина), что может привести к ложноположительному результату и ложной диагностике гиперпролактинемии [79, 80]. Гетерофильные антитела могут искажать результаты и других иммунологических исследований, помимо анализа на пролактин [80]. Для того чтобы избежать подобных ошибок, используют блокирующие сыворотки соответствующих животных или трубки, блокирующие гетерофильные антитела [79].

Экзогенный биотин

В некоторых платформах для иммунометрического определения уровня пролактина используют биотинированные захватывающие аналит антитела, которые затем фиксируются на шариках, покрытых стрептавидином [81]. Результаты анализа у пациентов, принимающих большие дозы биотина, могут искажаться, если используют платформу с применением биотин-стрептавидиновой реакции. В этих случаях экзогенный биотин может препятствовать образованию стрептавидин-биотиновых комплексов в реакционном растворе, что приводит к ложному снижению концентрации аналита в крови при использовании сэндвичных методик анализа на гормоны (включая и пролактин). При использовании методов конкурентного анализа, наоборот, можно получить завышенный результат [82, 83].

Секреция пролактина

- Секреция пролактина носит импульсный характер.
- Уровень пролактина в сыворотке повышается при многих физиологических состояниях, включая периоды беременности и лактации.

Пролактин секретируется в кровь импульсами; наблюдают в среднем 14 секреторных пиков в течение суток, причем каждый пик продолжается от 67 до 76 мин [84, 85]. Амплитуда импульса секреции пролактина увеличивается во сне, в период медленных волн; импульс начинается приблизительно через 60 мин после наступления сна [86]. Помимо этого, секреция пролактина и его уровень в крови повышаются на 50–100% приблизительно через 30 мин после еды в результате стимуляции секреции пролактина всасывающимися в ЖКТ аминокислотами (в частности, тирозином, фенилаланином и глютаминовой кислотой) [87, 88].

Возрастные изменения уровня пролактина

Непосредственно после рождения концентрация пролактина в сыворотке в среднем в 10 раз превышает базовый уровень, преимущественно за счет стимулирующего действия плацентарного эстрогена, и снижается до нормы в течение следующих нескольких месяцев [89]. В дальнейшем уровень концентрации пролактина несколько повышается в подростковом возрасте [89]. У женщин уровень пролактина в крови снижается приблизительно на 50% в течение 2 лет после наступления менопаузы [90]. У пожилых мужчин уровень пролактина тоже снижен приблизительно на 50% по сравнению с молодыми взрослыми мужчинами [91].

Уровни пролактина на фоне физиологического стресса

При непродолжительной значительной физической нагрузке уровень пролактина повышается, чего не наблюдают тем не менее у бегунов на длинные дистанции [92, 93]. Другие формы физиологического стресса (например, острое заболевание или травма) приводят к двух- или трехкратному повышению уровня пролактина в сыворотке крови, но такого повышения не наблюдают при длительных заболеваниях [92, 94]. У женщин пролактиновый ответ на стресс проявляется сильнее, чем у мужчин.

Worldbreace!

Уровни пролактина в течение менструального цикла

Уровень пролактина низок в фолликулярной фазе, но у некоторых женщин повышается в лютеиновой фазе [95]. Кроме того, пролактин и ЛГ секретируются синхронно в лютеиновой фазе менструального цикла [96].

Уровни пролактина во время беременности и в послеродовом периоде

Во время беременности уровень пролактина в сыворотке крови постоянно повышен и может в 10 и более раз превышать уровень до наступления беременности [47]. Такое повышение является следствием секреции эстрогена плацентой, что приводит к гиперплазии лактотрофных клеток аденогипофиза и стимулирует секрецию пролактина, готовя молочную железу к лактации в послеродовом периоде [9, 10].

После родов уровень пролактина в сыворотке крови остается повышенным у женщин, кормящих грудью [47, 97]. Помимо этого, уровень пролактина кратковременно повышается еще больше на фоне каждого кормления [47, 97]. В течение нескольких месяцев секреция пролактина возвращается к нормальному базовому уровню, при этом снижается амплитуда пиков секреции на фоне кормления [47, 97]. Эти изменения происходят параллельно со снижением частоты кормлений и постепенным отказом от грудного вскармливания по мере того, как в рацион ребенка добавляют искусственные смеси [47, 97]. После снижения концентрации пролактина в крови до базового уровня возобновляются месячные.

При острой или хронической стимуляции сосков (например, при ношении сосковых колец) гиперпролактинемия может наблюдаться у здоровых некормящих женщин [97, 98].

Регуляция уровня пролактина в сыворотке крови

- Секреция пролактина находится под ингибирующим контролем секретируемого в гипоталамусе допамина.
- Тиреотропный гормон, вазоактивный интестинальный пептид, серотонин и другие факторы могут играть роль в стимуляции секреции пролактина.

Гипоталамическая регуляция секреции пролактина осуществляется в первую очередь за счет ингибирующих факторов (преимущественно допамина), что подтверждается повышением уровня пролактина в крови пациентов, страдающих поражениями ножки гипофиза [99]. Кроме того, некоторую роль в модулировании секреции пролактина играют несколько рилизинг-факторов (*рис. 3.1*).

Пролактин-ингибирующие факторы

Многочисленные данные указывают на то, что гипоталамический допамин является наиболее важным фактором, ингибирующим секрецию пролактина в норме [100]. Допамин присутствует в портальных венах гипоталамуса в концентрациях, достаточных для подавления секреции пролактина [101, 102]. Стимулы, приводящие к повышению секреции пролактина, одновременно уменьшают концентрацию допамина в воротной системе гипофиза [103, 104]. У мышей с индуцированным разрушением D_2-допаминовых рецепторов, отсутствие которых устраняет воздействие допамина на гипофизарные лактотрофы, развиваются гиперпролактинемия, гиперплазия лактотрофных клеток и множественные пролактиномы [105–107]. Внутривенная инфузия небольших доз допамина здоровым людям приводит к подавлению секреции пролактина [108, 109]. Эстрадиол частично ослабляет эффект инфузии допамина в отношении секреции пролактина [110]. Фармакологические средства, блокирующие рецепторы к допамину, вызывают у людей гиперпролактинемию [111].

Допамин синтезируется в нейронах, перикарионы которых расположены в дорсальном дугообразном ядре и вентромедиальном ядре гипоталамуса [100]. Этот нейронный путь называют *тубероинфундибулярным допаминовым путем*. Аксоны, отходящие от этих нейронов, оканчиваются в срединном возвышении, где допамин высвобождается, поступает в портальные вены гипофиза и по его ножке достигает лактотрофов в дистальной части передней доли, где допамин активирует D_2-рецепторы, подавляя тем самым секрецию пролактина [100]. У мышей с индуцированной мутацией гена *ПРЛ* пролактин не синтезируется, и в тубероинфундибулярной системе происходит снижение содержания допамина, что подтверждает наличие положительной обратной связи между секрецией пролактина и секрецией допамина по короткой петле. Пролактин, таким образом, благодаря этой петле подавляет свою собственную секрецию [112].

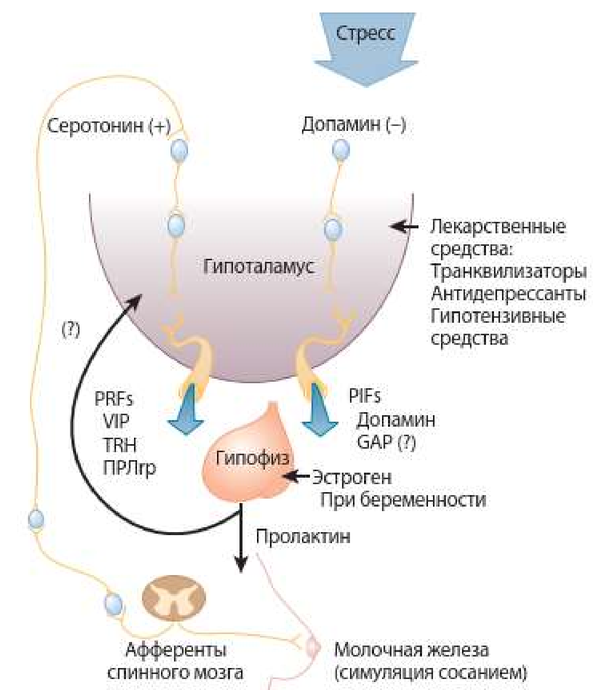


РИС. 3.1. Факторы и нервные пути, участвующие в регуляции секреции пролактина (Из: Molitch ME: Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin N Am* 30:585–610, 2001, с разрешения)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Пока неясно, существуют ли другие физиологически значимые факторы, ингибирующие секрецию пролактина. Некоторые данные указывают на то, что ассоциированный с гонадотропин-рилизинг-гормоном белок (gonadotropin releasing hormone-associated protein, GAP), а также гамма-аминомасляная кислота (ГАМК, GABA) могут в условиях эксперимента подавлять секрецию пролактина, но значение этого феномена у человека неизвестно [113–115].

Пролактин-рилизинг-факторы

Было высказано предположение о том, что существует несколько факторов, оказывающих стимулирующее влияние на секрецию пролактина (подробно эти факторы будут рассмотрены ниже). Однако их физиологическая значимость во многих случаях четко не определена. В целом их роль представляется незначительной в сравнении с ингибирующим действием допамина на секрецию пролактина.

Тиреотропин-рилизинг-гормон

Тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ) индуцирует секрецию пролактина *in vitro* и *in vivo* у людей, если его применяют в дозах, стимулирующих также и секрецию тиреотропного гормона [116, 117]. С другой стороны, разрушение гена *Trh* у мышей, хотя и вызывает центральный гипотиреоз, не влияет на уровень пролактина в сыворотке крови [118]. Кроме того, стимуляция сосков при сосании приводит к секреторному всплеску пролактина, но не влияет на уровень ТТГ [119]. Таким образом, можно утверждать, что ТРГ в норме не оказывает значимого воздействия в качестве пролактин-рилизинг-фактора. Надо, однако, отметить, что у пациентов с первичным гипотиреозом наблюдают повышение в крови уровня ТТГ и пролактина, которые нормализуются после начала заместительной терапии тироксином, что позволяет предположить, что эндогенный ТРГ может в этой ситуации играть роль в регуляции уровня пролактина у данных больных, но нельзя исключить, что в такой гиперпролактинемии играют роль изменения допаминергического тонуса, каковые вносят свой вклад в развитие гиперпролактинемии [120–122]. Стоит также заметить, что у больных с гипертиреозом, как правило, уровень пролактина находится в пределах нормы, но у них отмечается аномально низкий ответ секреции пролактина в ответ на введение ТРГ. Величина этого ответа повышается после восстановления эутиреоидного состояния [120–122].

Вазоактивный интестинальный пептид и пептид гистидин-метионин

Вазоактивный интестинальный пептид и пептид гистидин-метионин образуются в ходе посттрансляционного процессинга одного предшественника [123, 124]. Стоит особо отметить, что нейроны, секретирующие вазоактивный интестинальный пептид, находятся в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [123]. Кроме того, вазоактивный интестинальный пептид экспрессируется также и в передней доле гипофиза [125]. У человека введение вазоактивного интестинального пептида индуцирует синтез и секрецию пролактина *in vitro* и *in vivo* [126, 127]. Кроме того, иммунологическая нейтрализация ВИП или введение его антагонистов блокирует секрецию пролактина в различных экспериментальных условиях [128, 129]. При введении пептида гистидин-метионин человеку результаты в отношении секреции пролактина неоднозначны [127, 130]. В целом, можно сказать, что физиологическая роль вазоактивного интестинального пептида и пептида гистидин-метионина в регуляции секреции пролактина выяснена недостаточно.

Серотонин

У экспериментальных животных введение серотонина или 5-гидрокситриптофана (предшественника серотонина) индуцирует секрецию пролактина [131]. Подавление синтеза серотонина угнетает секрецию пролактина в ответ на сосание [132]. Точно так же внутривенное введение 5-гидрокситриптофана человеку запускает секрецию пролактина [133]. Ципрогептадин, антагонист рецепторов к серотонину, подавляет ночной пик секреции пролактина и индуцируемое фенфлурамином повышение его уровня в крови [134, 135]. Введение флуоксетина, ингибитора обратного захвата серотонина, приводит к небольшому повышению уровня пролактина в сыворотке крови [136]. В целом эти данные свидетельствуют о том, что серотонин, возможно, играет определенную роль в регуляции ночной секреции пролактина, а также в стимуляции его секреции раздражением сосков.

Опиоиды

У экспериментальных животных введение опиоидных пептидов приводит к повышению секреции пролактина, вероятно, благодаря активации мю-рецепторов к опиатам [137, 138]. Представляется, что влияние опиоидов на секрецию пролактина является косвенным и осуществляется за счет уменьшения секреции допамина в тубероинфундибулярном допаминовом пути [139].

У людей повышение секреции пролактина происходит в ответ как на однократное, так и на хроническое введение опиоидов [140, 141]. Стоит отметить, что введение налоксона, блокатора мю-рецепторов к опиоидам, вызывает повышение уровня пролактина в поздней фолликулярной и средней лютеиновой фазах менструального цикла у человека, но не подавляет секрецию пролактина в ответ на физиологический стресс [142, 143]. В совокупности доступные данные позволяют предполагать, что эндогенные опиоиды не играют значимой физиологической роли в регуляции секреции пролактина.

Другие нейропептиды и нейротрансмиттеры

Рилизинг-гормон гормона роста, при его внутривенном введении, запускает секрецию пролактина у здоровых индивидов, а повторные введения приводят к повышению уровня пролактина у детей, страдающих нейросекреторной дисфункцией гормона роста [144, 145]. Однако неясно, играет ли рилизинг-гормон гормона роста какую-то физиологически значимую роль в регуляции секреции пролактина в норме.

World of Peace!

Рилизинг-гормон гормона роста индуцирует секрецию пролактина в опытах *in vitro* и *in vivo* у человека, включая женщин, страдающих пониженной фертильностью и получающих лечение гонадотропинами [146, 147]. Кроме того, некоторые здоровые женщины начинают секретировать пролактин в ответ на введение гонадотропинов, при этом максимальный ответ наблюдают у женщин в ходе овуляции [148]. Стоит особо отметить, что введение гонадотропинов не влияет на секрецию пролактина у здоровых мужчин [149, 150]. Напротив, введение гонадотропинов приводит к повышению секреции пролактина у мужчин-трансгендеров, получающих заместительную терапию эстрогенами, а это позволяет предположить, что для индукции высвобождения пролактина гонадотропными гормонами исключительно важен уровень концентрации эстрогенов в крови [149, 150].

Введение окситоцина запускает секрецию пролактина *in vitro* и *in vivo* в различных экспериментальных условиях [151, 152]. Напротив, введение окситоцина взрослым людям не влияет на секрецию пролактина [153]. Однако отмечают небольшое положительное воздействие на уровень пролактина у здоровых людей в случаях, когда его секреция увеличивается под воздействием вазоактивного интестинального пептида [153]. Данные о том, стимулирует ли вазопрессин секрецию пролактина, отсутствуют.

Пролактин-рилизинг-пептид (ПРП) экспрессируется в нейронах паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса [154, 155]. *In vitro* ПРП стимулирует секрецию пролактина. Однако физиологическая роль ПРП в регуляции секреции пролактина пока не выяснена.

Эффекты пролактина

- Пролактин проявляет свою активность, стимулируя свои рецепторы, принадлежащие к надсемейству цитокиновых рецепторов.
- Пролактин оказывает свое основное физиологическое действие на ткань молочной железы и, возможно, на другие ткани.
- Избыточная секреция пролактина приводит к гипогонадизму, который реализуется за счет гипоталамических эффектов пролактина, но также и за счет воздействия на яичники и яички.

У человека физиологическая роль пролактина выяснена достаточно хорошо: гормон действует на молочную железу во время беременности и в послеродовом периоде, когда он необходим для стимуляции лактации после рождения ребенка [156]. Помимо этого, при избыточной секреции пролактин подавляет активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у небеременных женщин [78]. У животных, как считают, пролактин выполняет множество иных функций, в том числе участвует в росте и развитии, влияет на активность β-клеток, транспорт электролитов, осморегуляцию, а также влияет на кожу и хрящи, помимо влияния на поведение, функцию иммунной системы, а также на онкогенез [156, 157]. Ни один из этих эффектов не был подтвержден у человека. Вполне вероятно, что действие пролактина является видоспецифичным.

Пролактиновый рецептор

Пролактин осуществляет свое действие через соответствующий рецептор, принадлежащий к 1-му классу (гемопоэтическому) надсемейства цитокиновых рецепторов [158]. У людей ген *ПРЛ* расположен в 5-й хромосоме и содержит 10 экзонов, на которых кодируются несколько изоформ рецептора в результате альтернативного сплайсинга первичного транскрипта [159, 160]. Эти формы делятся на три группы: длинные, промежуточные и короткие изоформы, большинство которых обладают одинаковыми внеклеточными и трансмембранными доменами, но отличаются по длине внутриклеточных доменов [161]. Длинная изоформа пролактинового рецептора преобладает у людей и активно экспрессируется на клетках многих тканей [158]. Внеклеточный домен содержит два дисульфидных мостика, которые важны для связывания пролактина [162]. Внутриклеточный домен содержит две консервативных области (боксы 1 и 2), одна из которых (бокс 1) распознается тирозинкиназой [163].

Длинная изоформа рецептора является димеризованной к моменту связывания, а передача сигнала инициируется только после связывания лиганда с внеклеточным доменом рецепторного гомодимера [164]. Передача сигнала обусловлена активацией Янус-киназы-2 (JAK2) — преобразователя сигнала и активатора транскрипции 5 (signal transducer and activator of transcription 5, STAT5) [158]. Кроме того, активируется митоген-активируемая протеинкиназа (MAPK); участвует в передаче сигнала также и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) [156, 165]. Активация этих путей приводит к изменению транскрипции генов-мишеней в ядре, которые опосредуют действие пролактина.

Действие пролактина на молочную железу

Пролактин играет критически важную роль в развитии молочной железы во время беременности, синтезе молока в послеродовом периоде, а также отвечает за патологические состояния, возникающие в результате его избытка [2, 166]. Стоит отметить, что пролактин стимулирует рост альвеол молочной железы косвенно, способствуя совместно с прогестероном синтезу лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL), а также инсулиноподобного ростового фактора; оба эти соединения действуют на альвеолярную ткань по паракринному механизму [2, 167, 168]. В дополнение к пролактину важную роль в перестройке молочной железы во время беременности для подготовки к лактации играют многие другие гормоны, в том числе плацентарный лактоген, гормон роста, инсулин, кортизол, тироксин, эстроген и прогестерон [169]. Стоит особо отметить, что высокий уровень эстрогена препятствует выработке молока во время беременности [170]. Напротив, для осуществления лактации необходима инициация, осуществляемая небольшим количеством

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

эстрогена, и, вероятно, этим можно объяснить нечастые случаи галактореи у женщин в менопаузе и у мужчин с гиперпролактинемией. После рождения плаценты быстрое снижение уровня эстрогена снимает его тормозящее влияние на синтез и секрецию молока, и начинается лактация [170]. Подавление секреции пролактина бромокриптином в послеродовом периоде приводит к быстрому снижению выработки молока [171].

Галакторею определяют как секрецию млечной жидкости из одной или обеих молочных желез у женщин, у которых никогда не было беременностей или прекративших вскармливание более 12 месяцев назад [172, 173]. В редких случаях галакторея может возникать и у мужчин [173]. Галакторею выявляют у 1–45% женщин в зависимости от метода исследования и особенностей обследованной популяции; появление галактореи, как правило, говорит об избыточной секреции пролактина [172]. Женщинам с галактореей рекомендуется исследовать уровень пролактина в крови и функцию щитовидной железы. Однако лишь у 28% женщин с галактореей и регулярными менструациями выявляют гиперпролактинемию [173].

Влияние пролактина на секрецию гонадотропинов

На экспериментальных животных было показано, что пролактин играет важную роль в регуляции функций репродуктивной оси. Так, у мышей с целенаправленным разрушением гена *ПРЛ* или гена рецептора к пролактину наступали нарушения эстрального цикла и развивалось бесплодие [166, 174]. Не столь ясно, играет ли нормальная секреция пролактина у человека важную роль в регуляции репродуктивной оси. У здоровых женщин, которым вводили бромокриптин, добиваясь снижения концентрации пролактина до уровня около 5 нг/мл, импульсная секреция гонадотропинов не изменялась, хотя отмечалось повышение уровня эстрадиола в позднюю фолликулярную фазу и снижение уровня прогестерона в лютеиновой фазе менструального цикла [175].

Гиперпролактинемия приводит к значительному снижению секреции гонадотропинов, в том числе к снижению частоты импульсов секреции лютеинизирующего гормона и их амплитуды, что было показано путем частого забора проб крови на анализ (*рис. 3.2*) [176, 177]. У женщин в постменопаузе гиперпролактинемия снижает уровень гонадотропинов, который повышается под воздействием бромокриптина, подавляющего секрецию пролактина [178].

Представляется, что пролактин непосредственно воздействует на гипоталамические нейроны, подавляя выделение гонадотропных рилизинг-гормонов. *In vitro* пролактин приводит к снижению секреции гонадотропных рилизинг-гормонов в культурах гипоталамических нейронов [179]. У мышей с гиперпролактинемией развивается центральный гипогонадизм, характеризующийся низким уровнем гонадотропинов и половых стероидов [180]. У этих животных снижалась экспрессия кисспептина-1 в дугообразном и переднемвентральном перивентрикулярном ядре [180]. Эти

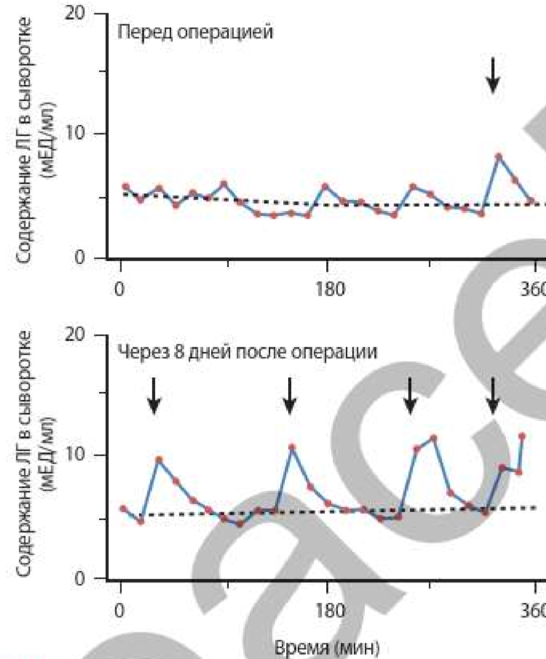


РИС. 3.2. Нарушение импульсной секреции ЛГ у больной с гиперпролактинемией (*верхний график*) и восстановление нормальной секреции после резекции опухоли (*нижний график*). Секреторные импульсы показаны *стрелками*. *Штриховая линия* отражает базальный уровень секреции, рассчитанный с помощью программы Pulsar (С изменениями из: Stevenaert Beckers A, Vandelem JL, Hennen G: Early normalization of luteinizing hormone pulsatility in women with microprolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 62:1044–1047, 1986, с разрешения)

данные подтверждаются результатами, полученными в опытах на крысах; результаты этих опытов согласуются с гипотезой о том, что избыток пролактина подавляет экспрессию кисспептина-1 в гипоталамусе [181]. У мышей с гиперпролактинемией введение кисспептина-1 восстанавливает функцию репродуктивной оси, что подтверждает гипотезу, согласно которой нейроны, экспрессирующие кисспептин-1 в гипоталамусе, играют важную роль в патогенезе индуцированного гиперпролактинемией гипогонадизма [180].

У экспериментальных животных гиперпролактинемия подавляет секрецию гонадотропинов после введения гонадотропных рилизинг-гормонов, и это позволяет предположить, что пролактин может прямо влиять на функцию гонадотрофов [182]. Выводы, полученные в результате аналогичных исследований среди людей, не вполне совпадают с выводами, сделанными на основании наблюдений над животными [183]. У женщин, страдающих гиперпролактинемией, также наблюдали отсутствие положительного влияния эстрадиола на секрецию гонадотропинов [184].

Влияние пролактина на яичники

У экспериментальных животных пролактин играет важную роль в поддержании функции желтого тела после овуляции [185]. В нормальных физиологических условиях пролактин стимулирует активность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы (типа 2) и играет важную роль в стимуляции синтеза прогестерона в человеческих гранулезных клетках [186, 187]. Однако

проведенные исследования не позволяют пока с достоверностью судить о роли пролактина в регуляции функций яичников [188, 189]. У здоровых женщин введение бромокриптина, который подавляет секрецию пролактина, снижает также и уровень прогестерона, что приводило к укорочению лютеиновой фазы в некоторых, но не во всех исследованиях [188, 189].

В высоких концентрациях пролактин подавляет экспрессию ароматазы в гранулезных клетках крысы и уменьшает секрецию эстрадиола и прогестерона в яичниках человека [190–192]. В целом имеющиеся данные позволяют утверждать, что избыток пролактина на нескольких уровнях подавляет функцию репродуктивной оси у женщин, что может приводить к олиго- или аменорее. Надо отметить, что у больных, страдающих одновременно аменореей и галактореей, высока вероятность гиперпролактинемии (в одном исследовании это было показано у 75% из 471 обследованных женщин) [173]. В типичных случаях у таких женщин наблюдают вторичную, а не первичную аменорею. Для этой группы также характерно снижение либидо и дисфункция яичников [193]. С другой стороны, у молодых женщин, у которых гиперпролактинемия развилась до наступления пубертата, может наблюдаться и первичная аменорея [194]. У таких больных реже развивается галакторея, а наступление пубертата задерживается в результате дефицита эстрогенов, индуцированного избытком пролактина [194].

Представляется, что гиперпролактинемия является распространенной причиной женского бесплодия; гиперпролактинемию наблюдают (на основании данных анализа совокупности нескольких исследований на эту тему) у одной трети из 367 женщин, страдающих бесплодием [173]. В более позднем исследовании женщин с бесплодием было показано, что у 46% из них имела место гиперпролактинемия [195]. Несмотря на то что у большинства пациенток наблюдали аменорею и галакторею, у некоторых женщин эти симптомы отсутствовали, но тем не менее у них была укорочена лютеиновая фаза [196]. Лечение гиперпролактинемии у подобных больных приводит к увеличению синтеза и секреции прогестерона в лютеиновой фазе и восстанавливает фертильность [196, 197]. Преходящая гиперпролактинемия, которую иногда наблюдают перед овуляцией у нормально менструирующих женщин, также может приводить к бесплодию [198].

Гиперпролактинемия с переменной частотой встречается при синдроме поликистозных яичников. Полагают, что она является следствием избыточной секреции эстрадиола, который стимулирует секрецию пролактина, хотя эта гипотеза принята не всеми учеными [199, 200]. У таких больных прием бромокриптина, подавляющего секрецию пролактина, может привести к снижению уровня тестостерона и ЛГ, а также к восстановлению нормального менструального цикла [199, 200].

Влияние пролактина на яички

Возможное влияние в норме физиологической секреции пролактина на регуляцию функций репродуктивной оси у мужчин является темой множества дебатов. У самцов мышей с целенаправленной делецией гена *ПРЛ*, несмотря на снижение уровня гонадотропинов, наблюдали нормальную секрецию тестостерона и полное сохранение фертильности [201]. С другой стороны, у приблизительно 50% самцов мышей с разрушением гена рецептора к пролактину наблюдали снижение фертильности, несмотря на сохранение внешне нормального сперматогенеза [166]. У здоровых мужчин прием бромокриптина в течение 8 недель приводил к снижению уровня тестостерона, как базового уровня, так и в ответ на введение ХГЧ [202]. В сперматозоидах человека пролактин стимулирует утилизацию фруктозы, гликолиз и окисление глюкозы [203, 204].

Доступные данные позволяют предположить, что при избыточной секреции пролактин на нескольких уровнях подавляет функцию репродуктивной оси у мужчин. Помимо снижения частоты и амплитуды импульсов секреции гонадотропинов, при гиперпролактинемии у мужчин наблюдают также снижение базового уровня секреции тестостерона и подавление ответа тестостерона на введение ХГ [205–207]. У этих пациентов часто наблюдают половую дисфункцию (низкое либидо, в некоторых случаях сопровождающееся эректильной дисфункцией) как следствие центрального гипогонадизма [205–207]. В 25% случаев эректильной дисфункции у мужчин обнаруживается гиперпролактинемия [208, 209]. У мужчин с гиперпролактинемией может развиться гинекомастия и/или галакторея, но в мужской популяции эти нарушения встречаются не так часто, как половая дисфункция [205–207]. У мужчин с гиперпролактинемией может наблюдаться и бесплодие [210]. Лечение каберголином, подавляющим избыточную секрецию пролактина, часто приводит к улучшению половой функции и восстановлению нормальной активности репродуктивной оси, при условии сохранности гонадотрофов гипофиза [211, 212]. Неясно, является ли нормализация уровня пролактина необходимым условием восстановления эректильной функции [205].

Влияние пролактина на кору надпочечников

Результаты многих, хотя и не всех, исследований показывают, что гиперпролактинемия у женщин может сочетаться с гиперандрогенией надпочечникового происхождения, возникающей вследствие повышения секреции дегидроандростерона-сульфата (ДГЭА-С) [213, 214]. У некоторых больных может наблюдаться и повышение концентрации тестостерона в сыворотке вследствие его образования из андрогенов-предшественников. У женщин с повышенным уровнем пролактина встречается гирсутизм, но неясно, связан ли он с повышением концентрации ДГЭА-С [213, 214]. Назначение бромокриптина, подавляющего избыточную секрецию пролактина, может привести к снижению уровня ДГЭА-С у женщин с гиперпролактинемией [196].

Пролактин и скелет

В нескольких сериях исследований были получены результаты, позволяющие предположить, что нарушения

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

секреции пролактина часто сочетаются с нарушениями метаболизма костей. У мышей с целенаправленным поражением гена рецептора пролактина наблюдали снижение минеральной плотности костей и нарушения в их образовании [215]. У этих животных выявлено также снижение уровня в крови половых стероидов, и именно этим снижением, а не нарушениями секреции непосредственно пролактина, можно объяснить снижение плотности костной ткани [215].

У людей избыточная секреция пролактина оказывает разрушительное действие на кости. У женщин и мужчин с гиперпролактинемией и гипогонадизмом наблюдают снижение плотности костей и повышение риска морфометрических переломов позвоночника [216–220]. Назначение лечения агонистами допамина, подавляющими избыточную секрецию пролактина, приводит к восстановлению нормальной минеральной плотности костей [221]. Стоит при этом отметить, что у женщин с гиперпролактинемией, но с сохранным менструальным циклом, как правило, отсутствует снижение минеральной плотности костей [220]. Эти данные подтверждают гипотезу, согласно которой индуцированный пролактином дефицит стероидных гормонов, а не сам по себе избыток пролактина является причиной возникновения остеопороза при гиперпролактинемии [222].

Патологические состояния, обусловленные дефицитом и избытком пролактина

- Дефицит секреции пролактина, как правило, говорит о тотальном поражении секреторной функции гипофиза.
- Избыток пролактина (гиперпролактинемия) может вызываться физиологическими механизмами, приемом лекарств, гипофизарными и системными причинами; кроме того, гиперпролактинемия может быть идиопатической.

Дефицит пролактина

Дефицит пролактина может возникать у пациентов с макроаденомами гипофиза или другими опухолями, локализованными в турецком седле; причем эти поражения часто сочетаются с множественной гипофизарной гормональной недостаточностью [223]. У таких больных дефицит секреции пролактина, как правило, свидетельствует о далеко зашедшей гипофизарной недостаточности, возникшей вследствие разрушения гипофиза в результате кровоизлияния в опухоль или в результате хирургического разрушения железы [223]. Дефицит пролактина можно, кроме того, наблюдать у женщин с синдромом Шиена (послеродовым инфарктом гипофиза в условиях геморрагического шока, возникшего как акушерское осложнение родов) [224]. В классическом случае у этих больных наблюдают отсутствие лактации и послеродовую аменорею. В настоящее время синдром Шиена редко встречается в США и других западных странах, где высок уровень акушерской помощи [224]. Изолированный идиопатический дефицит пролактина наблюдали у трех женщин, у которых не были выявлены никакие патологические симптомы за исключением неспособности к лактации [225, 226]. В клинических исследованиях пациенткам с дефицитом пролактина с успехом вводили рекомбинантный человеческий пролактин, но пока FDA не одобрило этот препарат для клинического применения в качестве заместительной терапии [226].

Гиперпролактинемия: причины

Гиперпролактинемия встречается относительно часто в общей популяции (0,4%) и может быть обусловлена разнообразными этиологическими причинами (*вставка 3.1*) [227, 228].

Физиологические причины

Как уже было сказано выше, уровень пролактина, как правило, растет в норме после еды или во сне, в фазе медленных волн. Острый стресс (физические упражнения, половое сношение, гипогликемия, эпилептический припадок и др.) тоже может привести к преходящему повышению уровня пролактина в сыворотке крови [92, 94]. Гиперпролактинемия наблюдается во время беременности и на фоне лактации, как уже обсуждалось выше, а помимо этого, гиперпролактинемия играет важную роль в развитии молочной железы и продукции молока [47].

Лекарственные причины

Старые антипсихотические средства, такие как фенотиазины и бутирофеноны, могут вызывать

Вставка 3.1. Причины гиперпролактинемии

Физиологические
Беременность
Грудное вскармливание
Сон
Потребление пищи
Половой акт
Стресс
Лекарственные
Антипсихотические средства (фенотиазины, галоперидол, рисперидон, палиперидон)
Ингибиторы моноаминоксидазы
Флуоксетин
Опиоиды
Кокаин
Верапамил
Альфа-метилдофа
Метоклопрамид
Домперидон
Гипофизарные
Пролактиномы
Соматотропиномы и другие секретирующие опухоли
Повреждение ножки гипофиза неактивными опухолями в области турецкого седла и супраселлярной области
Лучевая терапия гипофиза
Пересечение ножки гипофиза
Системные
Первичный гипотиреоз
Почечная недостаточность
Цирроз печени
Надпочечниковая недостаточность
Синдром поликистозных яичников
Поражения спинного мозга
Повреждения передней грудной стенки
Стимуляция сосков
Эктопическая секреция пролактина
Мутации гена пролактинового рецептора
Идиопатические

гиперпролактинемию за счет своего антагонистического действия в отношении допамина [229]. У этих больных гиперпролактинемия, как правило, бывает от легкой до умеренно выраженной (обычно до 100 нг/мл), но может быть и более тяжелой, достигая концентрации 300 нг/мл [230]. Гиперпролактинемия разрешается в течение не более 4 дней после прекращения приема лекарства [230]. Некоторые из новых, «атипичных» антипсихотических лекарств, включая рисперидон, палиперидон и молиндон, также вызывают значимую гиперпролактинемию, которая может превышать уровень 100 нг/мл [230]. Другие атипичные антипсихотические средства, включая оланзапин, кветиапин, арипипразол и зипразидон, производят менее выраженный гиперпролактинемический эффект, так как слабее действуют на D_2-допаминовые рецепторы, а также обладают частичной допаминомиметической активностью [230, 231]. Как следствие этого эффекта, добавление низкой дозы арипипразола больным с гиперпролактинемией, индуцированной антипсихотическими препаратами, снижает концентрацию пролактина в крови пациентов, принимающих рисперидон [232, 233].

Старые трициклические антидепрессанты вызывают гиперпролактинемию — от легкой до умеренно выраженной — в 25% случаев [230]. Ингибиторы моноаминоксидазы также вызывают легкую гиперпролактинемию [234]. Флуоксетин может стать причиной скромного повышения концентрации пролактина в крови, но это повышение, как правило, не выходит за пределы нормы [235]. Другие ингибиторы обратного захвата серотонина (бупропион, нефазодон, тразодон, венлафаксин и соли лития) не вызывают гиперпролактинемию [230]. Опиоиды и кокаин также могут вызывать легкую гиперпролактинемию, которая приводит к гипогонадизму [230, 236].

Метоклопрамид и домперидон блокируют рецепторы к допамину и при хроническом приеме могут привести к гиперпролактинемии и гипогонадизму [230]. Есть отдельные сообщения о гиперпролактинемии, обусловленной приемом блокаторов гистаминовых (H2) рецепторов, ингибиторов протонной помпы и ингибиторов протеаз, но причинная связь между приемом этих лекарств и повышением уровня пролактина в сыворотке оспаривается [230, 237].

Некоторые старые гипотензивные препараты тоже связывают с возникновением гиперпролактинемии. Альфа-метилдофа ингибирует декарбоксилазу ароматических L-аминокислот, которая превращает L-дофа в допамин и действует как ложный нейротрансмиттер, подавляет секрецию допамина и, таким образом, приводит к гиперпролактинемии [230]. Верапамил (но не другие блокаторы кальциевых каналов, такие как дигидропиридины и бензодиазепины) повышает концентрацию пролактина в крови за счет снижения содержания допамина в гипоталамусе [238].

Прием лекарств не следует, по умолчанию, считать причиной гиперпролактинемии, но бывает полезным учет времени, которое проходит после начала приема препарата до появления симптомов гиперпролактинемии. Если потенциально вредоносное в этом отношении лекарство можно без последствий отменить, то уровень пролактина в крови следует проконтролировать через 3–4 дня после отмены лекарства. Если уровень пролактина нормализуется к этому времени, то гиперпролактинемию можно объяснить приемом лекарства. Если же лекарство невозможно отменить сразу, то больного следует направить на визуализацию гипофиза с тем, чтобы выявить возможную опухоль в области турецкого седла (подробно этот вопрос обсуждается ниже).

Гипофизарные причины

В дополнение к секретирующим пролактин аденомам и другим секретирующим пролактин опухолям, которые обсуждаются отдельно, любое объемное поражение гипофиза или его ножки может привести к гиперпролактинемии, так как препятствует поступлению допамина по сосудам портальной системы гипоталамуса в переднюю долю гипофиза [228, 239]. У пациентов с эффектом ножки гиперпролактинемия обычно бывает легкой или умеренной, и в большинстве случаев концентрация пролактина в сыворотке не достигает 150 нг/мл [228, 239, 240]. Предшествующая лучевая терапия головного мозга, осуществленная на линейном ускорителе, может привести к легкой гиперпролактинемии, вероятно, вследствие нарушений функции гипоталамуса [241]. Также и облучение основания черепа протонным пучком часто приводит к гиперпролактинемии [242].

Системные причины

Первичный гипотиреоз сочетается с легкой гиперпролактинемией приблизительно у трети больных, и последняя разрешается после начала заместительной терапии тироксином [243]. Было высказано предположение о том, что повышение секреции ТРГ и повышение чувствительности гипофизарных лактотрофов к действию ТРГ лежит в основе повышения секреции пролактина у этих больных [243]. В редких случаях легкая гиперпролактинемия сочетается с первичной надпочечниковой недостаточностью; в данном случае гиперпролактинемия устраняется назначением глюкокортикоидных гормонов [244, 245].

Хроническая почечная недостаточность также может сочетаться с гиперпролактинемией, которая встречается достаточно часто у больных в финальной стадии недостаточности, когда требуется протезирование функции почек [246]. У этих больных гиперпролактинемия, вероятно, связана со снижением клиренса пролактина и повышением его секреции, которые устраняются после пересадки почки [246]. В разных сериях исследований было показано, что цирроз печени сочетается с гиперпролактинемией у 5–100% пациентов. Было высказано предположение о том, что гиперпролактинемия в данном случае связана с уменьшением секреции допамина на фоне печеночной энцефалопатии [247].

С гиперпролактинемией связывают стимуляцию сосков, поражения передней грудной стенки (травмы, опоясывающий лишай и т.д.), а также поражения спинного мозга, что, по мнению некоторых авторов, можно объяснить нейрогенной стимуляцией высвобождения

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

пролактина [248]. Очень редко встречается эктопическая секреция пролактина — она может наблюдаться в гонадобластомах, в гипофизарной ткани, находящейся в яичниковых тератомах, в тканях бронхогенного рака легких и клетках рака почки [249–251].

Причины, связанные с мутацией гена рецептора к пролактину

В одном исследовании сообщалось о трех сестрах, у которых была выявлена гиперпролактинемия в отсутствие опухоли гипофиза или каких-либо иных очевидных причин [252]. У двух сестер наблюдали олигоменорею, а у одной — бесплодие. Стоит отметить, что сестра-пробанд была матерью 4 детей, но вследствие упорной послеродовой галактореи получала лечение бромокриптином [252]. У всех трех пациенток была обнаружена зародышевая мутация гена рецептора к пролактину, по которой все сестры были гетерозиготны. Мутация заключалась в замене единичной аминокислоты (гистидина на аргинин в положении 188), что ослабляет передачу сигнала по пути JAK-STAT [252].

Идиопатические причины

У некоторых больных с гиперпролактинемией найти ее причину не удается. В таких случаях гиперпролактинемию называют идиопатической. Механизмы возникновения такой гиперпролактинемии, вероятно, являются гетерогенными. Скорее всего, она связана с присутствием очень мелких микроаденом, которые невозможно обнаружить современными средствами визуализации, а в других случаях речь, по-видимому, идет о нарушении регуляции секреции гормона. В одном из наблюдений у 23 из 199 больных с идиопатической гиперпролактинемией в сроки от 2 до 6 лет после начала наблюдения были обнаружены микроаденомы гипофиза [253, 254]. Стоит особо отметить, что идиопатическая гиперпролактинемия проходит самостоятельно приблизительно у трети наблюдаемых больных [255, 256].

Диагностика гиперпролактинемии

Больным с гиперпролактинемией показано тщательное обследование, включающее подробный сбор анамнеза и физикальное исследование (объективное исследование) [78]. Рекомендуется выполнить несколько повторных исследований крови на пролактин натощак после ночного сна, особенно в случаях легкой гиперпролактинемии [78]. Женщинам репродуктивного возраста необходимо провести анализ на беременность. Рекомендуется проверить состояние и функции почек, печени и щитовидной железы. Если объяснить гиперпролактинемию не удается такими причинами, как беременность или первичный гипотиреоз, больного следует направить на МРТ с использованием особого протокола для исследования гипофиза (или на компьютерную томографию, если противопоказана МРТ — например, если больному установлен искусственный водитель сердечного ритма) [78, 257].

Имеет место значимая корреляция между уровнем концентрации пролактина в сыворотке и размером опухоли у пациентов с гипофизарными аденомами, секретирующими пролактин [78, 228]. Таким образом, можно почти с уверенностью говорить о секретирующей пролактин микроаденоме, если уровень пролактина в крови превышает 200 нг/мл [78, 228]. Напротив, уровни пролактина имеют тенденцию быть невысокими (ниже 150 нг/мл) у пациентов с нефункционирующими объемными процессами в области турецкого седла, которые вызывают эффект ножки.

Для полной уверенности уровень пролактина надо перепроверить в большем разведении у больных с крупными объемными процессами в области турецкого седла при небольшом повышении уровня пролактина в исходном анализе, так как низкий результат может быть получен вследствие хук-эффекта на фоне большого избытка пролактина (см. об этом выше) [78, 228]. У больных с микроаденомой и умеренным повышением секреции пролактина это повышение может быть обусловлено либо секретирующей опухолью (микропролактиномой), либо функционально нейтральной аденомой, вызывающей эффект ножки [258]. Повторное исследование гипофиза методами визуализации помогает отличить эти опухоли друг от друга, так как пролактинома обычно уменьшается в размерах на фоне лечения агонистами допамина, в то время как несекретирующая опухоль не уменьшается и может даже увеличиться на фоне лечения агонистами допамина и нормальной концентрации пролактина в крови.

Пролактин-секретирующие аденомы гипофиза (пролактиномы)

- Пролактиномы — распространенные доброкачественные опухоли гипофиза.
- Клинически пролактинома может проявляться признаками обычного объемного роста, гипопитуитаризмом и эффектами, прямо зависящими от гиперпролактинемии.
- Средством лечения первого выбора являются агонисты допамина, назначаемые большинству больных, которые нуждаются в такой заместительной терапии; хирургические методы и лучевая терапия играют главную роль в избранных случаях.

Эпидемиология и естественное течение

Пролактин-секретирующие опухоли являются самым распространенным типом функциональных аденом гипофиза [228]. Заболеваемость пролактин-секретирующими аденомами составляет (по прежним сообщениям) около 10 случаев на 1 млн населения в год, а число больных составляет в течение года около 100 человек на 1 млн населения [259]. Однако исследования, проведенные недавно в нескольких европейских странах, включая Бельгию, Великобританию, Финляндию, Исландию и Швейцарию, позволяют утверждать, что заболеваемость и распространенность заболевания существенно выше (приблизительно в 5 раз), чем считалось ранее [260–264].

По определению микроаденомами считают опухоли, имеющие в своем наибольшем диаметре размер не

World peace!

больше 10 мм. Если же размер превышает 10 мм, то опухоль называют макроаденомой. Такая классификация является клинически оправданной, так как более крупные опухоли оказывают давление на окружающие структуры или прорастают в них, обладая более мощным потенциалом роста [228].

Во множестве патологоанатомических исследований были выявлены аденомы гипофиза, не диагностированные при жизни, так как они клинически ничем себя не проявляли; такие опухоли обнаруживали в 11% всех аутопсий, причем почти все (свыше 99%) эти опухоли оказывались микроаденомами [265]. Эти данные подтверждаются результатами визуализации, когда у 10–20% обследованных случайно обнаруживается снижение плотности ткани в области гипофиза, подозрительное на микроаденому [266, 267]. В аутопсиях приблизительно в 40% случаев аденом, исследованных иммуногистохимическими методами, обнаруживали пролактин [268].

В нескольких работах был исследован вопрос о естественном течении микропролактином [253, 269–271]. Всего было исследовано 139 женщин с нелечеными микропролактиномами, из которых рост опухоли был выявлен у девяти пациенток (6,5%) [253, 269–271]. Эти исследования были проведены до внедрения в клиническую практику МРТ, но тем не менее позволяют утверждать, что вероятность роста микропролактином достаточно низка.

Макроаденомы встречаются у детей и подростков чаще, чем у взрослых, а также чаще у мужчин, чем у женщин [228]. Более крупные опухоли отличаются большей склонностью к росту, обладая более высоким (Ki67) индексом пролиферации [272]. В некоторых случаях более быстрый рост опухоли наблюдали на фоне приема эстрогенов [273]. Тем не менее предикторы усиленного роста пока неизвестны, а механизм склонности к росту не вполне понятен [272]. Следует отметить, что большинство пролактином доброкачественны, а злокачественные опухоли гипофиза, которые, по определению, чаще всего являются метастазами внутричерепных злокачественных опухолей, встречаются исключительно редко [228, 274].

Патогенез

Пролактин-секретирующие гипофизарные аденомы являются моноклональными опухолями [275]. В большинстве случаев факторы, участвующие в патогенезе этих неоплазм, остаются неизвестными. Можно отметить, что мутации в гене, кодирующем D_2-допаминовый рецептор, или в гене, кодирующем G12α-субъединицу, которая сопрягает D_2-рецептор с аденилатциклазой, были обнаружены в 15% случаев пролактином, резистентных к лечению агонистами допамина [276]. В этих опухолях не были обнаружены соматические мутации некоторых предполагаемых онкогенов или супрессоров опухоли, в том числе ras, myc, Pit-1, PROP-1, c-fos, MEN1 и др. [275, 277].

Пролактин-секретирующие гипофизарные аденомы развиваются у 20% больных с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН1), который возникает вследствие инактивирующих мутаций гена *MEN1*, являющегося опухолевым геном-супрессором [278]. Есть сообщения о том, что эти пролактиномы отличаются большей агрессивностью и большей резистентностью к медикаментозному лечению в сравнении со спорадическими опухолями [279]. С другой стороны, недавно проведенные исследования пациентов с МЭН1-синдромом позволяют утверждать, что такие пролактиномы в целом хорошо отвечают на медикаментозное лечение [280]. Сосуществование пролактиномы (или иной аденомы гипофиза) с гиперкальциемией в результате первичного гиперпаратиреоза определяет показатель МЭН1, составляющий 14% у больных, в семейном анамнезе которых отсутствуют указания на это заболевание. Показатель был выявлен при скрининге на гиперкальциемию [281]. Приблизительно у одной трети этих больных были обнаружены энтеропанкреатические гастрин-секретирующие опухоли, являющиеся характерной находкой при МЭН1 [281]. По этой причине следует назначать анализ крови на кальций всем больным, у которых есть подозрение на пролактиному.

В недавнем прошлом много усилий было затрачено на исследование семейных изолированных аденом гипофиза (familial isolated pituitary adenoma, FIPA) [282]. У некоторых из этих больных были обнаружены зародышевые инактивирующие мутации в гене, кодирующем белок, взаимодействующий с рецептором ароматических углеводородов (AHR-взаимодействующий белок; aryl hydrocarbon receptor interacting protein, AIP). Считается, что эти мутации являются фактором, предрасполагающим к возникновению опухоли гипофиза [283]. Данная мутация передается как аутосомно-доминантный признак с неполной пенетрантностью и характеризуется повышенным риском возникновения опухолей, секретирующих гормон роста, пролактином или сопутствующих секретирующих опухолей [284, 285]. У пациентов с мутациями в гене *AIP* аденомы гипофиза возникают в более молодом возрасте, являются более агрессивными и резистентными к медикаментозной терапии [282].

Пролактиномы резистентны к лечению агонистами допамина приблизительно в 10% случаев [286]. Для этих опухолей характерно снижение экспрессии D_2-допаминовых рецепторов, включая длинную изоформу допаминового рецептора, что уменьшает плотность рецепторов на поверхности гипофизарных лактотрофов и число сайтов связывания с допамином, чем, вероятно, и объясняется резистентность к лечению агонистами допамина [287, 288]. Кроме того, снижение экспрессии трансформирующего фактора роста β1 и нескольких компонентов его сигнального каскада (Smad2 и Smad3), как показали результаты некоторых исследований, тоже может вызывать резистентность к лечению агонистами допамина [289]. Данные, полученные в опытах на животных, показывают, что трансформирующий фактор роста β1 подавляет пролиферацию лактотрофов и секрецию пролактина, что позволяет надеяться на то, что восстановление активности ТФР-β1 станет эффективным подспорьем в лечении больных с пролактиномами, резистентными к лечению агонистами допамина [290].

World page!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Патологическая анатомия

Пролактин-секретирующие аденомы гипофиза практически всегда являются доброкачественными [228]. В редких случаях гипофиз поражается метастазами злокачественных внутричерепных опухолей или опухолей иной локализации, например печени или костей, поэтому очень важно обследовать больного на выявление онкологического заболевания [274, 275]. Некоторые пролактиномы могут одновременно секретировать и другие гормоны, чаще всего гормон роста, но в некоторых случаях также и ТТГ, АКТГ или ФСГ [291]. Аденомы из ацидофильных стволовых клеток часто несут онкоцитологические признаки и способны секретировать пролактин и гормон роста [291, 292]. У таких больных симптомы гиперпролактинемии преобладают над симптомами, вызванными секрецией гормона роста [291, 292].

Клинические проявления

Помимо симптомов и признаков, непосредственно связанных с избытком пролактина, у больных с пролактин-секретирующими микроаденомами могут выявляться симптомы, определяемые наличием объемного процесса и гипопитуитаризмом [228]. Вследствие давления опухоли на твердую мозговую оболочку может возникать головная боль; особенно сильной боль становится в случае апоплексии гипофиза, которая развивается в результате кровоизлияния в опухоль [293]. Опухоли, растущие вверх, в супраселлярное пространство, могут механически воздействовать на структуры зрительного нерва, что приводит к различным выпадениям в полях зрения [294]. У больных с опухолью, сдавливающей зрительный перекрест, как правило, наблюдают битемпоральную гемианопсию [294]. Центральные скотомы могут развиваться у пациентов со сдавлением зрительных нервов до их вхождения в перекрест, а гомонимная гемианопсия может возникнуть из-за сдавления одного из зрительных трактов [294]. В редких случаях крупные опухоли могут выступить в полость третьего желудочка, в результате чего возникает обструктивная гидроцефалия [278, 295].

Опухоли, растущие в латеральном направлении, часто проникают в пещеристый синус и могут сдавливать находящийся там отдел внутренней сонной артерии, но сужение артерии в этой ситуации встречается очень редко [296]. Клинические проявления, связанные с компрессией проходящих через пещеристый синус черепных нервов (III, IV, V1 и V2), а именно: офтальмоплегия, боль или онемение в области лица, очень редко встречаются при аденомах гипофиза, в том числе и при пролактиномах [297]. Тем не менее такие симптомы могут возникать у больных с апоплексией гипофиза или иногда у пациентов с большими, агрессивно растущими аденомами [293]. В редких случаях опухоль гипофиза может сдавливать ипсилатеральную височную долю, вызывая сложные парциальные припадки [295].

Опухоли, растущие книзу, часто прорастают в основание клиновидной кости, могут проникнуть в ее пазуху или даже выступить в носоглотку [298]. В ответ на проведение терапии агонистами допамина у этих больных может возникать ринорея спинномозговой жидкости [299]. Дело в том, что в таких случаях, когда терапия приводит к уменьшению размеров опухоли, между телом опухоли и костной тканью возникают зазоры, через которые и происходит истечение цереброспинальной жидкости [299]. Для закрытия этих дефектов таким больным показано нейрохирургическое вмешательство, чтобы прекратить истечение жидкости, а также для профилактики менингита [299].

У больных с макроаденомами может также развиться передний гипопитуитаризм; собственно, всем больным с аденомами показано тщательное исследование функции передней доли гипофиза [78, 228]. Стоит особо отметить, что весьма маловероятно развитие несахарного диабета у больных с аденомами гипофиза (за исключением случаев хирургического вмешательства) [300, 301]. Таким образом, если у больного имеет место центральный несахарный диабет, то речь, скорее всего, идет о каком-то еще поражении супраселлярной области — о краниофарингиоме, метастазах опухолей или иных поражениях, а не об аденоме гипофиза [300].

Степень гиперпролактинемии обычно при пролактиномах пропорциональна величине опухоли [228]. У женщин часто имеют место галакторея, вторичная аменорея или бесплодие. В обзоре 21 исследования (1621 женщина) было показано, что галакторею наблюдали у 85% женщин, а олигоменорею — у 93% женщин [302]. У мужчин чаще наблюдали снижение либидо, эректильную дисфункцию, бесплодие, гинекомастию и в редких случаях галакторею. В обзоре 16 исследований (444 мужчины) эректильную дисфункцию наблюдали у 78%, а галакторею — у 11% мужчин [302]. Как уже было сказано выше, у мужчин макроаденомы встречаются чаще, чем у женщин [228, 302, 303]. Объясняется ли эта гендерная разница лишь биологическими факторами, например влиянием половых стероидов, которые могут влиять на поведение опухоли, остается спорным вопросом; возможной причиной является и то, что мужчины, приписывая появляющиеся симптомы старению, позже, чем женщины, обращаются к врачу [228, 302].

У детей и подростков пролактиномы могут манифестировать первичной аменореей и задержкой наступления пубертата [304]. Как уже говорилось выше, у более молодых пациентов более вероятной является макроаденома, резистентная к лечению агонистами допамина [305]. У подростков с гиперпролактинемией высок риск снижения минеральной плотности костей, что является, по-видимому, следствием гипогонадизма, развитие которого в этой ситуации приходится на пик роста массы костной ткани [306].

Лечение

Обзор

Цели лечения пациентов с пролактиномами могут разниться в зависимости от симптоматики, размеров опухоли, наличия гипогонадизма и заинтересованности в беременности [78, 228]. При макроаденомах важными целями лечения являются своевременное уменьшение

размеров опухоли и длительный контроль за ростом, облегчение давления опухоли на окружающие ткани и восстановление функции гипофиза. Помимо этого, желательна нормализация секреции пролактина у всех больных, страдающих гиперпролактинемией в сочетании с гипогонадизмом и бесплодием (особенно если есть желание восстановить фертильность). Другое возможное показание к ликвидации гиперпролактинемии — это присутствие раздражающей галактореи, гинекомастии, гирсутизма и акне. Все эти симптомы можно облегчить нормализацией концентрации пролактина в крови [78, 228].

Средством первого выбора является назначение агонистов допамина большинству нуждающихся в лечении пациентов с пролактиномами [78, 228]. Тем не менее пациентам с микроаденомами, страдающим центральным гипогонадизмом и не планирующим иметь детей в ближайшем будущем, можно назначить заместительную терапию половыми стероидными гормонами или пероральными контрацептивами, а не лечение агонистами допамина, при условии отсутствия роста опухоли во время наблюдения. Исследования с участием больных идиопатической гиперпролактинемией показали, что назначение половых стероидов или контрацептивных препаратов не влияет отрицательно ни на уровень концентрации пролактина в крови, ни на размер опухоли [307, 308].

При бессимптомном течении заболевания у пациентов с микроаденомами и сохранной функцией гонад, а также при отсутствии желания пациента улучшить фертильность, врач может придерживаться выжидательной тактики, не переставая наблюдать за динамикой поведения опухоли [78, 228]. В этой группе рекомендуется наблюдать за уровнем пролактина в крови пациентов, периодически контролировать функции гонад и регулярно выполнять МРТ гипофиза, чтобы не пропустить возможный рост опухоли (рост происходит у 7–10% больных за период от 4 до 6 лет, хотя не все изменения опухоли являются клинически значимыми) или прогрессирование гипогонадизма — и то и другое требует назначения лечения [78, 228]. Несмотря на то что уровень пролактина и размер опухоли, как правило, проявляют тесную положительную корреляцию, в некоторых, правда, редких, случаях опухоль может расти без сопутствующего повышения секреции пролактина [309, 310]. Это наблюдение подтверждает пользу от периодического назначения МРТ гипофиза пациентам, в отношении которых избрана выжидательная тактика, так как это позволяет не пропустить необычные ситуации.

Медикаментозное лечение

Назначение агонистов допамина является краеугольным камнем в лечении больных с пролактиномами, нуждающихся в терапии [228]. Бромокриптин и каберголин являются производными алкалоидов спорыньи; оба эти лекарства одобрены FDA в качестве средств лечения пациентов с гиперпролактинемией и пролактиномами [228]. Перголид в настоящее время в США больше не производится [228]. Кинаголид — средство, не являющееся производным алкалоидов спорыньи, в США никогда не использовался, но его назначают больным в некоторых других странах [302].

Бромокриптин — первое лекарственное средство этого класса, которое начали применять для лечения пролактином и гиперпролактинемии [311]. Он нормализует уровень пролактина приблизительно у 75% больных и помогает восстановить нормальный менструальный цикл у большинства получавших этот препарат женщин [311]. Помимо подавления секреции пролактина, бромокриптин подавляет синтез ДНК и пролиферацию клеток, тем самым способствуя уменьшению размеров опухоли [312, 313].

У почти 76% больных, получавших бромокриптин на протяжении до 10 лет, наблюдали уменьшение размера опухоли [301, 311]. Пример ответа опухоли на лечение бромокриптином приведен на *рис. 3.3*. Степень уменьшения размеров опухоли варьирует на фоне приема бромокриптина у разных больных. На основании анализа результатов 10 исследований с участием 112 пациентов можно утверждать, что у 40% больных произошло уменьшение опухоли более чем на 50% после начала терапии бромокриптином [302, 311]. Динамическое МРТ-исследование показывает, что в некоторых случаях опухоли исчезают полностью. У пациентов с макроаденомами, которые сдавливают перекрест зрительных нервов, после назначения бромокриптина восстановление зрения наблюдается в 80% случаев, причем иногда улучшение наступает через 1–3 дня после начала приема бромокриптина [314]. Видимое уменьшение размеров опухоли занимает разное время; его можно наблюдать в сроки от нескольких недель до нескольких месяцев после начала лечения [314]. Степень уменьшения размеров опухоли и степень

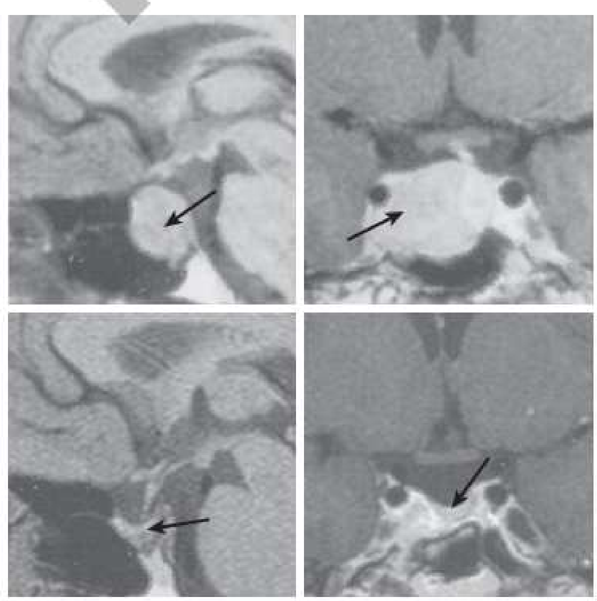


РИС. 3.3. Сагиттальный (*левая верхняя* и *левая нижняя* фотографии) и венечный (*правая верхняя* и *правая нижняя* фотографии) вид магнитно-резонансного изображения у больного с макроаденомой гипофиза до (*верхние* фотографии) и после (*нижние* фотографии) начала терапии бромокриптином. Видно значимое уменьшение размеров опухоли на фоне медикаментозного лечения. Локализация опухоли указана *стрелкой* (Из: Molitch ME: Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am* 28:143–169, 1999, с разрешения)

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

снижения секреции пролактина коррелируют не у всех больных [228, 311]. Некоторым больным, которые не отвечают адекватно на лечение бромокриптином, эффективно помогает каберголин (подробнее об этом будет сказано ниже) [228, 311, 316].

Лечение бромокриптином обычно начинают с дозы 0,625 мг до 1,25 мг ежедневно за один вечерний прием (для того чтобы оптимизировать переносимость), а затем дозу увеличивают каждый 3–7 дней, доводя ее до 2,5 мг в сутки [228, 311]. Титрование дозы следует с 4-недельными интервалами до достижения нормальных показателей уровня пролактина в сыворотке, при условии, что сохраняется хорошая переносимость лекарства. Если суточная доза превышает 2,5 мг, то ее делят на 2–3 приема равными дозами для оптимизации эффективности и переносимости; для достижения нормального уровня пролактина редко требуется суточная доза, превышающая 10 мг [228, 311].

Побочные эффекты от приема бромокриптина чаще всего сводятся к тошноте и ортостатическому головокружению [228, 311]. Минимизировать их можно постепенным титрованием дозы, а в некоторых случаях интравагинальным введением. У некоторых больных эти побочные эффекты со временем проходят самостоятельно. Менее часто встречаются такие побочные эффекты, как головная боль, заложенность носа, сужение артерий пальцев рук, яркие сновидения или ночные кошмары [228, 311]. У некоторых больных может развиться фиброз гипофизарной опухоли, что может стать помехой при попытке последующей транссфеноидальной резекции [317]. В редких случаях наблюдали генерализованное разрастание волокнистой ткани с развитием медиастинального и ретроперитонеального фиброза [311]. Связь между приемом агонистов допамина и развитием сердечной вальвулопатии мы обсудим ниже [318]. Еще одним редким осложнением является развитие психозов и импульсивности; оба эти осложнения исчезают после прекращения приема лекарства [319–321]. Вообще не стоит назначать агонисты допамина больным с психозами в анамнезе [228]. Правда, психотические осложнения могут развиться и у больных, у которых в анамнезе психозы отсутствуют. Медикаментозную терапию пролактином у пациентов, получающих по назначению врача нейролептики, следует проводить под тщательным наблюдением в сотрудничестве с психиатром, чтобы избежать усугубления психиатрической симптоматики, ибо нейролептики являются антагонистами допамина.

У больных, у которых опухоль значительно уменьшается в размерах в ответ на терапию бромокриптином, дозу постепенно уменьшают путем осторожного титрования, так как лечебный эффект можно поддерживать и более низкими дозами [311]. Некоторым пациентам можно отменить препарат после лечения сроком 2–3 года. Хорошими кандидатами на отмену агониста допамина являются больные, у которых нормализовался уровень пролактина в сыворотке, а на МРТ отсутствуют признаки гипофизарной опухоли. Стоит, однако, помнить, что гиперпролактинемия может рецидивировать после отмены бромокриптина [311]. От 20 до 50% больных с микроаденомами и 16% больных с макроаденомами способны самостоятельно поддерживать нормальный уровень пролактина в сыворотке крови после отмены лекарства [322–324]. Следовательно, пациентов надо предупреждать о возможном рецидиве гиперпролактинемии и возобновлении роста опухоли после отмены лекарства, а значит, и о вероятности возобновления медикаментозного лечения.

Каберголин — это другое производное алкалоидов спорыньи с очень долгим периодом полувыведения в сыворотке крови, что позволяет принимать его с большими интервалами (1 или 2 раза в неделю) [228]. Каберголин обладает высокой аффинностью к D_2-рецепторам в гипофизе и очень медленно выводится из организма благодаря длительному связыванию с рецепторами и активному участию в энтерогепатической циркуляции [325].

Каберголин более эффективен, чем бромокриптин, в плане нормализации уровня пролактина и восстановления функций гонад, к тому же он лучше переносится больными [212, 311, 326]. В исследовании, проведенном двойным слепым методом, 459 женщин, страдавших по большей части микропролактиномами, было показано, что лечение каберголином приводит к нормализации уровня пролактина в 83% случаев и восстановлению регулярных менструаций у 72% пациенток [326]. В том же исследовании бромокриптин оказался эффективным в плане нормализации уровня пролактина в 59% случаев, а в плане восстановления регулярных менструаций — в 52% случаев [326]. Точно так же прием каберголина приводил к восстановлению гонадных функций у подавляющего большинства мужчин с гиперпролактинемией [212].

Каберголин также эффективен в уменьшении размеров опухоли у большинства больных с пролактиномами [302, 327, 330]. В исследовании пациентов с гиперпролактинемией, страдавших макроаденомами, которых лечили каберголином, у 96% из 26 больных, ранее не получавших никакого лечения, опухоль уменьшилась более чем на 50% по сравнению с исходным размером [331]. В том же исследовании было показано, что у 64% из 33 больных, резистентных к лечению бромокриптином, произошло уменьшение размеров опухоли более чем на 50% после начала терапии каберголином [331]. В целом имеющиеся к настоящему времени данные позволяют утверждать, что больных, не отвечающих на терапию бромокриптином, можно с успехом лечить каберголином [228].

Терапию каберголином начинают с назначения одной дозы от 0,25 до 0,5 мг 1 раз в неделю. Принимать лекарство надо перед сном с небольшим количеством пищи. Дозу титруют каждые 4–6 недель, стараясь нормализовать уровень пролактина в сыворотке крови [228]. Титровать дозу можно быстрее у больных с крупными опухолями, сдавливающими окружающие ткани. В большинстве случаев достаточной для лечебного эффекта оказывается доза 3,5 мг в неделю или меньше. Приблизительно у 10% больных наблюдают резистентность к каберголину (так же как и к бромокриптину) даже в высоких дозах, что требует применения иных методов лечения, включая хирургическое

вмешательство, лучевую терапию и/или химиотерапию темозоломидом (обсуждается ниже) [228].

У каберголина наблюдают те же побочные эффекты, что и при приеме бромокриптина, но возникают они немного реже [228]. В клиническом испытании с участием 459 женщин с гиперпролактинемией лечение пришлось прекратить у 3% испытуемых из-за побочных эффектов, в то время как прекращать испытание бромокриптина по причине побочных эффектов приходится в 12% случаев [326]. Многих больных, не переносящих бромокриптин, можно с успехом лечить каберголином — внутрь или интравагинально [228, 311]. Действительно, во многих современных руководствах рекомендуют отдавать предпочтение каберголину перед бромокриптином по причине большей эффективности и лучшей переносимости; за исключением случаев запланированного зачатия или беременности [78].

У некоторых больных с болезнью Паркинсона, которых лечили очень высокими дозами каберголина (или перголида, но не бромокриптина), наблюдали поражение сердечных клапанов (вальвулопатию) [332, 333]. У этих больных фиброзные поражения эндокарда возникают вследствие активации серотониновых рецепторов (5HT2B) каберголином, что может привести к клинически значимой недостаточности клапанов [318]. Высокий кумулятивный эффект дозы сочетается с повышением риска возникновения вальвулопатии [332, 333]. Напротив, у пациентов, получающих обычные дозы каберголина (до 2,0 мг в неделю), риск вальвулопатии низок [334–336]. Представляется разумным информировать больных об имеющихся данных и назначать им периодически эхокардиографию (в частности, пациентам, получающим высокие по сравнению с обычными дозы каберголина) [337].

Больным, у которых на фоне лечения каберголином происходит уменьшение размеров опухоли, дозу можно постепенно уменьшить, так как терапевтического эффекта удается достигать на более низких дозах [228]. О полной отмене каберголина можно подумать в тех случаях, когда в течение 2–3 лет наблюдают хороший эффект — стойкую нормопролактинемию и исчезновение признаков опухоли на снимках МРТ. В одном исследовании больных с гиперпролактинемией, у которых удалось добиться нормализации уровня пролактина в крови на срок не меньше 2–3 лет, частота рецидивов (5-летний индекс Каплана–Майера) гиперпролактинемии после отмены лекарства была выше у больных с остаточной опухолью на МРТ, а также у больных с макроаденомами, в сравнении с больными, страдавшими микроаденомами [338, 339]. Из 105 больных с микроаденомами гиперпролактинемия рецидивировала у 42% больных с остаточными опухолями по данным МРТ и 26% больных, у которых к моменту отмены лекарства на МРТ признаков опухоли не было [338, 339]. Из 70 больных с макроаденомами гиперпролактинемия рецидивировала у 78% больных с видимыми остаточными опухолями на МРТ и 33% больных без видимых остаточных опухолей [338, 339]. Всех больных, которым отменяют терапию каберголином, надо предупреждать о риске рецидива и проводить регулярный контроль уровня пролактина в крови, выполнять МРТ гипофиза [228].

Перголид является другим агонистом допамина, который раньше не по инструкции применяли в США для лечения гиперпролактинемии [311]. В отношении эффективности и переносимости перголид является аналогом бромокриптина в лечении пациентов с гиперпролактинемией [340]. В высоких дозах перголид назначают для лечения болезни Паркинсона, и именно такое его применение одобрила FDA. Это лекарство было запрещено к использованию в США в 2007 г., так как оно вызывает вальвулопатию при назначении в высоких дозах для лечения болезни Паркинсона [332, 333].

Кинаголид — агонист допамина, но не производное алкалоидов спорыньи; в некоторых странах (кроме США) его применяют для лечения больных с гиперпролактинемией [341, 342]. Кинаголид оказывается эффективным у 50% больных, резистентных к бромокриптину [341, 342]. Кроме того, некоторые больные переносят кинаголид лучше, чем бромокриптин [341, 342]. Это лекарство пока не одобрено FDA, и в настоящее время недоступно в США и России.

Хирургическое лечение

Хирургические вмешательства на гипофизе обычно выполняют транссфеноидальным доступом с использованием микроскопа или эндоскопа. Такие вмешательства считаются средством второго выбора в лечении больных с пролактиномами [78, 228].

Хирургическое лечение показано больным с макроаденомами, которые не отвечают на лечение агонистами допамина, а также пациентам с признаками сдавления перекреста зрительных нервов или признаками роста опухоли на фоне проведения медикаментозной терапии [228, 343]. Некоторые кистозные пролактиномы не отвечают на лекарственное лечение и подлежат резекции [344]. Кандидатами на хирургическое вмешательство являются также больные с опухолями, резистентными к лечению [78, 228]. Операции показаны пациентам, перенесшим апоплексию гипофиза.

Другим показанием к хирургическому вмешательству является непереносимость терапии агонистами допамина [78, 228, 343]. Дополнительными показаниями к хирургической операции являются такие редкие осложнения, как истечение цереброспинальной жидкости из носа или апоплексия гипофиза, происшедшая на фоне проведения медикаментозной терапии (правда, и то и другое редко происходит у больных с пролактиномами, получающими агонисты допамина) [78, 228].

Пациентам с психотической депрессией или шизофренией опасно назначать лечение агонистами допамина, так как эти лекарства могут ухудшить течение психоза [78, 228]. Таким больным показано хирургическое вмешательство на гипофизе, особенно если опухоль велика и сдавливает зрительный нерв.

У больных с микроаденомами возможным показанием к хирургическому вмешательству является предпочтение самого пациента или его желание по возможности избежать медикаментозного лечения [78, 228, 345]. Однако пациентов с микропролактиномами, выбравших хирургическое вмешательство, следует направлять только к высококвалифицированным

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

нейрохирургам, способным добиться наилучшего исхода [346, 347].

В отношении женщин с макроаденомами, растущими в супраселлярную область, желающих восстановить фертильность, следует подумать о хирургическом вмешательстве, чтобы снизить риск дальнейшего роста опухоли во время возможной беременности, в особенности если лечение агонистами допамина не привело к значительному уменьшению размеров опухоли [78, 228]. Помимо этого, женщины, желающие забеременеть, но резистентные к лечению агонистами допамина, также являются кандидатами на хирургическое лечение [78, 228]. Надо отметить, что этим женщинам для облегчения зачатий в некоторых случаях бывает показана стимуляция овуляции.

Вероятность полной резекции опухоли зависит от ее размеров, локализации, а также от квалификации и опыта нейрохирурга [348]. Совокупные данные 50 исследований показывают, что полной нормализации уровня пролактина в крови удалось добиться у 75% из 2137 пациентов с микроаденомами и у 34% из 2226 пациентов с макроаденомами [302]. Рецидивы были выявлены у 18% больных с микроаденомами и у 23% больных с макроаденомами. Длительной ремиссии гиперпролактинемии удалось добиться приблизительно у 60% пациентов с микроаденомами и лишь у 25% пациентов с макроаденомами из всех перенесших вмешательства на гипофизе [302]. Тем не менее хирургическое вмешательство очень эффективно в отношении быстрой ликвидации сдавления тканей головного мозга опухолью [349]. Больных с дефектами в полях зрения и большими опухолями, не отвечающими быстро на лечение агонистами допамина, следует направлять к опытному нейрохирургу. У таких больных удаление массы опухоли и декомпрессия зрительных трактов приводят к улучшению прогноза в отношении сохранения зрения [228, 349].

После операции функция гипофиза улучшается приблизительно у одной трети пациентов, у которых до операции имел место передний гипопитуитаризм [350]. Однако приблизительно у 20% пациентов, перенесших операцию, могут развиться дефициты гипофизарной функции [350]. Несахарный диабет развивается после операции редко, если ее выполнял опытный нейрохирург [349]. К другим послеоперационным осложнениям относятся носовое кровотечение и истечение из носа цереброспинальной жидкости [349]. В очень редких случаях могут развиться кровотечение в ложе опухоли, менингит или нарушение мозгового кровообращения. Риск смерти во время операции равен в среднем 0,2–0,5%, а в опытных руках стремится к нулю [349]. Интраоперационные осложнения тоже встречаются весьма редко, если вмешательство выполняет опытный, высококвалифицированный специалист [348].

Другие методы лечения (лучевая терапия и химиотерапия)

В настоящее время применение лучевой терапии для лечения больных пролактиномами довольно ограничено [78, 228]. Лучевая терапия очень эффективна в лечении опухолей, и ее можно рекомендовать больным с макроаденомами, которым необходимо устранить опухоль, но которых невозможно адекватно лечить агонистами допамина или выполнить хирургическое удаление аденомы [78, 228]. Следует особо отметить, что нормализации уровня пролактина удается добиться только у 35% больных, получавших комбинированное лечение (лучевая терапия и хирургическое вмешательство), причем эффект достигался в течение 5–15 лет после лучевой терапии [302]. Все в большей степени лучевую терапию осуществляют стереотаксическими методами либо пучком фотонов (гамма-нож, кибернож), либо узконаправленным протонным пучком [351]. Эти новые методы позволяют предохранять ткань головного мозга от избыточной лучевой нагрузки в сравнении со старыми методами лучевой терапии [351]. Стереотаксическую лучевую терапию можно проводить в течение единственного сеанса (этот метод известен под названием «радиохирургия») у подходящих кандидатов, у которых опухоли малы и располагаются на удалении от зрительного нерва и зрительных трактов [351]. Основываясь на исторических сравнениях, можно утверждать, что радиохирургия производит эндокринный эффект быстрее, чем традиционные методы лучевой терапии [352, 353].

Частым осложнением лучевой терапии являются гипопитуитаризм, поражение функций передней доли гипофиза, независимо от метода проведения терапии [351–353]. Это осложнение развивается приблизительно у 40% пациентов к 5-му году после проведенного лечения и становится еще более выраженным в дальнейшей перспективе [351–353]. Поэтому всем больным, перенесшим лучевую терапию, показано ежегодное исследование функции гипофиза и при необходимости назначение заместительной гормональной терапии.

Другими, но нечастыми осложнениями лучевой терапии являются зрительная нейропатия или нейропатии других черепных нервов [351]. К таким же редким осложнениям традиционной лучевой терапии относятся инсульт, некроз височной доли головного мозга или возникновение опухоли мозга, которая может развиться спустя несколько десятилетий после лучевой терапии [351]. Пока неизвестно, позволяет ли прицельная радиотерапия избежать таких нечастых осложнений.

Темозоломид является принимаемым внутрь алкилирующим соединением, которое с высокой эффективностью применяют для лечения глиом, в том числе и мультиформной глиобластомы [354]. Темозоломид действует путем метилирования оснований ДНК, которое приводит к фрагментации ДНК и гибели клетки [355–357]. Это лекарство оказалось полезным в лечении нескольких пациентов с большими, активно растущими пролактиномами или редкими пролактин-секретирующими карциномами, продолжающими увеличиваться несмотря на прием агонистов допамина, хирургическое вмешательство и лучевую терапию [358, 359]. Около 73% больных отвечают на лечение темозоломидом как в случаях, когда целью является уменьшение размеров опухоли, так и в случаях, когда такой целью является нормализация содержания пролактина в крови [355–357]. В некоторых, хотя и не во всех, исследованиях

World peace!

было показано, что экспрессия репарирующего ДНК фермента О6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (O6-methylguanine-DNA methyl-transferase, MGMT) проявляет отрицательную корреляцию с частотой положительного ответа на лечение темозоломидом [355–357]. Отсутствие ответа на лекарство после трех циклов терапии говорит о резистентности активно растущей гипофизарной аденомы (включая пролактиному) к этому средству [357]. Возможно развитие резистентности растущей опухоли к темозоломиду уже в процессе лечения.

Беременность и пролактиномы

- Нормализация уровня пролактина повышает фертильность у женщин с гиперпролактинемией.
- В отличие от микропролактином, макропролактиномы имеют тенденцию к усилению роста во время беременности.
- Назначение бромокриптина перед зачатием безопасно для плода и не влияет на течение беременности.
- Каберголин также считается безопасным средством при его назначении до зачатия, но данные о его действии пока ограничены.

Пролактин-секретирующие аденомы до зачатия и во время беременности

Как уже было сказано выше, гиперпролактинемия, оставленная без лечения, часто снижает фертильность [173, 196, 228]. У этих женщин нормализация уровня пролактина, как правило, приводит к повышению вероятности успешного зачатия [173, 196, 228]. Следовательно, гиперпролактинемия является показанием к назначению агонистов допамина всем женщинам с нарушенной фертильностью [360]. Средством выбора в лечении таких пациенток до зачатия считается бромокриптин (подробно этот вопрос обсуждается ниже) [228].

Некоторые пролактиномы могут увеличиться во время беременности под влиянием высокой концентрации эстрогенов в крови беременной (*рис. 3.4*) [361]. Как уже было сказано выше, во время беременности в норме происходит гиперплазия лактотрофных клеток аденогипофиза, которая постепенно регрессирует в течение нескольких месяцев после родов [362]. У женщин с пролактиномами риск роста опухоли во время беременности для макроаденом выше, чем для микроаденом (*табл. 3.1*) [361]. В целом риск клинически значимого роста опухоли во время беременности, приводившего к сдавлению окружающих тканей, при

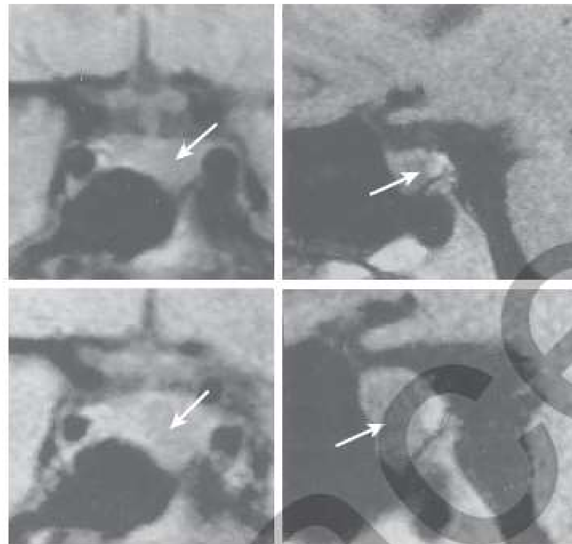


РИС. 3.4. Венечная (*слева, вверху* и *внизу*) и сагиттальная (*справа, вверху* и *внизу*) проекции МРТ-изображения больной с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза; МРТ выполнены до беременности (*верхние* снимки) и в третьем триместре беременности (*нижние* снимки). Отчетливо виден рост опухоли у этой пациентки во время беременности. Больная обратилась к врачу с жалобами на головную боль. Опухоль указана *стрелкой* (Из: Molitch ME: Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am* 28:143–169, 1999, с разрешения)

микроаденомах составил 2,7% (18 из 658 женщин) [361]. У нескольких из этих женщин назначение бромокриптина во время беременности привело к быстрому облегчению симптоматики [361]. Напротив, риск клинически значимого роста опухоли во время беременности составил 22,9% (49 из 214 женщин) у пациенток с макропролактиномами, которые не подверглись хирургической операции или облучению до зачатия [361]. Однако риск роста опухоли во время беременности составил всего 4,8% из числа 148 женщин, которые перенесли операцию на гипофизе или лучевую терапию до зачатия [361]. Следовательно, назначать бромокриптин рекомендуется перед зачатием для того, чтобы уменьшить размер макроаденомы до наступления беременности [228, 361]. Если не удается добиться уменьшения размеров опухоли с помощью одной только медикаментозной терапии, то следует подумать о возможности хирургического вмешательства — для того, чтобы уменьшить размер опухоли и в том числе снизить риск роста аденомы во время планируемой беременности [228, 361].

Грудное вскармливание не сочетается с увеличением размеров пролактиномы или повышенным риском сохранения гиперпролактинемии после окончания

Табл. 3.1. Исходы беременностей у женщин с пролактиномами; данные стратифицированы по размеру опухолей и по типам вмешательств до наступления беременности

Размер опухоли до наступления беременности	Число женщин	Хирургическое или радиационное лечение до наступления беременности	Явный рост опухоли на фоне беременности
Микроаденома	658	Нет	18 (2,7%)
Макроаденома	214	Нет	49 (22,9%)
Макроаденома	148	Да	7 (4,8%)

Из: Molitch ME: Prolactinoma in pregnancy. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 25: 885–896, 2011.

World Peace!

лактации [363–365]. Если отсутствуют признаки сдавления тканей головного мозга, обусловленного активно растущей опухолью, то женщин надо поощрять к грудному вскармливанию. Агонисты допамина подавляют секрецию молока и проникают в молоко, если лактация подавляется не полностью. Таким образом, на фоне лактации и вскармливания не следует назначать агонисты допамина, если для этого нет достаточных оснований — например, рост опухоли, угрожающий сдавлением окружающих тканей.

Эффекты агонистов допамина до зачатия и во время беременности

Клинические испытания агонистов допамина на фоне зачатия и наступившей беременности не проводились. Однако были опубликованы надежные данные о женщинах, которые принимали агонисты допамина во время зачатия [228, 361]. Данных о женщинах, принимавших агонисты допамина во время беременности, гораздо меньше.

Прием бромокриптина в период зачатия и в самом начале беременности не сочетается с повышением частоты выкидышей, врожденных пороков развития, внематочных беременностей или спонтанных абортов, что было показано на материале наблюдения более 6000 беременных женщин (*табл. 3.2*) [361, 366, 367]. У детей, чьи матери получали бромокриптин до и на фоне зачатия, не наблюдали повышения частоты отклонений в развитии в детстве [368]. Данные, полученные на основании наблюдения около 100 женщин, получавших бромокриптин долгое время во время беременности, позволяют утверждать, что прием бромокриптина безопасен во время беременности [361, 369]. Надо, однако, помнить, что данных о безопасности приема бромокриптина во время беременности мало, поэтому принимать решение о назначении бромокриптина беременным следует с осторожностью.

Так же как в случае с бромокриптином, прием каберголина на фоне зачатия и в раннем периоде беременности не причинял вред ни плоду, ни беременной [361]. Дети матерей, принимавших каберголин во время зачатия, не были подвержены повышенному риску врожденных аномалий развития [370–372]. Тем не менее необходимо отметить, что в базе данных по безопасности приема каберголина на фоне зачатия содержится всего 800 историй болезни [361, 373–375]. Следовательно, бромокриптин является агонистом допамина первого выбора для лечения гиперпролактинемии у женщин на момент зачатия, но каберголин можно назначать в случае неэффективности или непереносимости бромокриптина.

Данные по безопасности приема перголида и хинаголида позволяют предполагать, что при их приеме существует повышенный риск поражения плода на фоне приема препаратов на момент зачатия [361, 376, 377]. Следовательно, разумно избегать назначения этих препаратов женщинам, планирующим зачатие ребенка.

Лечение женщин с пролактиномами в период зачатия и беременности

На основании наших представлений о патофизиологической роли избытка секреции пролактина можно полагать, что всем женщинам с гиперпролактинемией, планирующим зачатие и беременность, следует назначать лечение, независимо от того, нарушен у них менструальный цикл или нет [228, 361]. В этой ситуации средством выбора является бромокриптин — в свете большего объема данных по его безопасности, чем у каберголина. Тем не менее каберголин тоже представляется достаточно безопасным средством, его можно назначать в случае неэффективности или непереносимости бромокриптина. Рекомендуется прибегать к барьерной контрацепции до полной нормализации менструального цикла, после чего можно подумать и о зачатии [228, 361]. Таким образом, пропущенная менструация после зачатия раньше привлечет внимание женщины, а это значит, что уменьшится время воздействия на плод агониста допамина, которое

Табл. 3.2. Данные о безопасности приема бромокриптина и каберголина в период зачатия

	После лечения бромокриптином, *n* (%)	После лечения каберголином, *n* (%)	Общая популяция, *n* (%)
Число беременностей	6239	789	
Выкидыши (спонтанные аборты)	620 (9,9%)	60 (7,6%)	10–15%
Внематочные беременности	31 (0,5%)	3 (0,4%)	1,0–1,5%
Прерывание беременности	75 (1,2%)	59 (7,5%)*	20%
Пузырный занос	11 (0,2%)	1 (0,1%)	0,1–0,15%
Число родов на известном сроке	4139	547	
Роды на сроке больше 37 недель	3620 (87,5%)	480 (88,4%)**	87,3%
Преждевременные роды (менее 37 недель)	519 (12,5%)	67 (11,6%)	12,7%
Число родов с известным исходом	5120	475	
Рождение одного ребенка	5031 (98,3%)	463 (98,3%)	96,8%
Рождение более одного ребенка	89 (1,7%)	12 (1,7%)	3,2%
Число новорожденных в известном состоянии	5123	664	
Отсутствие врожденных аномалий	5030 (98,2%)	633 (96,8%)	97%
Наличие врожденных аномалий	93 (1,8%)	21 (3,2%)	3,0%

*В одиннадцати случаях беременность была прервана в связи с наличием врожденных аномалий у плода. **Включая 11 мертворождений.

Worldpeace!

ограничится ранним сроком беременности, т.е. несколькими неделями.

У больных с микроаденомами и идиопатической гиперпролактинемией рост опухоли маловероятен во время беременности [228, 361, 378]. В этих случаях нет необходимости продолжать терапию бромокриптином во время беременности. Тем не менее эти женщины нуждаются в регулярном наблюдении в течение всей беременности, их следует предупредить о небольшом риске роста опухоли во время беременности и проинформировать о признаках (сужение полей зрения, частые или постоянные головные боли), которые могут говорить об увеличении опухоли во время беременности.

Если у женщины появляется хотя бы один из этих симптомов, то ее следует направить к окулисту и неврологу и назначить МРТ без контрастирования области турецкого седла (ограничившись только этой областью) [228, 361]. Мониторинг уровня пролактина в сыворотке во время беременности не имеет никакой диагностической ценности и проводить его не следует [78, 379]. Если появляются признаки роста опухоли и сдавления окружающей мозговой ткани, то можно рекомендовать прием бромокриптина, что часто приводит к уменьшению размера пролактиномы во время беременности (этот факт подтверждается, правда, ограниченным числом наблюдений) [228, 361]. Если реакции на прием агониста допамина нет, то необходимо решать вопрос о хирургическом вмешательстве с целью ослабить давление на зрительный перекрест и устранить нарушения зрения [228, 361]. Так как выполнение хирургического вмешательства на фоне беременности чревато выкидышем, рекомендуется сначала провести пробное медикаментозное лечение [361, 380].

Больные с макроаденомами подвержены более высокому риску клинически значимого роста опухоли во время беременности, особенно если до беременности опухоль уже угрожает сдавлением перекреста зрительных нервов [228, 361, 378]. Если агонисты допамина оказываются неэффективными в плане уменьшения размеров аденомы, то до зачатия следует подумать о хирургическом вмешательстве с целью уменьшения размеров опухоли, чтобы минимизировать риск клинически значимого роста опухоли во время беременности [228, 361].

Так как у большинства больных с макроаденомами во время беременности не происходит существенного роста опухоли, то женщинам, как правило, рекомендуют прекратить прием бромокриптина, если беременность протекает нормально, но в этом случае необходимо регулярно проводить обследование, включая осмотры офтальмолога и невролога (1 раз в триместр или чаще, если того требует клиническая ситуация) [228, 361]. Если опухоль растет и угрожает сдавлением окружающим тканям, то назначают пробную терапию бромокриптином (или каберголином), которая может привести к уменьшению размера опухоли в течение беременности [228, 361, 381, 382]. Если опухоль не реагирует на лечение агонистами допамина, то для устранения сдавления опухолью перекреста зрительных нервов и восстановления зрения можно рекомендовать хирургическое вмешательство [228, 361].

Альтернативный подход к лечению больных с макроаденомами заключается в продолжении приема бромокриптина в течение всего срока беременности [361, 383–385]. Можно ожидать, что такой подход позволит снизить риск роста опухоли во время беременности, но при этом увеличится экспозиция плода к лекарству. В отсутствие убедительных данных о безопасности такого подхода не рекомендуется широко его рекомендовать, но его можно обсудить с больной, познакомив с альтернативой — в зависимости от анатомического положения и размера опухоли.

Независимо от выбранного подхода к лечению пролактиномы во время беременности рекомендуется выполнять МРТ-исследование всем женщинам через несколько месяцев после родов и проконтролировать уровень пролактина в крови после прекращения грудного вскармливания [228, 361]. Если после прекращения вскармливания сохраняется гиперпролактинемия, то при наличии показаний следует назначить терапию агонистами допамина [228, 361].

Основная библиография

Ben-Jonathan N, Hnasko R: Dopamine as a prolactin (ПРЛ) inhibitor. *Endocr Rev* 22: 724 — 763, 2001.

Christensen HR, Murawsky MK, Horseman ND, et al: Completely humanizing prolactin rescues infertility in prolactin knockout mice and leads to human prolactin expression in extrapituitary mouse tissues. *Endocrinology* 154: 4777–4789, 2013.

Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, et al: Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 349: 2023–2033, 2003.

Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA: Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 72: 377–382, 2010.

Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, et al: Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 27: 485–534, 2006.

Hilfiker-Kleiner D, Struman I, Hoch M, et al: 16-kDa prolactin and bromocriptine in postpartum cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep* 9: 174–182, 2012.

Horseman ND, Gregerson KA: Prolactin actions. J Mol Endocrinol 52: R95–R106, 2014.

Klibanski A: Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med* 362: 1219–1226, 2010.

Klibanski A, Greenspan SL: Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 315: 542–546, 1986.

Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, et al: Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med* 303: 1511–1514, 1980.

Liu JK, Patel J, Eloy JA: The role of temozolomide in the treatment of aggressive pituitary tumors. *J Clin Neurosci* 22: 923–929, 2015.

Melmed S: Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol* 7: 257–266, 2011.

Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al: Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 273–288, 2011.

Smith TP, Kavanagh L, Healy ML, et al: Technology insight: measuring prolactin in clinical samples. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3: 279–289, 2007.

Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al: A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 331: 904–909, 1994.

Полная библиография

См. полный список литературы на сайте **Expert-Consult.com**

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ГЛАВА 4

Стероидные гормоны и другие липидные молекулы, участвующие в репродукции человека

Джером Ф. Штраус III
Гаррет А. Фицджеральд

В организме липиды служат субстратами метаболизма, структурными компонентами клеточных мембран и сигнальными молекулами. В этой главе рассматривается многообразие липидных молекул, которые участвуют в передаче сигналов, отвечающих за репродукцию человека, включая их номенклатуру, общие пути их синтеза и метаболизма, пути физиологического контроля их функций, пути фармакологического изменения этих функций, а также расстройства, которые препятствуют их нормальному синтезу и метаболизму. Глава в основном посвящена стероидам и эйкозаноидам, потому что они играют главную роль в регуляции половой дифференцировки, в нормальной функции тканей, участвующих в репродукции, а также в патогенезе заболеваний, поражающих эти ткани.

Стероидные гормоны: структура и номенклатура

- Название «стероиды» — это не синоним биологической активности, а название остова молекул, часть которых обладает специфической биологической активностью.
- Локализация гидроксильных групп, а также их размещение в α- (ниже плоскости молекулы) или в β-положении (выше плоскости стероидного ядра) оказывает решающее влияние на биологическую активность стероидных гормонов.
- Синтетические «биологически идентичные» стероидные гормоны представляют собой смесь стереоизомеров, состав которой влияет на биологическую активность.

Стероидные гормоны и секостероидный прогормон, витамин D, принадлежат древнему семейству сигнальных молекул с разнообразными функциями, в том числе и с функцией регуляции репродуктивных процессов у мужских и женских особей. У человека стероидные гормоны синтезируются из холестерина, который в большом количестве содержится в плазме крови, а также является структурным компонентом плазматических мембран и других органелл. По всей видимости, незначительные вариации в строении четырех соединенных друг с другом колец стерольной молекулы и в составе боковых цепей приводят к появлению молекул, обладающих различной биологической активностью.

В основе строения всех стероидных гормонов находится циклопентанопергидрофенантреновое кольцо. Все атомы углерода этой четырехчленной структуры пронумерованы арабскими цифрами, а кольца обозначены заглавными латинскими буквами (*рис. 4.1*). Семейства природных стероидов обозначаются соответственно насыщенным кольцевым структурам родительского соединения: *холестаны*, типичным представителем которых является холестерин (5-холестен-3β-ол), имеющий в своем составе 27 атомов углерода; *прегнаны*, имеющие в своем составе 21 атом углерода (например, 4-прегнен-3–20-дион, который по традиции называют *прогестероном*); *андростаны*, имеющие в составе 19 атомов углерода (например, 17β-гидрокси-4-андростен-3-он, который по традиции называют *тестостероном*). *Гонаны* содержат 17 атомов углерода, являясь, по существу, исходным циклопентанопергидрофенантреновым скелетом; они представлены синтетическими прогестинами (например, дезогестрелом, норгестиматом, гестоденом). Название углеродного скелета не синонимично биологической активности, каковая

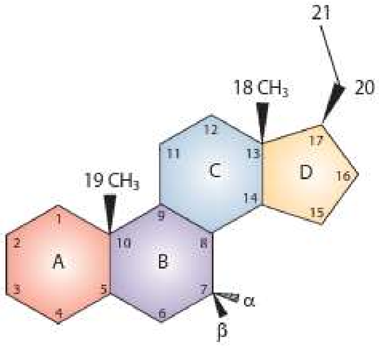


РИС. 4.1. Стероидное ядро. Кольца обозначаются заглавными латинскими буквами, а атомы углерода пронумерованы арабскими цифрами. Связи водорода и замещающих групп показаны над (β, *сплошная линия* или *закрашенный треугольник*) или под (α, *прерывистая линия* или *заштрихованный треугольник*) плоскостью стероидного ядра

определяется главным образом (но не исключительно) тем, какие структуры из семейства ядерных факторов транскрипции (классических рецепторов к стероидным гормонам) эти молекулы активируют. Например, кортизол и прогестерон являются представителями семейства прегнанов, но обладают различной биологической активностью и действуют через разные рецепторы. Синтетические молекулы, активирующие прогестероновые рецепторы, получают из андрогенов, содержащих 18 атомов углерода (производные 19-нортестостерона), и они, таким образом, являются представителями семейства эстранов. 27-Гидроксихолестерол, представитель семейства холестанов, является селективным модулятором активности эстрогенных рецепторов [1].

Расположение замещающих групп в стероидном кольце обозначается номером атома углерода, к которому эти группы присоединены. Заместители, присоединенные в нескольких определенных положениях, оказывают значимое влияние на метаболизм и биологическую активность стероидных гормонов, в том числе в положениях 3, 7, 11 и 17. Атомы, присоединенные к асимметричным центрам, по соглашению, обозначаются символами α, если они расположены ниже плоскости стероидного кольца (в структурных формулах их связи обозначаются прерывистыми линиями или заштрихованными треугольниками, что указывает на α-конфигурацию). Положение β (обозначаемое сплошной линией или закрашенными треугольниками) присваивается атомам заместителей, расположенным выше плоскости стероидного кольца. Гормональные рецепторы и связывающие стероиды белки (например, глобулин, связывающий половые стероиды, sex hormone binding globulin, СHBG) проявляют специфичность в отношении стереоизомеров. В случае рецепторов к эстрогенам активен 17β-эстрадиол, а 17α-эстрадиол нет. В случае рецепторов к андрогенам тестостерон в конфигурации с положением гидроксильной группы 17β активен, а с положением 17α эпитестостерон проявляет меньшую активность.

Различные ферменты катализируют окисление или восстановление α- и β-гидроксильных групп, а также восстанавливают Δ^4 двойную связь в кольце А с образованием либо 5α-, либо 5β-молекул. Такие 5α-восстановленные стероиды могут быть активными (например, 5α-дигидротестостерон, активирующий рецепторы к андрогенам) или неактивными (например, 5α-дигидропрогестерон) по отношению к рецепторам классических стероидных гормонов. Однако предположение о том, что восстановленные в положении 5α прегнаны неактивны, было опровергнуто открытием того факта, что восстановленные в положении 5α глюкокортикоиды могут обладать противовоспалительной активностью через рецепторы к глюкокортикоидам [2]. Несмотря на то что восстановленные в положении 5β стероиды не способны, как правило, активировать рецепторы к классическим стероидным гормонам, эти стероиды, как и некоторые, восстановленные в положении 5α молекулы, оказывают биологическое действие на рецепторы, не принадлежащие к семейству рецепторов к стероидным гормонам, включая модуляцию функций рецепторов к нейротрансмиттерам.

В медицинской литературе природные стероидные гормоны редко называют их систематическими химическими наименованиями, в которых указывается на их принадлежность к тому или иному семейству стероидных соединений; вместо них употребляют тривиальные названия (например, тестостерон, а не 17β-гидрокси-4-андростен-3-он).

Стероидные гормоны, используемые в клинической практике, получают из биологических источников (например, из конъюгированных эстрогенов лошадиной мочи); полусинтетическими методами, в том числе из растительных стеролов (например, из стигмастерола или диосгенина), которые можно модифицировать так, чтобы получить молекулу природного стероида; полностью синтетическими методами, в результате чего получают изомеры гормонов с различной биологической активностью; во многих случаях синтезируют стероидные лекарственные средства, молекулы которых невозможно найти в тканях животных или растений (например, медроксипрогестерона ацетат и норгестрел). «Биологически идентичные» стероидные гормоны, полученные методами химического синтеза, часто представляют собой смеси изомеров, часть которых не является природными, и их биологическая активность отличается от активности стероидных гормонов, продуцируемых в человеческом организме. В связи с этим многие специалисты высказывают сомнение в правомочности использования термина «биологически идентичные» гормоны, так как он может вводить в заблуждение.

Строение стероидогенных органов и клеток

- Механизмы стероидогенеза осуществляются в специфических компартментах на органном, клеточном и субклеточном уровнях.
- Биосинтез эстрогенов обычно требует согласованной активности двух различных органов или клеток двух типов.

Механизмы стероидогенеза локализованы в специфических компартментах на органном, клеточном

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

и субклеточном уровнях, что имеет серьезное значение для регуляции продукции стероидных гормонов [3–6]. Синтез стероидов предусматривает последовательность модификаций молекулы холестерина, в результате которых всегда происходит отщепление боковой цепи, разрывы двойных связей в циклах и добавление гидроксильных функциональных групп, что предусматривает неизменное прохождение всех необходимых стадий (хотя некоторые специалисты утверждают, что существуют пути с выпадением некоторых звеньев) превращения в последовательности: холестерин — прегнан — андростан и, наконец, эстран.

Клетки специфических типов способны выполнить несколько из этих этапов, но в одной клетке редко происходит превращение холестерина в эстроген. Особенностью биосинтеза эстрогенов является необходимость взаимодействия двух различных тканей или клеток двух различных типов. Это взаимодействие позволяет модулировать продукцию эстрогенов и андрогенов факторами, которые независимо друг от друга влияют на клетки, участвующие в синтезе предшественников, помимо клеток, в которых осуществляется последний этап биосинтеза — ароматизация молекулы [7]. Эта кооперация наглядно подтверждается синтезом эстрадиола в фолликулах яичников, где ЛГ воздействует на текальные клетки, стимулируя продукцию предшественников андрогенов, а ФСГ воздействует на гранулезные клетки, стимулируя ароматизацию андрогенов, превращая их таким образом в эстрогены. Плацентарный синтез эстрогенов таким же образом требует поступления предшественников из других тканей, в частности из надпочечников плода, продукция же этих предшественников находится под контролем фетального гипофизарного АКТГ. Сульфатированный дегидроэпиандростерон (ДГЭА), секретируемый из фетального слоя коры надпочечников, обладает пренебрежимо низкой андрогенной активностью в организме плода и высокой растворимостью в плазме, что позволяет легко транспортировать его в плаценту, где происходит отщепление сульфатной группы, после чего в синцитиотрофобласте происходит ароматизация. Кооперативное взаимодействие между клетками различных типов очень важно также для регуляции продукции стероидных гормонов в головном мозге и продукции биологически активных гормонов в области поражений, обусловленных эндометриозом, и в злокачественных опухолях молочной железы и эндометрия.

Другим примером компартментализации стероидогенеза на органном уровне является кора надпочечников, которая разделена на отчетливо различающиеся гистологически и функционально зоны, в которых происходит синтез и секреция: в клубочковой зоне — синтез минералокортикоидов, в пучковой зоне — глюкокортикоидов, а в сетчатой зоне и фетальной зоне фетальной коры надпочечников — надпочечниковых андрогенов [4, 8]. Главным функциональным отличием клубочковой зоны от остальных двух является присутствие в ней альдостеронсинтазы, которая экспрессируется исключительно в клубочковой зоне, но зато в ней не экспрессируются 17α-гидролаза/17,20-десмолаза (CYP17A, которую называют также P450c17). Тем не менее CYP17A в больших количествах присутствует в пучковой и сетчатой зонах. Сетчатая зона экспрессирует низкий уровень дегидрогеназы 2,3β-гидроксистероидов, фермента, кодируемого геном *HSD3B2*. Лиазная активность человеческого CYP17A1 слабо проявляется в отношении прогестерона, поэтому восстановительное превращение прегненолона в прогестерон, происходящее под действием слабой активности 3β-стероид-дегидрогеназы, облегчает превращение прегненолона в ДГЭА в сетчатой зоне коры надпочечников. Повышенное содержание в сетчатой зоне цитохрома b_5, который благодаря аллостерическому механизму повышает лиазную активность человеческого CYP17A1, способствует дальнейшему повышению продукции ДГЭА. Помимо этого, в сетчатой зоне повышено содержание сульфотрансферазы. Такое сочетание разнообразной ферментативной активности благоприятствует синтезу сульфата ДГЭА.

Накопление, хранение и транспорт холестерина

- Стероидогенные клетки не создают запасов синтезированных в них стероидных гормонов.
- Холестерин захватывается стероидогенными клетками для синтеза стероидов из липопротеинов плазмы крови, синтезируется в этих клетках *de novo* и образуется в результате гидролиза стерольных эфиров, хранящихся внутри клеток в липидных каплях.
- Для клеток, в большом количестве синтезирующих стероидные гормоны, главным источником является холестерин, поступающий из плазмы крови.
- Основным фактором, лимитирующим скорость стероидогенеза, является перемещение холестерина к внутренней митохондриальной мембране.

Стероидогенные клетки обладают структурными особенностями, которые позволяют им с большой эффективностью захватывать и накапливать холестерин для его дальнейшего использования в стероидогенезе (*рис. 4.2*) [5, 9]. В отличие от клеток, продуцирующих белковые гормоны, клетки, продуцирующие стероиды, не хранят синтезированные стероидные гормоны; они синтезируют стероиды по требованию из накопленного холестерина, поступившего из плазмы, синтезированного *de novo*, хранившегося в плазматической мембране или синтезированного из стерольных эфиров, находящихся в жировых капельках. Из-за ограниченной растворимости холестерина в воде (он образует агрегаты при концентрации 25–40 нМ [критическая концентрация для образования мицелл]) требуется множество белков для эффективного перемещения предшественников стероидных гормонов из одного клеточного компартмена в другой.

Плазматическая мембрана содержит наибольшее количество клеточного свободного холестерина, который поступает туда из липопротеинов плазмы и синтезируется *de novo* из стеролов. Этот стероловый пул не статичен. Происходит постоянный обмен со свободным холестерином плазмы. Стеролы мигрируют

World peace!

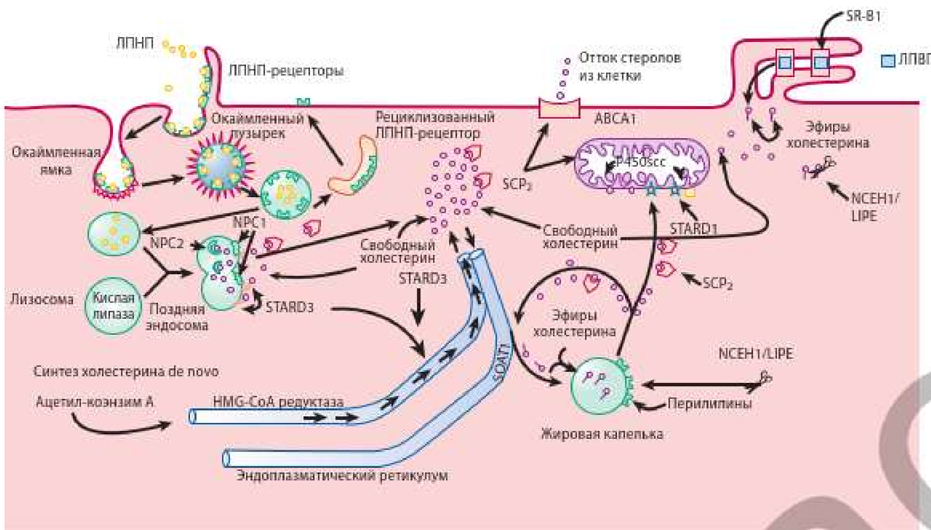


РИС. 4.2. Накопление, хранение и транспорт холестерина в стероидогенных клетках. ABCA1 — АТФ-связывающий кассетный транспортер A1; FFA — свободные жирные кислоты; HDL — липопротеины высокой плотности; HMG-CoA reductase — 3-гидрокси-3-метилглютарилкоэнзим А-редуктаза; LDL — липопротеины низкой плотности; LIPE — гормон-чувствительная липаза; NCEH1 — нейтральная гидролаза эфиров холестерина; NPC — тип С Нимана–Пика; SR-B1 — захватывающий рецептор типа B; STARD1 — стероидогенный острый регуляторный белок; STARD3 — переносящий липиды домен 3 стероидогенного острого регуляторного белка; SCP_2 — стерол-переносящий белок 2; SOAT1 — стерол-О-ацилтрансфераза-1; VDAC2 — потенциалзависимый анионный канал 2

через мембрану, выходя из клетки, и возвращаясь в нее. В ходе этого циклического процесса стеролы могут использоваться для синтеза стероидных гормонов или эстерифицироваться и откладываться в жировые капельки.

Над поверхностью плазматической мембраны выступают многочисленные микроворсинки, на которых расположены захватывающие липопротеины рецепторы — представители семейства рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) (например, рецепторы к ЛПНП, рецептороподобный белок ЛПНП, рецептор к липопротеинам очень низкой плотности — ЛПОНП) [5]. Эти рецепторы опосредуют захват липопротеинов и их эндоцитоз, после чего липопротеины транспортируются в лизосомы, где происходит разрушение аполипопротеина. Эфиры холестерина затем гидролизуются под действием кислой липазы А (липаза А кодируется геном *LIPA*) и в клетку высвобождается свободный холестерин. Выраженный дефицит кислой липазы (болезнь Вольмана) проявляется накоплением в лизосомах эфиров холестерина и триглицеридов, что может привести к повреждению стероидогенных клеток и нарушению продукции гормонов [5]. Стимуляция стероидогенных клеток тропными гормонами увеличивает число ЛПНП-рецепторов на клеточной поверхности, что ускоряет интернализацию ЛПНП и их разрушение в лизосомах.

Свободный холестерин высвобождается из лизосом через систему стерол-связывающих белков, кодируемых генами (*NPC1, NPC2*), при мутациях которых развивается болезнь накопления холестерина, болезнь Нимана–Пика типа С. NPC2, растворимый лизосомный белок, передает свободный холестерин белку NPC1, холестерин-связывающему белку, фиксированному на клеточной мембране и контролирующему выход стеролов из лизосом. Другие стерол-связывающие белки, включая стерол-несущий белок-2 (SCP_2), переносящий липиды домен 3 стероидогенного острого регуляторного белка (STARD3), известный также под названием метастатического белка лимфатических узлов 64 (MLN64), STARD4 и STARD5, могут участвовать во внутриклеточном транспорте холестерина к различным органеллам, в том числе из эндосом в плазматический ретикулум, пероксисомы и в конечном счете в митохондрии [5, 10–12]. В стероидогенных железах, регулируемых тропными гормонами (например, в яичниках или коре надпочечников), доставка субстрата — холестерина в митохондрии, где он подвергается отщеплению боковой цепи под действием особых ферментов, осуществляется стероидогенным острым регуляторным белком (StAR или STARD1) [5].

Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) тоже могут быть источником холестерина для синтеза стероидных гормонов по пути, отличному от «пути ЛПНП» [3, 13]. Рецепторы к ЛПВП (захватывающие рецепторы типа B класса 1 [сокращенно SR-B1]) локализованы в тесно расположенных микроворсинках, образующих «микроворсинчатые каналы», в которых откладываются частицы ЛПВП [3]. Эндотелиальные липазы (печеночная липаза или эндотелиальные происходящие из клеток липазы) могут облегчать захват содержащихся в ЛПВП стеролов стероидогенными клетками, в том числе и селективный захват стероловых эфиров ЛПВП. Подобно экспрессии ЛПНП-рецепторов, экспрессия SR-B1 повышается в ответ на тропную стимуляцию, облегчающую использование доставленного ЛПВП субстрата.

Эфиры холестерина из ЛПВП селективно интернализуются посредством SR-B1, при этом аполипопротеин остается на клеточной поверхности. Интернализованные негидролизованные эфиры холестерина ЛПВП затем расщепляются в цитозоле под действием стеролэстеразы, оптимум pH для которой имеет место именно в этом компартменте (этот фермент называют

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

также *гормон-стимулируемой липазой*, кодируемой геном *LIPE*, или *нейтральной расщепляющей эфиры холестерина гидролазой*, кодируемой геном *NCEH1*), с образованием свободного холестерина [3, 9, 13].

Синтез холестерина *de novo* — процесс, в котором участвуют по меньшей мере 17 ферментов, происходит преимущественно в гладком эндоплазматическом ретикулуме (ГЭР) [5]. В некоторых стероидогенных клетках ГЭР по объему в 10 раз превышает шероховатый эндоплазматический ретикулум. В некоторых клетках ГЭР принимает уникальные формы, образуя, например, завитки, которые обнаруживаются в тестикулярных клетках Лейдига. Ферменты, участвующие в образовании и метаболизме стероидных гормонов, также фиксированы в гладком эндоплазматическом ретикулуме. Тропные гормоны, стимулирующие стероидогенез, обычно активируют синтез холестерина *de novo* и его захват из липопротеинов.

Результаты нескольких исследований позволяют предполагать, что синтез холестерина *de novo* производит важные местные регуляторы репродуктивной функции помимо субстрата для синтеза стероидных гормонов. Биосинтетические промежуточные соединения от ланостерина до холестерина, как было показано в этих исследованиях, стимулируют созревание ооцитов в опытах *in vitro*; было высказано предположение, что эти соединения также играют роль в сперматогенезе [14, 15]. Эти 4,4-диметилстеролы, которые называют также *стеролами, активирующими мейоз*, содержат 29 углеродных атомов, они обнаружены в жидкостях яичек и фолликулов в низких микромолярных концентрациях. Однако их физиологическая роль в созревании гамет *in vivo* пока не подтверждена на основании опытов на мышах с целенаправленной делецией гена, кодирующего 14α-деметилазу ланостерола в Р450, CYP51A1. Эти опыты показывают, что синтез *de novo* активирующих мейоз стеролов не обязателен для нормальной репродукции [16]. Потенциальное использование активирующих мейоз стеролов в клинике для стимуляции репродукции остается пока предметом научных дискуссий.

Важность холестерина, циркулирующего в плазме в составе ЛПНП, ЛПВП и других липопротеинов, в качестве предшественника стероидных гормонов в тканях, продуцирующих большие количества стероидных гормонов (например, желтое тело и пучковая и сетчатая зоны коры надпочечников), в сравнении с синтезированным *de novo* холестерином, демонстрируется тем фактом, что радиоактивно меченый холестерин в плазме крови человека практически полностью уравновешивается со стероидогенным пулом холестерина. Дополнительным подтверждением важной роли циркулирующего в составе липопротеинов холестерина в стероидогенезе являются результаты исследования β-гиполипопротеинемии, заболевания, при котором в крови практически отсутствуют ЛПНП [17, 18]. Это редкое метаболическое расстройство сочетается со снижением продукции стероидов в коре надпочечников и прогестерона в лютеиновой фазе и во время беременности, хотя этого уровня прогестерона обычно бывает достаточно для полноценного протекания беременности. В случае ЛПВП индивиды с миссенс-мутацией гена *SR-B1* (с заменой пролина на серин в положении 297), которая подавляет функцию захвата липопротеинов микроворсинками, имеют повышенную концентрацию ЛПВП в крови и сниженный стероидогенез в коре надпочечников в ответ на стимуляцию АКТГ [13].

У индивидов с семейной гиперхолестеринемией, возникающей вследствие инактивирующих мутаций генов, кодирующих рецептор к ЛПНП, обнаруживается небольшое нарушение функции стероидогенных желез, что отражает способность альтернативных механизмов захвата и накопления стеролов компенсировать дефицит рецепторов к ЛПНП. Обычно назначаемые понижающие уровень холестерина статины, которые подавляют активность 3-гидрокси-3-метилглютарил-коэнзим-А-редуктазы, т.е. фермента, лимитирующего скорость синтеза холестерина *de novo*, не нарушают стероидогенез в надпочечниках, яичках и яичниках взрослых людей, несмотря на снижение концентрации ЛПНП в сыворотке крови [19, 20].

Синдром Смита–Лемли–Опица — аутосомно-рецессивное заболевание, позволяющее разобраться во взаимодействии холестерина плазмы и синтеза стеролов *de novo* в обеспечении доставки предшественников для фетального стероидогенеза [21]. Заболевание вызывается инактивирующими мутациями фермента, участвующего в последних этапах синтеза холестерина, 3β-гидроксистероид-Δ7-редуктазы (кодируемой геном *DHCR7*). В результате снижается уровень холестерина, но повышается концентрация в крови 7-дегидрохолестерина. Гипоспадия и псевдогермафродитизм являются частыми находками у больных новорожденных мужского пола, что является признаком синтеза тестостерона в яичках. Во внутриутробном периоде снижается также продукция эстрогенов, что связано со снижением продукции гормонов в коре надпочечников плода. У некоторых больных отмечается надпочечниковая недостаточность, но у других она компенсируется за счет повышения секреции АКТГ [21, 22]. Стероиды с ненасыщенным кольцом В (1,3,5[10],7-эстратетрены), встречающиеся у лошадей, синтезируются из 7-дегидрохолестерина, который накапливается в клетках, демонстрируя тем самым, что стероидогенные ферменты не нуждаются в холестерине как в субстрате [23].

Десмостеролоз — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое мутациями в 3β-гидроксистерол-Δ^{24}-редуктазе (кодируемой геном *DHCR24*), также проявляется псевдогермафродитизмом у больных мальчиков, вероятно, вследствие нарушения синтеза тестостерона в фетальных яичках [21].

Цитоплазматические жировые капельки представляют собой еще одно крупное депо субстрата в стероидогенных клетках. Почти 80% от общего содержания холестерина в стероидогенных клетках обнаруживается в эстерифицированном виде именно в жировых капельках. Стероловые эфиры синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме из холестерина, поступившего из липопротеинов или синтезированного *de novo* под действием стерол-О-ацилтрансферазы-1, упомянутого выше ацетилкоэнзима-А,

World Peace!

холестерин-ацилтрансферазы-1, кодируемых одним или двумя родственными генами [24]. Эфиры, образуемые стерол-О-ацилтрансферазой-1, накапливаются внутри гладкого эндоплазматического ретикулума, а затем отшнуровываются от него в виде жировых капелек (см. рис. 4.2). Целенаправленная мутация в гене *Soat-1* у мышей приводит к значительному уменьшению запасов стероловых эфиров в коре надпочечников без значимого уменьшения базальной или стимулируемой АКТГ продукции кортикостерона клетками надпочечников. Эти данные позволяют предположить, что транзит через пул стероловых эфиров не является непременным этапом стероидогенеза из холестерина.

Мембрана, окружающая жировые капельки, содержит семейство белков, называемых перилипинами [25, 26]. Эти белки защищают содержимое капелек от гидролиза в их основном состоянии. Кроме того, перилипины служат опорой, на которой фиксированы липазы, и способствуют физическому и функциональному взаимодействию между жировыми капельками и другими органеллами, в том числе и с митохондриями. Мобилизация запасов эфиров холестерина происходит в результате стимуляции тропными гормонами. Опосредуемый 3',5'-циклическим аденозинмонофосфатом процесс приводит к фосфорилированию перилипинов протеинкиназой А, после чего перилипины отделяются от мембран жировой капельки, открывая липазам доступ к стероловым эфирам.

Липазы, высвобождающие холестерин из стероловых эфиров, — это гормон-чувствительная липаза и нейтральные холестеролэстеразы (см. рис. 4.2) [9, 27–29]. Протеинкиназа А активирует гормон-чувствительную липазу, фосфорилируя остатки серина, что позволяет стеролэстеразам связываться с жировыми капельками. Роль этого фермента в стероидогенезе была подтверждена снижением продукции кортикостерона на фоне стимуляции АКТГ в сочетании с накоплением жировых капелек в клетках коры надпочечников мышей с делецией гена *Lipe*. Мутации, индуцированные в генах *Lipe* и *Nceh1*, приводили к гипертрофии коры надпочечников и накоплению в их клетках липидов, но не нарушали стимулированную АКТГ продукцию кортикостерона. Результаты опытов на этих двух мышиных моделях позволяют предполагать, что гормон-чувствительная липаза и нейтральная гидролаза эфиров холестерина, действительно, играют роль в мобилизации стероловых эфиров. Многообразие влияний дефицита ферментов на стероидогенез в этих мышиных моделях можно объяснить особенностями наследственности мышей и их возрастом на момент исследования, так как накопление липидов само по себе может оказывать повреждающее действие на другие клеточные функции, помимо нарушения гидролиза эфиров холестерина.

Размеры и число жировых капель изменяются параллельно уменьшению или увеличению пула эфиров холестерина [30]. Количество запасенных в липидных каплях эфиров холестерина определяется доступностью холестерина, возникшего в результате синтеза *de novo*, холестерина, поступившего в клетку из липопротеинов, а также стероидогенной активностью клетки. Тропная стимуляция гидролиза эфиров холестерина вовлекает холестерин в стероидогенез, выводя из-под действия SOAT1 и предупреждая реэстерификацию холестерина, уменьшая тем самым его содержание в жировых каплях. Напротив, фармакологическая блокада синтеза стероидных гормонов (например, воздействием агента, блокирующего отщепление боковой цепи холестерина, аминоглютетимида) или нарушение использования холестерина в стероидогенезе (например, при врожденной липоидной гиперплазии надпочечников) повышает накопление стероловых эфиров, так как увеличивает количество холестерина, доступного действию SOAT1 [5].

Точная судьба внутриклеточных изменений холестерина, поступающего в клетку из липопротеинов, свободного холестерина, высвобождающегося из клеточной мембраны, или холестерина, покидающего жировые капли, пока не выяснена. Многое неизвестно относительно пути, каким стерол представлен в митохондриях, а это является первым этапом стероидогенеза. Представляется вероятным, что распределение стерола внутри и вне органелл происходит за счет трубочек и пузырьков поздних эндосом, содержащих переносящие липиды белки [5]. Эти белки, участвующие в переносе, возможно, включают связывающий АТФ кассетный транспортер G1 (ABCG1), белки, напоминающие по структуре StAR (STARD1), в том числе и его генетические аналоги STARD3, STARD4, STARD5 (см. рис. 4.2) и SCP2 [5, 10–12]. Специфическую роль этих белков еще предстоит выяснить, но их функция может оказаться избыточной, так как у мышей с делецией гена, кодирующего STARD1, не наблюдают выраженных изменений стероидогенеза.

Митохондрии стероидогенных клеток часто обнаруживаются в непосредственной близости от цитоплазматических липидных капель, что облегчает перемещение субстрата из депо в митохондрии. Кристы этих митохондрий имеют трубчато-пузырьковое строение, в отличие от пластинчатого строения крист в других клетках. Такое ремоделирование крист в синцитиотрофобласте человека, как считается, облегчает стероидогенез. Внутренняя митохондриальная мембрана содержит фермент, катализирующий отщепление боковой цепи холестерина, первый этап на пути превращения в стероидные гормоны, а именно в прегненолон. Гидрофобная молекула холестерина должна перейти от наружной мембраны митохондрии к ее внутренней мембране, преодолев пространство между ними, заполненное водным раствором. Это перемещение является процессом, который главным образом лимитирует скорость стероидогенеза [5]. Способность синтезировать большие количества стероидного гормона в ответ на тропную стимуляцию требует работы STARD1, представителя доменного семейства START, который в большой степени ускоряет приток субстрата в систему отщепления боковой цепи (см. рис. 4.2) [5]. Митохондриальная система отщепления боковой цепи находится в непосредственном контакте с расположенными ниже на пути стероидогенеза ферментами эндоплазматического ретикулума, что позволяет осуществлять эффективный метаболизм прегненолона.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Регуляция внутриклеточного баланса холестерина

- Клеточный захват холестерина липопротеинов и синтез холестерина *de novo* являются в высшей степени регулируемыми процессами.
- Тропные гормоны, которые стимулируют стероидогенез, ускоряют захват холестерина липопротеинов и внутриклеточный синтез холестерина *de novo*.

Внутриклеточное содержание свободного (неэстерифицированного) холестерина достаточно точно регулируется транскрипционными, посттранскрипционными и посттрансляционными механизмами. Экспрессия генов, участвующих в биосинтезе холестерина (например, гена, кодирующего 3-гидрокси-3-метилглютарил-коэнзим-А-редуктазу, *MHGCR*), и захват холестерина из липопротеинов низкой плотности плазмы (за который отвечает ген *LDLR*) контролируются основными факторами транскрипции — стерольными регуляторными элемент-связывающими белками (sterol regulatory element-binding proteins) — SREBF1, кодирующий SREBP-1a и SREBPB-1c, и SREBF-2, который кодирует SREBP-2 [5, 31]. SREBP-1a и SREBP-2 являются ключевыми факторами транскрипции, регулирующими синтез холестерина. Белки группы SREBP синтезируются в форме неактивных предшественников, которые в связанном виде находятся в эндоплазматическом ретикулуме. Они в свою очередь взаимодействуют с регуляторными белками, белком, активирующим расщепление SREBP (SREBP-cleavage activating protein, SCAP), и индуцируемыми инсулином генами (insulin-induced genes) 1 и 2, которые подавляют активность SCAP. Когда в клетках истощается запас стеролов, SCAP транспортирует белки SREBP из эндоплазматического ретикулума в аппарат Гольджи, где SREPB расщепляются под действием двух независимых протеаз, с высвобождением NH_2-концевого домена факторов транскрипции, которые переходят в ядро, где активируют гены, контролирующие синтез и захват липидов. Увеличение холестериновой нагрузки подавляет переход SREBP в аппарат Гольджи, а следовательно, и протеолитический процессинг, в результате чего подавляется транскрипция генов, регулирующих синтез и захват холестерина. Микрорибонуклеиновая кислота miR-33, образующаяся на интроне гена, кодирующего SREBP-2, посттрансляционно модулирует экспрессию генов, участвующих во внутриклеточном балансе холестерина.

Метаболиты холестерина, стеролы с оксигенированной боковой цепью, в том числе 22-, 24-, 25- и 27-гидроксихолестерин, а также 7-гидроксилированные стеролы, являются эндогенными регуляторами внутриклеточного метаболизма холестерина, влияя на него через печеночные Х-рецепторы (LXRalpha и LXRbeta, известные также под названиями NR1H3 и NR1H2 соответственно) [32, 33]. Помимо печеночных Х-рецепторов в регуляции активности генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме холестерина (*SOAT1*, *LIPE* и *STARD1*), играют роль *стероидогенный фактор 1* (SF-1, также известный как NR5A1) и гомолог-1 белка печеночного рецептора (LRH-1, также известный как NR5A2).

Посттрансляционные механизмы, влияющие на синтез и захват стеролов, включают в себя индуцированное холестерином убиквитинирование 3-гидрокси-3-метилглютарил-коэнзим-А-редуктазы, которое метит этот фермент для его разрушения в протеазосомах. Другой посттрансляционный механизм, посредством которого клетки контролируют баланс стеролов, заключается в расщеплении ЛПНП-рецепторов пропротеин-конвертазой субтилизин/кексином 9 (*PCSK9*), секретируемой сериновой протеазой, которая связывает ЛПНП-рецепторы на клеточной поверхности и препятствует их рециклизации таким образом, что они направляются в лизосомы, где происходит их разрушение. Усиливающие функцию мутации в гене *PCSK9* являются причиной аутосомно-доминантной гиперхолестеринемии, а инактивирующие мутации сочетаются с низким уровнем ЛПНП. Подавление функции белка *PCSK9* снижает концентрацию холестерина ЛПНП у больных с гиперхолестеринемией [34].

Клетки также регулируют обмен стеролов посредством обратного транспорта холестерина (утечки холестерина), опосредуемого представителями подсемейства A1 АТФ-связывающих кассетных белков (ABCA1), которые переносят холестерин на липопротеины плазмы крови. У приматов, на фоне функциональной атрезии желтого тела, снижение экспрессии STARD1 приводит к снижению выработки прогестерона [35, 36]. Для того чтобы поддержать баланс свободного холестерина, снижается экспрессия липопротеиновых рецепторов (происходит уменьшение захвата холестерина), а экспрессия ABCA1 повышается (увеличивается обратный транспорт холестерина из клетки), возможно, за счет активации гидроксистеролами фактора транскрипции LXR. Избыточный холестерин, недоступный для стероидогенеза, эстерифицируется и откладывается в жировых каплях цитоплазмы. Эти «гомеостатические» настройки отчасти отражают изменения в процессах транскрипции генов, а также в посттранскрипционных и посттрансляционных процессах.

Обзор стероидогенеза

- В синтезе стероидных гормонов принимают участие несколько семейств ферментов — самым важным является семейство цитохрома P450, а также дегидрогеназы и редуктазы гидроксистероидов.
- Критически важным белком, контролирующим стероидогенез в клетках, отвечающих на действие тропных гормонов, является STARD1.
- Мутации, инактивирующие ключевые белки, участвующие в стероидогенезе, приводят к возникновению целого спектра патологических фенотипов, многие из которых проявляются нарушениями полового развития.

Клеточная выработка стероидных гормонов требует участия ферментов нескольких классов, в том числе цитохромов P450, гемопротеиновых оксидаз со смешанными функциями (называются так, потому что при восстановлении в присутствии окиси углерода имеют пик поглощения при длине волны 450 нм); гидроксистероидных дегидрогеназ и редуктаз [6, 37].

World peace!

Табл. 4.1. Ключевые белки стероидогенеза и кодирующие их гены

Белок	Ген	Хромосомные Локус	Субстраты*	Основная функция	Заболевания при дефиците
StAR (STARD1)	*STARD1*	8p11.2	Перемещение холестерина внутри митохондрии	Доставка стерола к P450	Врожденная липоидная гиперплазия коры надпочечников
P450scc	*CYP11A1*	15q23–q24	Гидроксистеролы	Отщепление боковой цепи холестерина	Дефицит фермента, отщепляющего боковую цепь
P450c17	*CYP17A1*	10q24.3	Preg, 17OH-Prog, [17OH-Prog] DHEA	17α-гидроксилаза/16α-гидроксилаза/17,20-лиаза	Дефицит 17α-гидроксилазы/ изолированный дефицит 17,20-лиазы
P450c21	*CYP21A2*	6p21.1	Prog, 17OH-Prog	21-гидроксилаза	Дефицит 21-гидроксилазы
P450c11β	*CYP11B1*	8q21–q22	11-дезоксикортизол	11-гидроксилаза	Дефицит 11-гидроксилазы
P45011AS	*CYP11B2*	8q21–q22	Кортикостерон 11-DOC-18OH-Кортикостерон	11-гидроксилаза/18-гидроксилаза/18-оксидаза	Дефицит СМО I/дефицит СМО II
P450arom	*CYP19A1*	15q21.1	Андростендион	19-гидроксилаза	Дефицит ароматазы
P450 oxidoreductase	*POR*	7q11.2	Андрогены/кортикоиды/ тестостерон	17α-гидроксилаза/17,20-лиаза/21-гидроксилаза; ароматизация	Сочетанные частичные дефициты 17α-гидроксилазы/ 17,20-десмолазы и 21-гидроксилазы
3β-HSD1	*HSD3B1*	1p13	Preg, 17OH-PregDHEA, Adiol	3β-дегидрогеназа/ Δ^{5-4}-изомераза	
3β-HSD2	*HSD3B2*	1p13	Preg, 17OH-PregDHEA, Adiol	3β-дегидрогеназа/ Δ^{5-4}-изомераза	Дефицит 3β-HSD
17β-HSD1	*HSD17B1*	17q21	Эстрон, [DHEA]	17β-кетостероидредуктаза	
17β-HSD2	*HSD17B2*	16q24	Эстрадиол, тестостерон, DHT, 20-α-OH-прогестерон	17β-гидроксистероиддегидрогеназа/20α-гидроксистероиддегидрогеназа	
17β-HSD3	*HSD17B3*	9q22	Андростендион	17β-кетостероидредуктаза	Дефицит 17-кетостероидредуктазы у мужчин
17β-HSD5	*HSD17B5 (AKR1C3)*	10p14–15	Андростендион, DHT, 3α-Asdiol, 3α-андростандиол, Asone, Asdione	17β-кетостероидредуктаза/ 3α-гидроксистероиддегидрогеназа	
5α-редуктаза, тип 1	*SRD5A1*	5p15	Тестостерон, C21-стероиды	5α-редуктаза	
11β-HSDI	*HSD11B1*	1q32.2	Кортизол, кортизон, кортикостерон, 11-дегидрокортикостерон	11β-кетостероидредуктаза	Дефицит редуктазы кортизона
5α-редуктаза, тип 2	*SRD5A2*	2p23	Тестостерон, C21-стероиды	5α-редуктаза	Дефицит 5α-редуктазы
11β-HSDII	*HSD11B2*	16p22	Кортизол, кортикостерон	11β-гидроксистероиддегидрогеназа	Синдром очевидного избытка минералокортикоидов
Эстрогенсульфотрансфераза	*SULT1E1*	4q13.1	Эстрадиол, эстрон	Сульфонация	
ДГЭА-сульфотрансфераза	*SULT2A1/ SULT2B1*	19q13.4	DHEA/Preg, холестерин	Сульфонация	
Стероидсульфатаза	*STS*	Xp23.3	ДГЭА-сульфат, холестерина сульфат	Сульфатаза	Дефицит сульфатазы

*Субстраты в квадратных скобках являются минорными.
Adiol — Δ^5,3β-андростандиол; 3α-Asdiol — 3α-андростандиол; 11-DOC — 11-дезоксикортикостерон; Asdione — андростандион; Asone — андростерон; COA — коэнзим A; СМО — кортикостеронметилоксидаза; DHEA — дегидроэпиандростерон, ДГЭА; DHT — дигидротестостерон; HSD — гидроксистероиддегидрогеназа; POR — P450-редуктаза; Preg — прегненолон; Prog — прогестерон.

Цитохромы P450 катализируют главные изменения в остовах стеролов — отщепление боковой цепи, гидроксилирование и ароматизацию. Для завершения каталитического цикла этим гемопротеинам требуется молекулярный кислород и источник восстанавливающих эквивалентов (например, электронов). Каждый представитель семейства стероидогенных цитохромов P450 обозначается символом CYP, за которым следует число, обозначающее номер углеродного атома, на который этот фермент действует.

Гидроксистероиддегидрогеназы восстанавливают кетонные группы или окисляют гидроксильные функции, используя для этого пиридиновые нуклеотиды в качестве кофакторов; катализируемые реакции стереоспецифичны и направленны. Помимо того, что ферменты этого семейства принимают участие в биосинтезе гормонов в стероидогенных клетках, они работают совместно с редуктазами, стероидными сульфотрансферазами и стероидными сульфатазами, регулируя уровень биологически активных гормонов в тканях-мишенях. Гидроксистероиддегидрогеназы являются ключевыми детерминантами клеточного ответа на эндогенные стероидные гормоны и синтетические стероидные препараты.

Редуктазы, использующие в качестве кофактора никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ), катализируют насыщение кольца А в положении Δ^4 (проявляя строгую стереоспецифичность). В *табл. 4.1* перечислены ключевые стероидогенные ферменты по классам и по кодирующим их генам. На *рис. 4.3* показаны пути синтеза стероидных гормонов с указанием мест приложения действия соответствующих ферментов.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

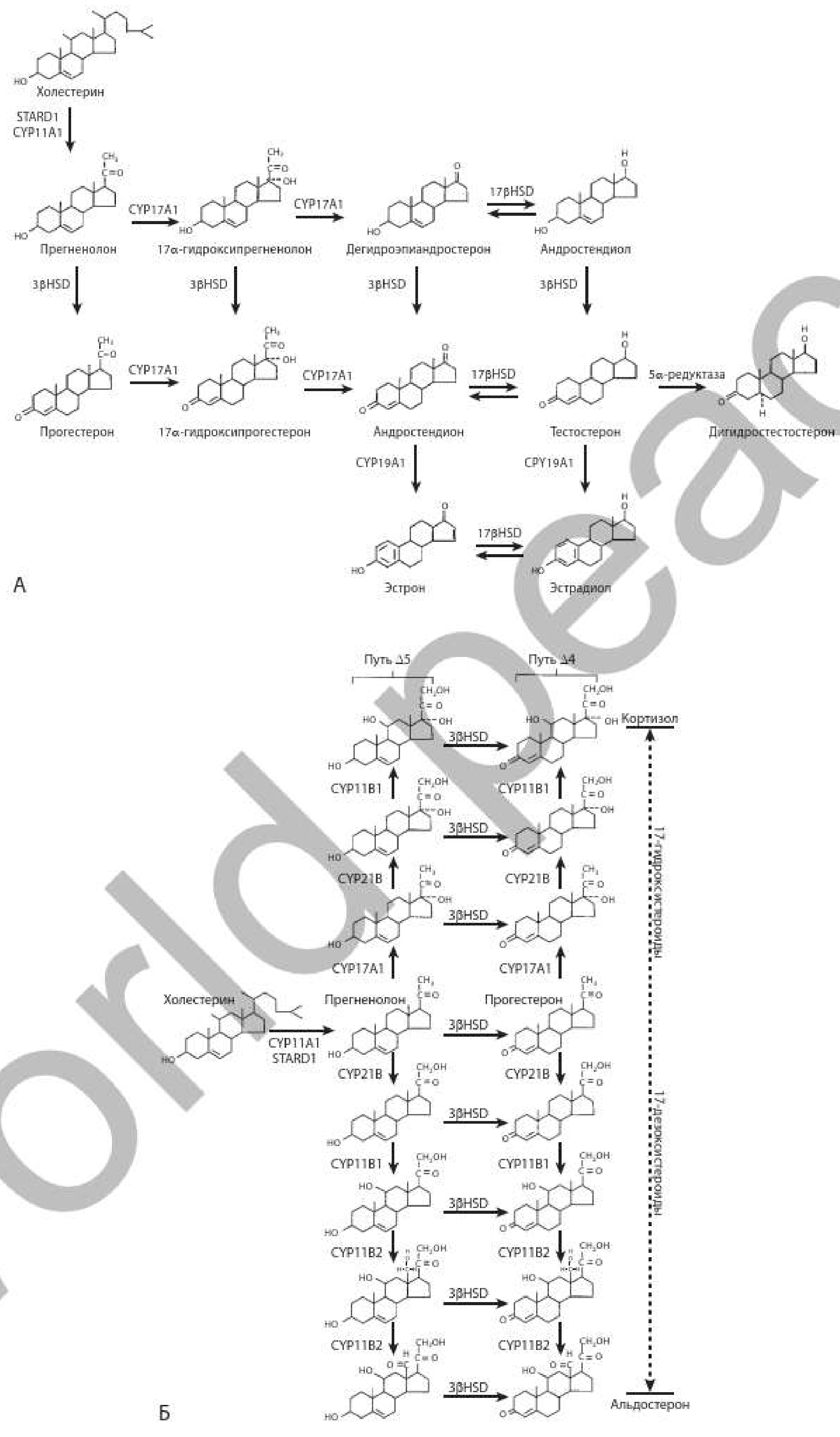


РИС. 4.3. А. Путь биосинтеза половых стероидных гормонов; Б. Путь биосинтеза стероидных гормонов коры надпочечников. 3β-гидроксистероиддегидрогеназа в гонадах и коре надпочечников является ферментом 2-го типа (HSD3B2), а фермент 1-го типа отвечает за аналогичную активность в плаценте. Помимо этого, 17β-гидроксистероиддегидрогеназы, участвующие в восстановлении и окислении стероидов, представлены разными ферментами, о чем подробно говорится в тексте. CYP — цитохром P450; HSD — гидроксистероиддегидрогеназа; STARD1 — стероидогенный острый регуляторный белок

World peace!

Ключевые белки, участвующие в биосинтезе и метаболизме стероидных гормонов

Стероидогенные острые регуляторные белки: основные регуляторы стероидогенеза в гонадах и коре надпочечников

Перемещение холестерина с наружной митохондриальной мембраны к относительно бедной стеролами внутренней митохондриальной мембране является определяющим этапом стероидогенеза [5, 6]. Процесс перемещения протекает сравнительно медленно в отсутствие специфических эффекторов. Этот процесс значительно ускоряется под действием *STARD1* — белка с коротким временем биологического полувыведения. Следующие факты подтверждают ведущую роль *STARD1* в перемещении субстрата в систему отщепления боковой цепи:

1. Экспрессия *STARD1* положительно коррелирует со стероидогенезом.

2. Коэкспрессия *STARD1* и ферментативной системы отщепления боковой цепи холестерина в клетках, не являющихся в норме стероидогенными, приводит к значительному усилению синтеза прегненолона, превышающего уровень его синтеза в клетках, где экспрессируются только ферменты системы отщепления боковой цепи холестерина.

3. Мутации, инактивирующие *STARD1*, приводят к развитию врожденной липоидной гиперплазии коры надпочечников — редкому аутосомно-рецессивному заболеванию, при котором синтез надпочечниковых и половых стероидов нарушается на стадии до отщепления боковой цепи холестерина.

4. Целенаправленная делеция мышиного гена *Stard1* приводит у гомозиготных по этому дефекту мышей к заболеванию, аналогичному врожденной липоидной гиперплазии коры надпочечников у людей.

Человеческий *STARD1* синтезируется в виде белка, состоящего из 285 аминокислотных остатков. N-конец *STARD1* имеет строение, характерное для синтезируемых в цитоплазме белков, импортируемых затем в митохондрии; первые 26 аминокислотных остатков предсказуемо образуют амфипатическую петлю. Исходно синтезируемый *STARD1* препротеин (37 кДа) быстро импортируется в митохондрию, где происходит его процессинг до «зрелой» формы с молекулярным весом 30 кДа. Этот препротеин имеет очень короткий период полувыведения (исчисляемый несколькими минутами), но зрелая форма является долгоживущей (несколько часов). START-домен состоит из уникальной структуры, которая конформна молекуле холестерина. Однако связывание одной стерольной молекулы недостаточно для объяснения действия *STARD1*; очевидно, что *STARD1* должен катализировать одновременно перенос множества молекул холестерина [5].

STARD1 содержит две последовательности, в которых происходит катализируемое цАМФ-зависимой протеинкиназой фосфорилирование серина в положениях 57 и 195. Серин-195 в человеческом *STARD1* должен быть фосфорилирован для достижения максимальной стероидогенной активности в модельных системах.

В тканях, где в большом количестве экспрессируется *STARD1*, происходит стимулируемое тропными гормонами митохондриальное гидроксилирование стеролов с участием цАМФ. Матричная РНК *STARD1* и сам белок отсутствуют в плаценте человека, и это наблюдение согласуется с тем фактом, что беременности плодами, страдающими врожденной липоидной гиперплазией коры надпочечников, вынашиваются до нормального срока. Несмотря на то что продукция эстрогенов при таких беременностях нарушена из-за уменьшения выработки андрогенов в надпочечниках плода, синтез плацентарного прогестерона почти не страдает, а это означает, что происходящее в трофобласте отщепление боковой цепи не зависит от *STARD1*.

Высокое содержание белка *STARD1* в стероидогенных клетках определяется в первую очередь скоростью транскрипции гена *STARD1*, который находится под регулирующим влиянием факторов транскрипции, контролирующих гены, кодирующие другие белки, участвующие в метаболизме холестерина (например, SREBP, NR5A1, NR5A2, LXR). Вносят свой вклад также стабильность мРНК и механизмы трансляции (у некоторых видов они регулируются нетранслируемым 3'-участком транскриптов). В дифференцированных клетках ген *STARD1* активируется цАМФ-зависимым сигнальным каскадом в течение 15–30 минут. В дифференцирующихся клетках (например, в гранулезных клетках образующегося желтого тела) индукция транскрипции гена *STARD1* требует нескольких часов и синтеза дополнительных белков.

Изначально считали, что *STARD1* стимулирует перемещение холестерина от внешней к внутренней митохондриальной мембране после его вхождения в митохондрию. Однако выяснилось, что белок *STARD1*, лишенный последовательности, нацеливающей его на митохондрии, так же активно, как и нативный белок, стимулирует стероидогенез. Другие варианты *STARD1*, полученные методами генной инженерии, которые обладали способностью дольше связываться с поверхностью митохондрии, оказались весьма активными в стимуляции выработки прегненолона, а это позволяет предположить, что время нахождения белка на поверхности митохондрии определяет длительность стероидогенного стимула. Рекомбинантный человеческий *STARD1*, лишенный митохондриального таргетирования, усиливал продукцию прегненолона в изолированных митохондриях из яичниковых клеток в прямой зависимости от дозы и времени воздействия, причем продукция стероидов повышалась в течение считанных минут. Все вместе эти данные позволяют с большой уверенностью утверждать, что *STARD1* работает на внешней митохондриальной мембране, стимулируя транслокацию холестерина. Эти результаты дают основание полагать, что импорт белка в митохондриальный матрикс не запускает продукцию стероидов, а, скорее, «отключает» ее, так как удаляет *STARD1* с места его действия (*рис. 4.4*). Следовательно, для того чтобы поддерживать стероидогенез, требуется постоянная *de novo* продукция препротеина *STARD1*.

Результаты вышеописанных экспериментов вполне согласуются с идеей о том, что *STARD1* стимулирует

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

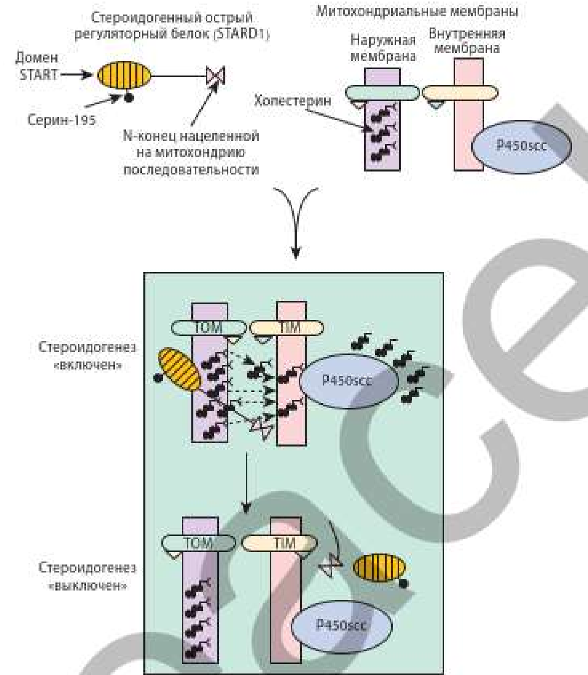


РИС. 4.4. Структура стероидогенного острого регуляторного белка (STARD1) и модель механизма его действия по внутримитохондриальному перемещению холестерина. Препротеин StAR нацелен на наружную митохондриальную мембрану, где он стимулирует перемещение холестерина к системе (P450scc) фермента, отщепляющего боковую цепь. Затем транслоцирующий комплекс перемещает препротеин StAR в митохондриальный матрикс, где он после протеолитического процессинга превращается в свою зрелую форму с молекулярной массой 30 кДа. TIM — транслокаторы внутренней митохондриальной мембраны; TOM — транслокаторы наружной митохондриальной мембраны; START — переносящий липиды домен стероидогенного острого регуляторного белка

вымывание холестерина из содержащей его в большом количестве наружной мембраны митохондрии и направляет его к бедной холестерином внутренней мембране. Это вымывание требует зависимых от pH конформационных изменений (перемещение расплавленных шариков). Несмотря даже на то, что *STARD1* содержит гидрофобный карман, связывающий холестерин, это связывание не является необходимым для активации стероидогенеза [5].

Молекулы или структуры, расположенные на наружной мембране митохондрий, и на которые действует *STARD1*, стимулируя перемещение холестерина к внутренней мембране, пока окончательно не идентифицированы. «Рецептор» к *STARD1*, который может быть белком или липидом, не специфичен для митохондрий стероидогенных клеток, так как *STARD1* работает также и в клетках линии COS-1, которые в норме не продуцируют стероиды. Таким образом, специфичность механизма митохондриальной транслокации холестерина определяется экспрессией *STARD1*. Вначале было постулировано, что белком-переносчиком является белок TSPO (известный как *периферический бензодиазепиновый рецептор, peripheral benzodiazepine receptor*); этот белок обнаруживается в наружной митохондриальной мембране клеток множества типов, и было показано, что молекулы, связывающие TSPO, стимулируют стероидогенез, а устранение экспрессии TSPO на мембранах культивируемых клеток снижает синтез стероидов в присутствии *STARD1*. Однако дальнейшие опыты с фенотипированием мышей с дефицитом TSPO показали, что он не играет существенной роли в стероидогенезе. Несмотря на продолжающиеся по этому поводу дискуссии, накапливающиеся данные говорят о том, что TSPO не требуется для действия *STARD1* [38]. Другим возможным кандидатом на роль эффектора *STARD1* стал потенциалзависимый анионный канал 2 (voltage-dependent anion channel 2, VDAC2), который экспрессируется в клетках различных типов и может, по мнению многих исследователей, быть «порой», через которую холестерин может поступать из наружной митохондриальной мембраны во внутреннюю.

Как уже было сказано выше, мутации в гене *STARD1* вызывают врожденную липоидную гиперплазию коры надпочечников, редкое аутосомно-рецессивное заболевание. Исключением являются Япония и Корея, где эта мутация является причиной врожденной липоидной гиперплазии коры надпочечников в 5% случаев [5, 39]. Патофизиология этого заболевания включает в себя два этапа, когда нарушение использования холестерина в стероидогенезе приводит к его накоплению в жировых каплях в форме эфиров. Эти капли в конце концов сдавливают клеточные органеллы и вызывают их повреждения под влиянием перекисей липидов. Поражение происходит главным образом в коре надпочечников и клетках Лейдига [5, 39]. Мутации, инактивирующие NR5A1 (SF-1), также приводят к накоплению холестерина в клетках Лейдига, потому что в этой ситуации нарушается экспрессия *STARD1* и фермента, отвечающего за отщепление боковой цепи холестерина.

Мутации, обнаруженные в гене *STARD1*, состоящем из 7 экзонов, включают смещения рамки считывания, вызываемые делециями или вставками, ошибки сплайсинга, а также нонсенс- и миссенс-мутации. Эти мутации приводят к невозможности синтеза *STARD1* или к выработке функционально неактивного белка. Было показано, что несколько мутаций приводят к укорочению C-конца *STARD1*. Одна из таких мутаций (отсутствие глицина в концевом положении 258) приводит к делеции 28 концевых аминокислот белка *STARD1*. Данная мутация представлена в 80% случаев мутантных аллелей среди больных в японской популяции. Известны точечные мутации, результатами которых являются замещения аминокислот в экзонах с 5-го по 7-й, и именно эти экзоны кодируют C-конец. Мутации, вызывающие частичную потерю активности *STARD1* (обычно до 20–30% от нормальной), сочетаются с более легким, так называемым «неклассическим» заболеванием [5].

Хотя больные с генотипом XY страдают псевдогермафродитизмом (46,XY расстройство полового развития) вследствие неспособности вырабатывать во внутриутробном периоде достаточное количество тестикулярного тестостерона для маскулинизации наружных гениталий, индивиды с генотипом 46,XX имеют нормальные наружные гениталии, у таких женщин развиваются нормальные вторичные половые признаки и наступает менархе. Тем не менее у этих больных отсутствуют овуляции, они неспособны

поддерживать нормальную цикличность секреции эстрадиола и прогестерона. То, что синтез эстрадиола в яичниках все же происходит, есть отражение факта существования независимого от *STARD1* перемещения субстрата в систему ферментов, отщепляющих боковую цепь холестерина.

Фермент, отщепляющий боковую цепь холестерина (P450scc, CYP11A1)

Отщепление боковой цепи холестерина катализируется цитохромом P450scc и связанной с ним цепью транспорта электронов; эта система состоит из флавопротеинредуктазы (ферредоксин- или адренодоксинредуктазы) и железосодержащего сульфопротеина (ферредоксина или адренодоксина), кодируемых геном *FDX1*, который передает электроны к цитохрому P450scc [5, 6, 40, 41]. Реакция отщепления боковой цепи включает три каталитических цикла: первые два приводят к введению гидроксильных групп в положения C22 и C20, а в результате третьего происходит разрыв углеродной цепи между этими двумя атомами углерода. Каждый каталитический цикл требует участия одной молекулы NADPH и одной молекулы кислорода; таким образом, образование одного моля продуктов отщепления (прегненолона и изокапроальдегида) требует трех молей NADPH и трех молей молекулярного кислорода.

Самым медленным этапом реакции является связывание холестерина в гидрофобном кармане P450scc, где расположен гем. Стерольный субстрат находится в связи с единственным активным сайтом цитохрома P450scc на протяжении всех трех каталитических циклов благодаря тесному связыванию в нем всех промежуточных продуктов реакции. Константа диссоциации (K_d) реакции связывания холестерина (мера аффинности фермента к субстрату) равна приблизительно 5000 нМ, в то время как K_d связывания промежуточного продукта 22-гидроксихолестерина равна 4,9 нМ; K_d для 20,22-дигидроксихолестерина равна 81 нМ. Расчетная K_d для прегненолона (конечного продукта) равна 2900 нМ, и в результате происходит диссоциация конечного продукта от фермента по окончании реакции.

Восстановительные эквиваленты доставляются к цитохрому P450scc ферредоксином в циклах восстановления и окисления, что объясняется колебаниями аффинности элементов цепи в зависимости от степени их окисления или восстановления [41]. Ферредоксин в соотношении 1:1 образует с ферредоксинредуктазой комплекс, который катализирует восстановление сульфатированного железосодержащего белка. Восстановленный ферредоксин затем диссоциирует и в соотношении 1:1 образует комплекс с цитохромом P450scc, после чего окисляется, отдавая свои электроны цитохрому P450scc. Окисленный ферредоксин возвращается к ферредоксинредуктазе, где снова заряжается электронами. Это восстановление облегчается тем фактом, что ферредоксинредуктаза обладает большей аффинностью к окисленному ферредоксину в сравнении с восстановленным. Связывание холестерина с цитохромом P450scc повышает его аффинность к восстановленному ферредоксину, что облегчает транспорт электронов к связанному с субстратом ферменту.

Скорость образования прегненолона определяется:
1) доступом холестерина к внутренней мембране митохондрии;
2) количеством фермента, отщепляющего боковую цепь, а также количеством флавопротеина и сульфатированного железосодержащего белка цепи транспорта электронов;
3) каталитической активностью цитохрома P450scc, на которую могут влиять посттрансляционные изменения.

Острые изменения стероидогенеза, как правило, возникают вследствие изменений доставки холестерина к цитохрому P450scc, в то время как более медленные изменения связаны с колебаниями количества ферментов, а не только с объемом доставки холестерина [5, 6].

Мутации в гене *CYP11A1*, которые приводят к значимому уменьшению активности фермента, отщепляющего боковую цепь холестерина, вызывают надпочечниковую недостаточность и псевдогермафродитизм у индивидов с генотипом 46,XY, т.е. эти мутации вызывают изменения фенотипа, сходные с изменениями, вызываемыми мутациями в гене *STARD1* [5, 42–44].

Открытие мутаций, вызывающих тяжелый дефицит цитохрома P450scc у некоторых рожденных в срок индивидов, опровергает гипотезу о том, что отсутствие активности цитохрома P450scc несовместимо с продолжением беременности дольше ограниченного срока прогестероновой поддержки со стороны желтого тела беременности. Таким образом, должны существовать какие-то компенсаторные механизмы, которые поддерживают течение беременности, возможно, стимулируя активность желтого тела, и поддерживают жизнеспособность плода с мутациями гена *CYP11A1*. Еще одним удивительным отличительным признаком пациентов с мутациями в *CYP11A1* является отсутствие гиперплазии коры надпочечников, которую наблюдают у больных с мутациями в *STARD1* [5].

17α-гидроксилаза/17,20-лиаза (P450c17; CYP17A1)

Цитохром P450c17 является ферментом эндоплазматического ретикулума, катализирующим две реакции: гидроксилирование прегненолона и прогестерона в положении C17, а также превращение прегненолона в C19 стероиды (у человека превращается также и прогестерон, но в меньшей степени) [6]. Реакция 17α-гидроксилирования требует участия пары электронов и молекулярного кислорода. Восстановительные эквиваленты переносятся на железо гема цитохрома P450c17 с NADPH под действием NADPH-цитохром-P450-редуктазы (POR) — фермента, работающего в эндоплазматическом ретикулуме [45]. Считается, что гидроксилазная и лиазная реакции протекают по механизму образования ассоциации двухвалентного кислорода с железом, причем субстрат связывается с ферментом в каталитическом кармане в той же ориентации, что и кольца гема. Цитохром P450c17 катализирует, кроме того, 16α-гидроксилирование прогестерона и ДГЭА.

Важность POR для метаболизма стероидов, катализируемого в эндоплазматическом ретикулуме

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ферментами P450, была подтверждена исследованием фенотипов лиц, страдающих дефицитом POR, который приводит к развитию одной из форм врожденной гиперплазии коры надпочечников [45]. Это аутосомно-рецессивное заболевание приводит, предположительно, к дефициту 21-гидроксилазы и 17-гидроксилазы/17,20-лиазы, что проявляется несколькими фенотипами, включая надпочечниковую недостаточность, псевдогермафродитизм, синдром деформаций скелета, напоминающий синдром Антли–Бикслера [45, 46].

Несколько факторов определяют, произойдет ли только 17α-гидроксилирование или за ним последует расщепление связи 17,20. К этим факторам относят:

1) природу субстрата;
2) количество POR и интенсивность потока восстановительных эквивалентов;
3) присутствие таких аллостерических эффекторов, как цитохром b_5;
4) посттрансляционную модификацию цитохрома P450c17 (*рис. 4.5*).

Все вместе эти факторы определяют природу конечного продукта реакций, катализируемых ферментом, благоприятствуя образованию андрогенов в гонадах и коре надпочечников путем усиления лиазной активности. Напротив, 17α-гидроксилированию, необходимому для синтеза глюкокортикоидов и минералокортикоидов, благоприятствуют факторы, действующие в пучковой и клубочковой зонах.

Человеческий цитохром P450c17 преимущественно использует Δ^5-субстраты для разрыва связи 17,20. Цитохром b_5 (CYB5A) стимулирует перенос электронов через POR для обеспечения лиазной реакции, действуя как аллостерический эффектор, а не как донор электронов *per se*, потому что в этом отношении эффективен апопротеин b_5 [47]. Цитохром b_5 также повышает использование 17α-гидроксипрогестерона как субстрата синтеза андростендиона. Распределение и регуляция экспрессии цитохрома b_5 в коре надпочечников, которая максимальна в сетчатой зоне надпочечников взрослого человека, поддерживает роль этого белка в регуляции лиазной активности. Продукт второго гена цитохрома b_5 (тип 2 цитохрома b_5, CYB5B), обнаруженный в человеческих яичках и экспрессируемый также в надпочечниках, тоже повышает лиазную активность.

Фосфорилирование цитохрома P450c17 в остатках серина и треонина, происходящее под действием пока не идентифицированной протеинкиназы, как представляется, является необходимым для максимальной лиазной активности в отношении связи 17,20 [48]. Фосфорилированный белок цитохрома P450c17 является, очевидно, субстратом для протеинфосфатазы 2A (PPA2), так как ингибиторы PPA2 повышают лиазную активность в культурах клеток опухолей коры надпочечников.

Адренархе, увеличение продукции надпочечниковых андрогенов в отсутствие повышения секреции кортизола или АКТГ, может быть результатом повышения лиазной активности цитохрома P450c17 вследствие увеличения экспрессии цитохрома b_5 или усиления фосфорилирования цитохрома P450c17.

Был описан независимый от цитохрома P450c17 механизм превращения прегненолона в ДГЭА в гомогенатах глиальных клеток под действием $FeSO_4$. Это превращение, вероятно, является результатом фрагментации четвертичных гидроперекисей, которые образуются из молекул прегненолона, окисленных в положениях 17 и 20 [49]. Физиологическое значение этого пути, если оно имеет место, в образовании C19 стероидов в головном мозге или других тканях неизвестно.

Мутации гена *CYP17A1* вызывают состояния сочетанного или изолированного дефицита разных форм активности цитохрома P450c17 [46]. У индивидов с сочетанным дефицитом наблюдают выраженное снижение секреции C19 и C18 стероидов, низкий уровень продукции кортизола, повышение секреции АКТГ, а также избыточную продукцию стероидов, для которой требуется участие цитохрома P40c17. Артериальная гипертензия вследствие задержки натрия и гипокалиемии является

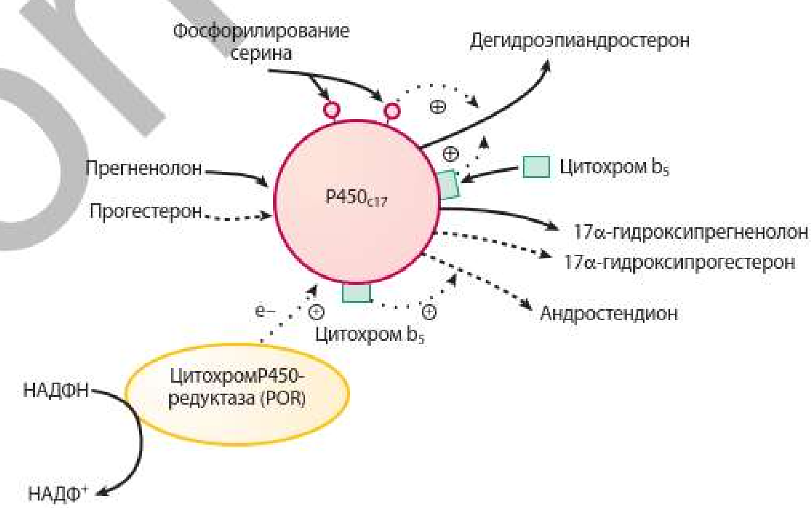


РИС. 4.5. Факторы, модулирующие 17α-гидроксилазную и 17,20-лиазную активность цитохрома P450c17 (CYP17A1). Фосфорилирование сериновых/треониновых остатков и цитохрома b_5 стимулирует (обозначено *символами «плюс»*) лиазную активность, причем предпочтительным субстратом этой лиазной реакции является прегненолон. Дефосфорилирование остатков серина/треонина протеинфосфатазой 2A снижает лиазную активность. Поток восстановительных эквивалентов (e, электронов) от цитохром P450-редуктазы (POR) стимулирует как 17α-гидроксилазную, так и лиазную активность. НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат

результатом повышенной продукции 11-дезоксикортикостерона. Неспособность продуцировать половые гормоны препятствует наступлению адренархе, половому созреванию у женщин, а также частично или полностью подавляет развитие наружных гениталий у лиц с генотипом 46,XY (при ложном гермафродитизме). Изолированный дефицит 17,20-лиазы встречается исключительно редко. В известных случаях он развивается вследствие точечных мутаций, которые, допуская связывание и 17α-гидроксилирование прегненолона или прогестерона, подавляют транспорт второй пары электронов, получаемой из POR для осуществления 17,20-лиазной реакции.

Ароматаза (P450aro, CYP19A1)

Ароматаза, фермент эндоплазматического ретикулума, катализирует три последовательных гидроксилирования субстратов C19 с использованием трех молекул НАДФН и трех молекул кислорода для того, чтобы в результате получить одну молекулу стероида C18 с фенольным кольцом A [50]. В результате первого гидроксилирования образуется C19 гидроксилированное производное, которое в ходе второго гидроксилирования превращается в диол, который в положении 19 восстанавливается до альдегида C19. В ходе окончательного гидроксилирования происходит образование 19-гидрокси-19-гидропероксида, что приводит к отщеплению C19-метильной группы в виде муравьиной кислоты и одновременной ароматизации. Вся эта последовательность реакций катализируется одним сайтом фермента, а восстановительные эквиваленты переносятся на P450aro цитохромом POR. Кристаллическая структура ароматазы в комплексе с андростендионом позволяет выявить водородную связь и плотную упаковку гидрофобных боковых цепей, что позволяет объяснить специфичность фермента в отношении андрогенных субстратов.

Белок ароматазы кодируется одним большим геном *CYP19A1*. Этот ген продуцирует клеточно-специфичные транскрипты под влиянием различных промоторов (*рис. 4.6*) [51]. Промотор, управляющий экспрессией яичниковой ароматазы, находится в непосредственной близости от экзона, кодирующего сайт начала трансляции (промотор IIa). В гранулезных клетках ФСГ стимулирует транскрипцию генов, кодирующих как ароматазу, так и POR. Отдельный промотор, расположенный приблизительно на 100 000 оснований правее старта трансляции, контролирует транскрипцию плацентарного *CYP19A1*. Экспрессия ароматазы в жировой ткани, коже и головном мозге управляется другими промоторами. Цитокины (включая интерлейкин-11, интерлейкин-6, онкостатин-М и подавляющий лейкемию фактор) повышают экспрессию P450arom в жировой ткани под действием промотора 1.4.

Было описано несколько случаев дефицита ароматазы [6, 52–54]. Беременности, при которых плод поражен дефицитом ароматазы, характеризуются сниженным содержанием эстрогенов в моче матери, признаками ее вирилизации, а также нарушениями строения наружных гениталий вплоть до выраженного псевдогермафродитизма у больных новорожденных женского пола. Вирилизация матери и плода в отсутствие активности плацентарной ароматазы проливает свет на важную роль плаценты в превращении андрогенов матери и плода в эстрогены.

Из мутаций, идентифицированных в гене *CYP19A1*, можно указать на вставку в 87 пар оснований, расположенную на месте сплайсируемого соединения между экзоном 6 и интроном 6, что приводит к вставке 29 аминокислотных остатков, а все остальные мутации являются миссенс- или нонсенс-мутациями в экзонах 4, 9 и 10. Мутантные белки со вставкой из 29 лишних аминокислотных остатков обладают активностью, равной 3% активности нормальной ароматазы. Сложные гетерозиготные мутации в кодирующих последовательностях, обнаруженные у пациентов с дефицитом ароматазы, как было показано, тоже обладают минимальной ароматазной активностью. Когда была измерена активность ароматазы в плацентах плодов с мутациями в гене *CYP19A1*, она оказалась значительно сниженной.

У дефицитных по ароматазе мышей (линия ArKO) выявляют многие признаки, характерные для дефицита ароматазы у человека — сильное снижение уровня эстрогенов и тяжелое нарушение минерализации костей [55].

В литературе есть также сообщения о семьях, в которых наблюдали аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся избыточной продукцией эстрогенов, вызванной избыточной экспрессией ароматазы [56–59]. Клинические проявления включают препубертатную

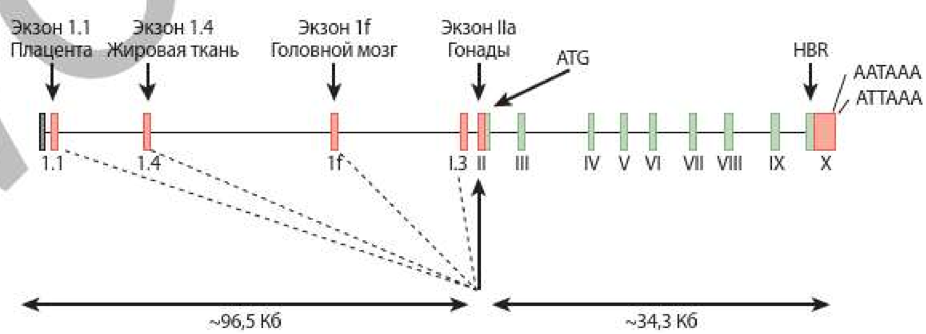


РИС. 4.6. Структура человеческого гена *CYP19A1* с указанием кодирующих белки экзонов, показанных римскими цифрами, а также показаны локализация 5′-нетранслируемых областей экзонов и тканеспецифичные промоторы. Указаны связывающая гем область цитохрома P450arom и полиадениловый сигнал в экзоне 10. ATG — кодон метионина; HBR — связывающая гем область (heme-binding region) (С изменениями из: Kamat A, Hinshelwood MM, Murry BA, Mendelson CR: Mechanisms in tissue-specific regulation of estrogen biosynthesis in humans. *Trends Endocrinol Metab.* 13:122, 2002)

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

гинекомастию у мужчин и макромастию и преждевременное половое созревание у женщин. В некоторых семьях избыточная экспрессия ароматазы является следствием гетерозиготных геномных нарушений. В некоторых случаях такая инверсия приводит к конститутивной активности неизвестного промотора, контролирующего работу гена *CYP19A1*, что и является причиной избыточной продукции ароматазы.

Была также обнаружена аномальная продукция ароматазы в неопластических и нормальных тканях. В этих патологических условиях, моделью которых являются клетки опухоли молочной железы, скорее всего, происходит смена промотора — менее сильный промотор жировой ткани (промотор 1.4) уступает свое место более мощному гонадному промотору (промотор IIa или 1.3). Эта смена позволяет активировать цАМФ-зависимый сигнальный путь, отвечающий за избыточную экспрессию ароматазы, что и приводит к повышению синтеза эстрогенов.

11β-Гидроксилазы (P450c11β и P450c11AS)

Человеческий геном содержит два гена, которые кодируют родственные митохондриальные ферменты, участвующие в 11β-гидроксилировании и синтезе альдостерона соответственно: P45011β, кодируемый *CYP11B1*, и P450c11AS (называемый также «P450aldo», «P450c18» или «P450cmo»), кодируемый геном *CYP11B2* [6]. Кодируемые белки отличаются друг от друга 33 аминокислотными остатками. Оба фермента обладают 11β-гидроксилазной активностью, но P450c11AS, кроме того, может дважды окислить атом углерода в положении 18, в результате чего образуется альдостерон. Такая реакция требует присутствия молекулярного кислорода и восстановительных эквивалентов для катализа; эти последние доставляются системой адренодоксинредуктазы во взаимодействии с адренодоксином.

CYP11B1 — ген, транскрипция которого запускается АКТГ цАМФ-зависимым сигнальным путем; он экспрессируется в клетках пучковой и сетчатой зон коры надпочечников. *CYB11B1* экспрессируется также в клетках Лейдига и текальных клетках человека (вместе с 11β-гидроксистероиддегидрогеназой типа II), приводя к продукции 11-кетотестостерона — молекулы, которая активирует андрогенные рецепторы [60]. Напротив, экспрессия гена *CYP11B2* ограничена клубочковой зоной. Транскрипция этого гена стимулируется сигнальным путем протеинкиназы C, который включается под действием ангиотензина II.

Мутации гена *CYP11B1* приводят к дефициту 11β-гидроксилазы, в то время как мутации в гене *CYP11B2* вызывают дефицит 18-гидроксилазы или кортикостеронметилоксидазы-1 [6, 61, 62]. Неравновесный кроссинговер расположенных рядом генов *CYP11B1* и *CYP11B2* приводит к образованию третьего, гибридного гена, в котором регулируемый цАМФ промотор гена *CYP11B1* запускает экспрессию химерического белка с активностью альдостеронсинтазы. Это приводит к гиперальдостеронизму, подавляемому глюкокортикоидами.

Дефицит 11β-гидроксилазы характеризуется повышенной секрецией 11-дезоксикортизола и дезоксикортикостерона, что приводит к задержке соли и артериальной гипертензии. Больные женщины страдают вирилизацией вследствие избыточной продукции надпочечниковых андрогенов из-за повышенного уровня АКТГ. Мутации гена *CYP11B1*, вызывающие дефицит 11β-гидроксилазы, включают также и мутации, приводящие к несинонимической замене аминокислот и патологическому расположению стоп-кодона, что вызывает преждевременный обрыв транскрипции.

Дефицит кортикостеронметилоксидазы-1 возникает вследствие полного подавления активности P450c11AS. Синтез альдостерона в этой ситуации оказывается полностью подавленным, но сохраняется синтез кортикостерона и кортизола. Дефицит кортикостеронметилоксидазы-2 вызывается мутациями, которые инактивируют 18-метилоксидазу, сохраняя активность 18-гидроксилазы. Это приводит к повышению уровня 18-гидроксикортикостерона и снижению уровня альдостерона.

21-Гидроксилаза (P450c21, CYP21A2)

P450c21 является локализованным в эндоплазматическом ретикулуме коры надпочечников ферментом, который катализирует 21-гидроксилирование прогестерона и 17α-гидроксипрогестерона на пути биосинтеза минералокортикоидов и глюкокортикоидов [6, 53, 55, 56]. Константа Михаэлиса (K_M) для гидроксилирования 17α-гидроксипрогестерона (1,2 мМ) ниже, чем K_M для гидроксилирования прогестерона (2,8 мМ), и максимальная скорость первой реакции приблизительно в 2 раза выше скорости гидроксилирования прогестерона. Ферменту требуется 1 моль молекулярного кислорода и восстановительные эквиваленты (поступающие с NADPH через POR) для осуществления гидроксилирования атома углерода в положении 21. Мутации, инактивирующие POR, вызывают частичный дефицит 21-гидроксилазной активности и частичный дефицит активности 17α-гидроксилазной и 17,20-лиазной активности [6, 45]. Первичным регулятором экспрессии *CYP21A2* в пучковой зоне является АКТГ.

Ген *CYP21A2* находится рядом с псевдогеном (*CYP21A1P*), от которого отделен геном комплемента *C4B*. Эти гены находятся в области кодирования антигенов человеческих лейкоцитов в полосе 6p21.1. Частые неравновесные кроссинговеры и конверсии генов делают дефицит 21-гидроксилазы одним из самых распространенных аутосомно-рецессивных метаболических заболеваний, которое встречается с частотой 1:10 000–1:15 000 случаев [63]. Неравновесный кроссинговер с полной утратой гена *C4B* и делецией гена *CYP21A2* вместе с конверсией, при которой мутации псевдогена передаются в экспрессируемый ген, приводят к снижению уровня фермента 21-гидроксилазы или нарушению его каталитической активности (*рис. 4.7*). Масштабные делеции и/или конверсии генов могут затронуть и рядом расположенный ген, кодирующий тенасцин-X, который при мутации обеих аллелей приводит к развитию синдрома Элерса–Данлоса [64, 65].

Признаки и симптомы врожденной гиперплазии коры надпочечников, вызванной дефицитом 21-гидроксилазы, отражают дефицит кортизола (вследствие

Worldpeace!

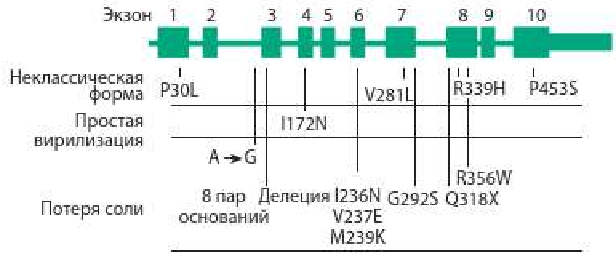


РИС. 4.7. Структура гена *CYP21A2* и некоторые мутации, приводящие к симптомам клинически явного дефицита 21-гидроксилазы (С изменениями из: White PC, Speiser PW: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 21:245, 2000)

неспособности превращать 17α-гидроксипрогестерон в 11-дезоксикортикостерон) и альдостерона (вследствие неспособности превращать прогестерон в дезоксикортикостерон). Еще одним фактором является накопление надпочечниковых андрогенов, происходящее вследствие повышения уровня АКТГ из-за отсутствия отрицательной обратной связи с секрецией кортизола на уровне гипоталамо-кортикотропной оси.

Клинические фенотипы, однако, разнообразны и зависят от тяжести дефицита 21-гидроксилазы [6, 65]. Не сольтеряющий, сольтеряющий и неклассический варианты сочетаются с определенными мутациями, которые в различной степени поражают остаточную активность 21-гидроксилазы, причем сольтеряющий вариант свидетельствует о тяжелом дефиците фермента (результат делеции и масштабной конверсии гена). Простая вирилизация (не сольтеряющий вариант) ассоциируется с мутациями, которые значительно снижают активность (например, миссенс-мутация, приводящая к несинонимической замене изолейцина на аспарагиновую кислоту в положении 172), и неклассическая форма (или *поздняя*), вызываемая мутациями, которые незначительно нарушают уровень экспрессии или активность P450c21 (например, замены валина на лейцин в положении 28 или пролина на лейцин в положении 30).

Дегидрогеназы и редуктазы гидроксистероидов

Гидроксистероиддегидрогеназы (HSD) или оксидоредуктазы катализируют взаимопревращения спиртовых и карбонильных функциональных групп в зависимости от их положения и стереоспецифичности в отношении стероидного ядра и боковой цепи, используя для этого в качестве кофакторов окисленные (+) или восстановленные (Н) никотинамиддинуклеотид — НАД(Н), или НАДФ(Н) [6, 37, 66, 67]. В некоторых случаях гидроксистероиддегидрогеназы проявляют бифункциональность (например, они окисляют или восстанавливают 17β- и 20α-гидроксильные функциональные группы). К таким ферментам относится, например, гидроксистероиддегидрогеназа 17B2. Несмотря на то что *in vitro* гидроксистероиддегидрогеназы могут катализировать как окислительные, так и восстановительные реакции в различных условиях опыта (с разными субстратами, при различных pH и с разными кофакторами), *in vivo* они катализируют реакции только в одном направлении, и их можно классифицировать либо как дегидрогеназы, либо как редуктазы. Эти ферменты являются представителями надсемейств короткоцепочечных дегидрогеназ/редуктаз (SDR, short chain dehydrogenase/reductase) и альдокеторедуктаз (AKR).

Важность доступности кофакторов для активности гидроксистероиддегидрогеназ подтверждается инактивирующими мутациями в гене гексозо-6-фосфатдегидрогеназы (*H6PDH*), которая регенерирует в эндоплазматическом ретикулуме NADPH, необходимый для реакции, катализируемой гидроксистероиддегидрогеназой 11B1. Индивиды с этими мутациями страдают клинически явным дефицитом редуктазы кортизона вследствие нарушения активности HSD11B1 [6, 68].

Существуют множественные изоформы HSD, и вкупе с их тканеспецифичной экспрессией это играет важную роль в способности специфичных ферментов действовать преимущественно в качестве редуктаз (кеторедуктазы) или дегидрогеназ (окисление спиртовых групп). В стероидогенных тканях HSD катализируют финальные этапы биосинтеза прогестинов, андрогенов и эстрогенов. В стероидогенных тканях-мишенях гидроксистероиддегидрогеназы могут регулировать степень связывания рецепторов к стероидным гормонам, превращая активные стероидные гормоны в неактивные метаболиты или превращая относительно неактивные стероиды в молекулы, обладающие большей связывающей способностью.

Лучше всего это видно на примере 11β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (HSD11B2), которая контролирует активность минералокортикоидов в почках, превращая кортизол (проявляющий высокую аффинность в отношении глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов) в кортизон, который не связывается с минералокортикоидными рецепторами. Таким образом, специфичность активации минералокортикоидных рецепторов определяется не рецептором, а активностью HSD, которая инактивирует большую часть неспецифических лигандов минералокортикоидных рецепторов, оставляя альдостерон единственным контролирующим активатором минералокортикоидных рецепторов (*рис. 4.8*) [69]. Благодаря своей тканеспецифичной роли в контроле биологической доступности стероидов, гидроксистероиддегидрогеназы являются интересными соединениями в плане их возможного фармакологического применения [37].

3β-Гидроксистероиддегидрогеназы/ Δ^{5-4}-изомеразы

Ферменты 3β-HSD/Δ^{5-4}-изомеразы представляют собой локализованные в эндоплазматическом ретикулуме и митохондриях ферменты, использующие в качестве кофактора никотинамиддинуклеотид (НАД$^+$) [70]. Эти ферменты катализируют отщепление водорода от 3β-гидроксильной группы и последующую изомеризацию двойной связи с получением Δ^4-кетонной структуры. Они отвечают за превращение прегненолона в прогестерон, 3-,17α-гидроксипрегненолона в 17α-гидроксипрогестерон, а ДГЭА в андростендион [6, 70].

Дегидрогеназная и изомеразная реакции протекают на одном бифункциональном каталитическом центре,

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

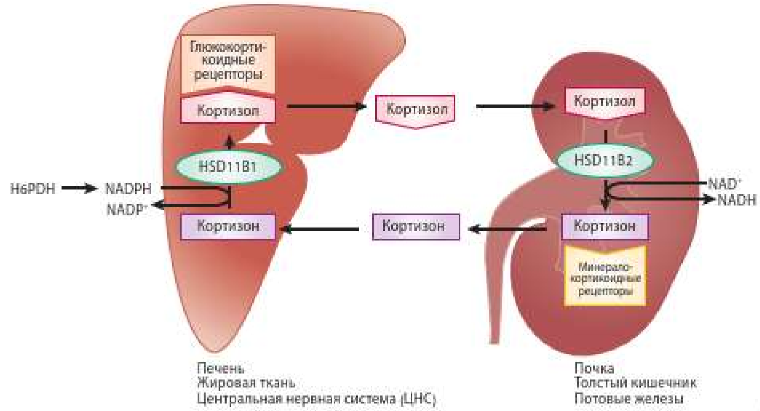


РИС. 4.8. Роли 11β-гидроксистероиддегидрогеназ типа 1 (HSD11B1) и типа 2 (HSD11B2) в контроле уровней биологически активных глюкокортикоидов. HSD11B1 восстанавливает неактивный кортизон в кортизол в печени и других тканях, в то время как HSD11B2 окисляет кортизол в кортизон. Кортизон не может активировать минералокортикоидные рецепторы, тем самым давая возможность альдостерону (который секретируется в меньшем количестве, чем кортизол) регулировать активность минералокортикоидных рецепторов. Доставка NADPH к HSD11B1 является главным детерминантом протекания реакции, а инактивирующие мутации в гене гексозо-6-фосфатдегидрогеназы, которая катализирует образование НАДФН, приводят к дефициту кортизонредуктазы. HSD — гидроксистероиддегидрогеназы; NADPH — никотинамиддинуклеотидфосфат (С изменениями из: Seckl J, Walker B: 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1-A tissue-specific amplifier of glucocorticoid action. *Endocrinology* 142:1371, 2001)

который способен принимать разные конформации для протекания соответствующей реакции. Лимитирующей скоростью всего превращения является реакция, катализируемая 3β-гидроксистероиддегидрогеназой, а образующийся в ходе реакции НАДН, как полагают, изменяет конформацию фермента для протекания изомеразной реакции.

В геноме человека есть два активных гена для 3β-HSD/Δ^{5-4}-изомеразы: один кодирует белок, экспрессируемый преимущественно в плаценте, печени, молочной железе и головном мозге (HSD3B1), а второй кодирует белок, экспрессируемый в коре надпочечников и гонадах (HSD3B2). Эти два гена, каждый из которых содержит четыре экзона, отделены полосой протяженностью 100 000 оснований на 1p13.1. Человеческий геном содержит также пять, не подвергающихся процессингу псевдогенов, которые находятся в тесном соседстве с *HSD3B1* и *HSD3B2* на 1p13.1, причем два из них располагаются между экспрессируемыми генами. Последовательности ДНК в экзонах двух активных генов весьма схожи между собой, и кодируемые ими белки отличаются лишь 23 аминокислотными остатками. Однако HSD3B1 обладает более низкой K_m в отношении субстрата, нежели *HSB3B2*, который облегчает метаболизм при более низких концентрациях Δ^5-субстрата. Электронно-микроскопические цитохимические исследования показали, что активность *HSD3B2* локализована в перимитохондриальном эндоплазматическом ретикулуме. В клетках некоторых типов этот фермент локализован на внутренней митохондриальной мембране, где он действует на прегненолон, полученный после отщепления боковой цепи молекулы холестерина.

Поскольку большинство стероидогенных клеток обладают способностью синтезировать прогестерон в присутствии большого количества экзогенного прегненолона, то считается, что 3βHSD/Δ^{5-4}-изомераза не является фактором, лимитирующим скорость реакции. Однако мутации, приводящие к дефициту *HSD3B2*, вызывают форму врожденной гиперплазии коры надпочечников, характеризующейся нарушением стероидогенеза в надпочечниках и половых железах с повышением содержания Δ^5-стероидов в крови. Небольшое количество Δ^4-стероидов образуется благодаря присутствию активной *HSD3B1* в тканях вне надпочечников и гонад (так образуется, например, 17α-гидроксипрогестерон) [6].

В своей самой тяжелой форме дефицит *HSD3B2* сочетается с потерей соли вследствие недостаточной продукции минералокортикоидов [6, 61, 70]. Кинетический анализ активности мутантных белков при сольтеряющих и не сольтеряющих вариантах заболевания показал от 4- до 40-кратного уменьшение каталитической эффективности в реакции превращения прегненолона в прогестерон. Сольтеряющий вариант заболевания ассоциируется со сдвигом рамки считывания, которая приводит к укорочению белка и ряду миссенс-мутаций, снижающих аффинность к кофактору и нарушающих устойчивость белка. Чем большая неустойчивость белка обнаруживается у индивида с сольтеряющим вариантом заболевания в сравнении с устойчивостью белка у лиц, с не сольтеряющей формой, тем тяжелее клиническая картина их заболевания.

В литературе была, кроме того, описана так называемая аттенуированная или поздняя, форма дефицита 3β-HSD, диагностируемая по уровню стероидов в плазме крови. Однако у лиц с этим диагнозом до сих пор не обнаружено мутаций в генах, кодирующих *HSD3B1* и *HSD3B2*. Нельзя исключить мутации в дистальном промоторе или какие-либо эпигенетические факторы. Очевидное снижение активности 3β-HSD может быть результатом нарушений в мембране, влияющих на каталитическую активность или посттрансляционные модификации его белка, что и нарушает его функцию. Не были выявлены мутации в *HSD3B1*, хотя были описаны варианты последовательностей, значение которых пока не определено.

World peace!

11β-Гидроксистероиддегидрогеназы: ключевые регуляторы активности глюкокортикоидов

Биологическая активность кортизола в тканях-мишенях контролируется действиями двух различных 11β-гидроксистероиддегидрогеназ, представителей семейства короткоцепочечных дегидрогеназ/редуктаз (см. рис. 4.8). Эти ферменты катализируют взаимопревращения активных глюкокортикоидов и их неактивных 11-кетометаболитов [6, 69]. Фермент 1-го типа (HSD11B1) является белком эндоплазматического ретикулума с обратимой оксидоредуктазной активностью *in vitro*, но *in vivo* преимущественно катализирует восстановление 11-кетогрупп, используя в качестве кофактора НАДФН. Этот фермент экспрессируется в печени, легких, жировой ткани, головном мозге, сосудистой ткани и в половых железах, где он восстанавливает кортизол из 11-кетостероидов. В случае плаценты фермент обеспечивает транспорт биологически активного кортизола в ткани плода в первой половине беременности.

В результате целенаправленной экспериментальной делеции гена фермента 1-го типа (*Hsd1b1*) у мышей появляются животные со слабым гликемическим ответом на переедание и стресс, с нарушенным глюконеогенезом и с ослабленной чувствительностью к природным глюкокортикоидам. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что роль HSD11B1 заключается в усилении действия кортизола и кортикостерона. HSD11B1, кроме того, играет ключевую роль в фармакологии глюкокортикоидов. Печеночная HSD11B1 превращает неактивные прогормоны кортизон и преднизон в активные кортизол и преднизолон.

Как уже было сказано выше, мутации гена *H6PDH* вызывают синдром, характеризующийся высокими значениями отношения кортизона к кортизолу; нарушения образования кортизола по принципу отрицательной обратной связи, что приводит к усилению секреции АКТГ; повышение продукции надпочечниковых андрогенов, что приводит к гиперандрогении, преждевременному половому созреванию и развитию состояния, напоминающего синдром поликистозных яичников. Мыши с целенаправленными мутациями в гене *H6pdh* проявляют большое фенотипическое сходство с мышами, носителями мутаций гена *Hsd11b1*. У гетерозиготных носителей мутаций гена *HSD11B1* наблюдают легкую форму дефицита кортизонредуктазы [71].

HSD11B2 также является ферментом, локализованным в эндоплазматическом ретикулуме. Этот белок обладает большей аффинностью к своему субстрату, чем HSD11B1, и катализирует окисление кортизола, используя в качестве кофактора NAD^+. Аминокислотная последовательность этого белка совпадает с последовательностью HSD11B1 всего лишь на 21%. HSD11B2 активно экспрессируется в почках, толстом кишечнике, слюнных железах и в плаценте, т.е. во всех тканях, реагирующих на действие альдостерона, или, как в случае плаценты, в тканях, отделяющих эндокринную систему плода от эндокринной системы матери (что становится очень важным в третьем триместре беременности). Превращая кортизол и кортикостерон в 11-кетосоединения, HSD11B2 защищает минералокортикоидные рецепторы почек, неспособные отличать кортизол и кортикостерон от альдостерона, т.е. предохраняет от аномальной активации этих рецепторов глюкокортикоидами.

Мутации, инактивирующие HSD11B2, вызывают у человека синдром кажущегося избытка минералокортикоидов; это расстройство можно имитировать на мышиной модели с дефицитом этого фермента. Заболевание проявляется артериальной гипертензией, гипокалиемией и структурными нарушениями в почках. Глицирризовая кислота, содержащаяся в лакрице, и ее метаболит карбеноксолон являются конкурентными ингибиторами HSD11B2, но могут также вызывать уменьшение экспрессии мРНК HSD11B2 при введении *in vivo*. В результате возникает лекарственно-индуцированный синдром кажущегося избытка минералокортикоидов [72, 73].

17β-Гидроксистероиддегидрогеназы: множественные ферменты со специфическим биосинтетическим и катаболическим действием

В надпочечниках, половых железах и плаценте происходит восстановление 17-кетостероидов до 17β-гидроксистероидов (которые обладают более сильной биологической активностью), в то время как в тканях-мишенях происходит окисление, т.е. инактивация, 17β-гидроксистероидов [6, 37, 74–77]. У людей эти метаболические процессы осуществляются под действием по меньшей мере 7 из 14 известных у млекопитающих 17β-гидроксистероиддегидрогеназ, обозначаемых номерами типов от 1 до 14 — в том порядке, в каком они были открыты (*рис. 4.9*). Все они являются представителями семейства короткоцепочечных дегидрогеназ/редуктаз, за исключением фермента 5-го типа, который является AKR. Все эти ферменты используют различные кофакторы и отличаются высокой специфичностью к субстратам, к числу которых относятся и нестероидные молекулы; эти ферменты локализуются в субклеточных структурах и проявляют тканеспецифичность в экспрессии.

Структуры генов, кодирующих 17β-гидроксистероиддегидрогеназы, различны, а гомология их нуклеотидных последовательностей низка. Все кодируемые ими ферменты можно разделить на две группы: на ферменты, катализирующие $НАД^+$-зависимое окисление (типы 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11), и на ферменты, катализирующие НАДФН-зависимое восстановление (типы 1, 3, 5 и 7). Вследствие широкого диапазона субстратной специфичности несколько этих ферментов играют важную роль в метаболических путях, не имеющих отношения к метаболизму стероидов, поэтому дефицит этих ферментов приводит к развитию метаболических заболеваний.

Фермент 1-го типа (HSD17B1) называют *эстрогенной* 17β-гидроксистероиддегидрогеназой, так как именно она катализирует финальный этап биосинтеза эстрогенов, превращая слабый эстроген эстрон в более мощный гормон 17β-эстрадиол. Этот фермент является цитозольным белком, использующим в качестве кофактора либо НАДН, либо НАДФН.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

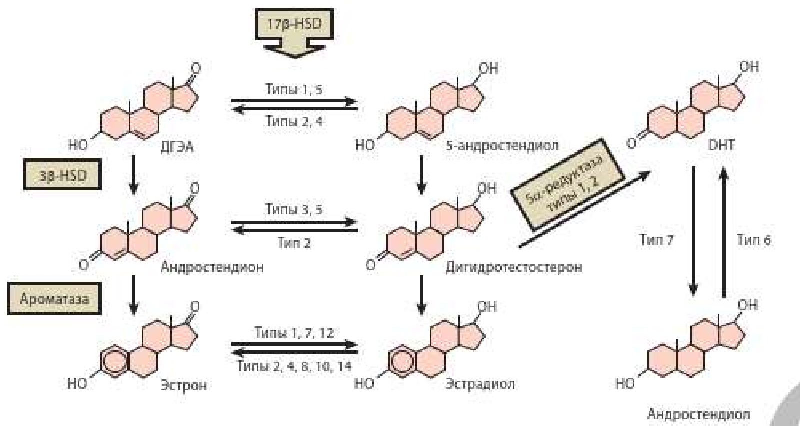


РИС. 4.9. Семейство 17β-гидроксистероиддегидрогеназ и их роль в синтезе и метаболизме андрогенов и эстрогенов. ДГЭА — дегидроэпиандростерон; HSD — гидроксистероиддегидрогеназа (С изменениями из: Luu-The V: Analysis and characteristics of multiple types of human 17β-hydroxysteroid dehydrogenase. *Steroid Biochem Mol Biol* 76:143, 2001)

Аффинность фермента к 18-стероидам приблизительно в 100 раз превышает его аффинность к 19-стероидам. Помимо этого, данный фермент превращает 16α-гидроксиэстерон в эстриол, а также проявляет небольшую 20α-гидроксистероидную активность.

Ген фермента HSD17B1 экспрессируется в гранулезных клетках яичника и плацентарном синцитиотрофобласте. Помимо этого, HSD17B1 в большом количестве экспрессируется в клетках рака молочной железы по сравнению с HSD17B2, который превращает эстрадиол в эстрон. Повышение экспрессии *HSD17B1* в располагающих эстрогенными рецепторами клетках рака молочной железы ассоциируется с более низкой выживаемостью по сравнению с больными, у которых не происходит такого повышения экспрессии. Была определена кристаллическая структура HSD17B1 при разрешении до 2,2 ангстрем в чистом виде и в связи с субстратом. Этот молекулярный остов может послужить шаблоном для создания специфических ингибиторов, которые можно будет использовать в химиотерапии эстроген-чувствительных опухолей [76, 77].

HSD17B2 представляет собой фермент эндоплазматического ретикулума, инактивирующий гормоны; преимущественно он окисляет тестостерон до андростендиона, а также окисляет эстрадиол до эстрона, используя в качестве кофактора НАД$^+$. Однако HSD17B2 может также превращать 20α-гидроксипрогестерон в прогестерон.

Ген, кодирующий HSD17B2, экспрессируется в печени, секреторном эндометрии и в эндотелиальных клетках фетальных капилляров плаценты, а также в эндотелиальных клетках более крупных сосудов. Такая закономерность экспрессии вполне согласуется с ее ролью в инактивации тестостерона и эстрадиола. HSD17B2 в эндотелии фетальных капилляров защищает плод от образующегося в синцитиотрофобласте эстрадиола и не подвергнувшегося ароматизации тестостерона. Ее экспрессия в секреторном эндометрии обеспечивает превращение эстрадиола в эстрон, в то время как 20α-гидроксипрогестерон превращается в прогестерон, что приводит к доминированию гормона, поддерживающего нормальное течение беременности. В нормальной ткани молочной железы экспрессия HSD17B2 преобладает над экспрессией HSD17B1.

HSD17B3 называют *андрогенной* 17β-гидроксистероиддегидрогеназой, так как она катализирует финальный этап биосинтеза тестостерона в клетках Лейдига, восстанавливая андростендион в тестостерон и используя для этого в качестве кофактора НАДФН. Кроме того, этот фермент может восстанавливать эстрон в эстрадиол. HSD17B3 — фермент эндоплазматического ретикулума, не экспрессируется в яичниках, что заставляет андроген-продуцирующие клетки яичников использовать другой фермент, вероятно, HSD17B5, для того чтобы синтезировать тестостерон.

В отсутствие активности HSD17B3 яички неспособны превращать андростендион в тестостерон, что приводит к мужскому псевдогермафродитизму и проявляется 10–15-кратным увеличением уровня андростендиона в сравнении с уровнем тестостерона в крови [6, 78, 79]. У женщин с мутациями в гене *HSD17B3* не наблюдают явных клинических симптомов, так как в их организме эстрогены и андрогены секретируются в нормальном количестве. Молекулярный анализ гена *HSD17B3* у больных людей позволил выявить мутации, которые нарушают сплайсинг, вызывают замены аминокислот в продуктах экзонов 9 и 10, а также небольшую делецию, приводящую к сдвигу рамки считывания. Множество миссенс-мутаций приводят к синтезу белков, лишенных каталитической активности, при экспрессии в эукариотических клетках.

HSD17B5, расположенный в хромосоме 10p15–14, принадлежит семейству альдокеторедуктаз (AKR1C3). Он проявляет 3α-HSD и 20α-HSD активность в дополнение к 17β-HSD активности, в результате которой из андростендиона образуется тестостерон. Этот фермент экспрессируется в коре надпочечников и может служить как андрогенная 17β-HSD в текальных клетках яичников [80, 81]. HSD17B5 экспрессируется также в предстательной железе, молочной железе и клетках Лейдига.

HSD17B6 (известная также как 11-цис-ретинолдегидрогеназа, RODH) проявляет активность 3α-гидроксистероиддегидрогеназы и катализирует превращение

World peace!

андростендиола в дигидротестостерон в предстательной железе. Кроме того, этот фермент может выступать в роли 3α,3β-эпимеразы.

Человеческая HSD17B7 участвует в синтезе холестерина, но считается, что она, кроме того, продуцирует активные эстрогены и инактивирует андрогены. Она превращает эстрон в эстрадиол и обладает 3-кеторедуктазной активностью в отношении дигидротестостерона. Ген этой дегидрогеназы экспрессируется в яичниках, молочной железе, плаценте, яичках, предстательной железе и печеночных клетках.

3α- и 20α-Гидроксистероиддегидрогеназная активность

Ряд гидроксистероиддегидрогеназ катализируют реакции в 3-м и 20-м положении углеродных атомов стероидных гормонов (например, AKR1C1) [6, 37]. Ферменты, являющиеся 3α-редуктазами (например, AKR1C2 и AKR1C4), кодируются тандемно дуплицирующимися генами хромосомы 10p14-p15. Они экспрессируются в печени, предстательной железе, молочной железе и матке, но некоторые экспрессируются, кроме того, в яичках и коре надпочечников. Рецессивные мутации в одном из этих генов были обнаружены у индивидов 46,XY, страдающих мужским псевдогермафродитизмом, что говорит о роли фермента в биосинтезе биологически активных андрогенов за счет превращения андростерона в андростандиол, после чего следует опосредованное HSD17B6 превращение андростандиола в дигидротестостерон [82]. Эти данные позволяют предположить, что для синтеза тестикулярных андрогенов необходимы два метаболических пути для того, чтобы поддержать нормальную дифференцировку по мужскому типу.

Ферменты, обладающие 20α-гидроксистероиддегидрогеназной активностью, являющиеся представителями семейства альдокеторедуктаз (AKR), восстанавливают прогестерон с получением неактивного стероида 20α-гидроксипрогестерона (AKR1C1). Эти ферменты представляют собой цитозольные белки с молекулярным весом приблизительно 34 кДа; они транслируются генами, например, экспрессируемыми в кератиноцитах и клетках печени, предстательной железы, яичек, коры надпочечников, головного мозга, матки и молочной железы. В качестве кофакторов эти ферменты используют преимущественно НАДФН и НАДН [6, 37].

Ферменты, обладающие 3α-гидроксистероидокислительной активностью, являющиеся представителями семейства короткоцепочечных дегидрогеназ/редуктаз, обладают также 20α-гидроксистероиддегидрогеназной активностью и по преимуществу окисляют 20α-гидроксипрогестерон в прогестерон.

Δ^{4-5}-Редуктазы

Δ^{4-5}-Редуктазы являются представителями мембранно-ассоциированных белков, которые восстанавливают Δ^{5-4}-двойную связь в молекулах стероидных гормонов, катализируя прямой перенос атомов водорода от НАДФН на атом углерода в 5-м положении стероидного субстрата [6]. Продуктами действия этих ферментов являются 5α- или 5β-дигидростероиды.

5α-Редуктазы

Были открыты две человеческие 5α-редуктазы, имеющие 50% сходство по аминокислотной последовательности и молекулярный вес около 29 кДа каждая [83]. Гены 5α-редуктаз 1-го типа (*SRD5A1*) и 2-го типа (*SRD5A2*) имеют 5 экзонов каждый. Субстрат-связывающий домен 5α-редуктаз кодируется экзоном 1, а домен, связывающий кофактор, кодируется экзонами 4 и 5. *SRD5A2* расположен на хромосоме 2p23, в то время как *SRD5A1* расположен на хромосоме 5p15 с псевдогеном на Xq24-qter. Третий фермент SRD5A3, содержащий 5α-редуктазный домен, тоже был обнаружен, но его роль в метаболизме стероидов пока остается неясной.

SRD5A2 экспрессируется главным образом в структурах мужских гениталий, включая кожу гениталий и предстательную железу, где он восстанавливает тестостерон с получением более мощного андрогена — 5α-дигидротестостерона. SRD5A1, катализирующий подобную реакцию на C21 и C19 стероидах, экспрессируется в печени, почках, коже и головном мозге. Несмотря на то что этот фермент может катализировать синтез 5α-дигидротестостерона, его тканевое распределение позволяет предполагать, что его главная функция заключается в инактивации стероидных гормонов.

Оптимальной для активности SRD5A2 является кислая среда, а K_m реакции находится в наномолярном диапазоне, в то время как SRD5A1 оптимально работает в широком диапазоне щелочных значений pH при более низкой аффинности к субстратам, располагающейся в микромолярном диапазоне. SRD5A2 можно отличить от фермента 1-го типа по его селективному ингибированию финастеридом с константой ингибирования (K_i) 3 нМ.

Инактивирующие мутации гена *SRD5A2* вызывают у мужчин псевдогермафродитизм [84, 85]. Дефект фермента характеризуется аномальным соотношением концентраций тестостерона и 5α-дигидротестостерона. У больных мужчин наблюдают разную степень нарушения развития наружных гениталий — от легкой гипоспадии до тяжелых дефектов, когда наружные половые органы начинают напоминать женские. При наличии нормального уровня тестостерона во внутриутробном периоде вольфовы протоки развиваются нормально.

У женщин, носительниц мутаций в гене *SRD5A2*, сохраняется нормальный фенотип и нормальный менструальный цикл. В редких случаях наблюдают гирсутизм и акне, и так же, как у мужчин, у них наблюдают низкое соотношение 5α- и 5β-дигидростероидных метаболитов в моче. Низкая частота акне у больных мужчин и женщин, редкость гирсутизма у пораженных женщин, отсутствие у них облысения по мужскому типу, а также атрофия предстательной железы у больных мужчин указывают на то, что SRD5A2 играет важную роль в метаболизме андрогенов в коже и при андрогензависимом росте предстательной железы.

Среди обнаруженных мутаций имеют место делеции, которые инактивируют SRD5A2, а также миссенс-мутации, нарушающие активность фермента, влияя на связывание субстрата или кофактора. Один вариант SRD5A2 (с заменой аланина на тирозин в положении 49), который отличается повышенной каталитической

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

активностью, увеличивает риск развития рака предстательной железы.

В гене *SRD5A1* человека мутации описаны не были. Однако целенаправленная делеция аналогичного мышиного гена приводит к снижению плодовитости самок и осложнениям родов вследствие нарушения созревания шейки матки. Этот дефект устраняется введением экзогенного 5α-андростандиола [86, 87].

Единственная известная у человека 5β-редуктаза (SRD5B1 или AKR1D1) является представителем надсемейства альдокеторедуктаз [88]. Этот фермент участвует в инактивации стероидных гормонов в печени. Механизм катализируемой им реакции подобен механизму, описанному для 5α-редуктазной реакции, за исключением того, что в первом случае образуется A/B-продукт с цис-положением объединенных колец. Этот фермент эффективно катализирует НАДФН-зависимое восстановление Δ^{5-4}-двойной связи в C27, C21 и C19 стероидов с образованием 5β-дигидростероидов с предпочтением, однако, в качестве субстратов C27 стероидов. В согласии с этим наблюдением, мутации в гене *SRD5B1 (AKR1D1)*, который кодирует этот фермент, приводят к значительному снижению продукции первичных метаболитов желчных кислот и 5β-восстановленных стероидных метаболитов.

Сульфотрансферазы

Существует семейство ферментов, которые вводят анионную сульфатную группу (SO_3^-) из активированного донора, *3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфата* (ФАФС), в стероидный гидроксильный акцептор, тем самым инактивируя гормон [89–91]. К главным ферментам, катализирующим эту реакцию, относят эстрогенсульфотрансферазу (SULT1E1), фермент, который сульфатирует 3-гидроксильную функциональную группу фенольных стероидов, и гидроксистероид-сульфотрансферазы, кодируемые генами *SULT2A1* и *SULT2B1*, расположенными рядом на хромосоме 19q13.4.

Фермент SULT2A1, также известный под названием *ДГЭА-сульфотрансфераза*, действует на широкий спектр субстратов, включая 3α-, 3β- и 17β-гидроксильные функциональные группы стероидных гормонов. Фермент SULT2A1 в больших количествах экспрессируется в фетальной зоне коры надпочечников, а также в сетчатой зоне после наступления адренархе, а кроме того, в печени, кишечнике и яичках. В ходе индивидуального развития происходит регуляция синтеза этого фермента в коре надпочечников с пиком экспрессии между 5 и 13 годами на фоне адренархе. Фактор транскрипции GATA-связывающий фактор 6 (GATA6), который, как известно, усиливает транскрипцию других генов, участвующих в биосинтезе андрогенов, активирует также и экспрессию гена *SULT2A1*.

Ген *SULT2B1* благодаря альтернативному сплайсингу транслирует две изоформы белка. Изоформа SULT2B1a сульфатирует преимущественно прегненолон, в то время как SULT2B1b сульфатирует главным образом холестерин. Белки обеих форм сульфатируют дигидротестостерон. В отличие от гена *SULT2A1*, который экспрессируется в ограниченном числе тканей, изоформы SULTB1 присутствуют в разнообразных гормон-продуцирующих и гормонально реактивных тканях, включая плаценту, яичники, матку и предстательную железу.

Ген *SULT1E1* экспрессируется во многих тканях, в том числе в надпочечниках, печени, почках, мышцах, жире и матке. В эндометрии его активность повышается под действием прогестерона, что способствует инактивации эстрадиола в секреторной фазе. Важность эстрогенсульфотрансферазы в модулировании местных уровней биологически активных эстрогенов была показана на мышах с целенаправленной делецией этого гена [92]. У самцов с дефицитом эстрогенсульфотрансферазы наблюдали гиперплазию клеток Лейдига, а также наступавшее с возрастом бесплодие вследствие повышения в яичках уровня биологически активного эстрогена. Также возрастает масса жировой ткани. Гидроксилированные метаболиты полихлорированных бифенилов являются мощными ингибиторами эстрогенсульфотрансферазы со значениями IC50 в пикомолярном диапазоне [93]. Блокада инактивации эстрадиола этими соединениями может объяснить тот факт, что полихлорированные бифенолы повышают активность эстрогенов.

Мутации гена, кодирующего один из ферментов, отвечающих за синтез донора сульфата, ФАФС (ФАФС-синтетазы 2-го типа [ФАФСС2]), приводят к повышению уровня свободного ДГЭА с последующим превращением ДГЭА в биологически активные андрогены [6].

Стероидсульфатаза

Сульфонатная функциональная группа отщепляется от стероидов под действием стероидсульфатазы, фермента, кодируемого геном *STS*, расположенным на хромосоме Xp22.3 [6, 94–96]. Этот фермент играет ключевую роль в генерации биологически активных стероидов из неактивных сульфатированных молекул (например, из эстрона сульфата или ДГЭА сульфата). Сульфатированные стероидные субстраты, являясь гидрофильными, не проникающими сквозь мембраны соединениями, доставляются в клетки посредством специальных транспортных белков, включая натрийзависимый анионный транспортер (*SLC10A6*).

Синцитиотрофобласт богат стероидсульфатазой, которая играет главную роль в плацентарном синтезе эстрогенов, высвобождая сульфонированные предшественники андрогенов в компартменте плода до их ароматизации. Этот фермент экспрессируется также в коже, где он метаболизирует сульфат холестерина и сульфатированные эстрогены.

Дефицит сульфатазы сочетается с выраженным нарушением плацентарного синтеза эстрогенов во время беременности и с ихтиозом, развивающимся после рождения [95, 96]. Он развивается чаще у индивидов мужского пола, потому что ген сульфатазы локализуется на X-хромосоме у мужчин с частотой от 1:2000 до 1:6000 среди живорожденных. У большинства индивидов с дефицитом стероидсульфатазы наблюдают делецию всего гена, которая происходит вследствие рекомбинации повторов, фланкирующих локус гена. Масштабные делеции гена *STS* происходят в сочетании с мутациями в прилегающем гене синдрома Каллмана

www.bookpace!

(*KAL1*). Были описаны также частичные делеции гена *STS*, вызывающие дефицит фермента.

Характерно, что при беременностях пораженным плодом уровень эстриола в плазме крови и моче матери снижен, составляя всего лишь 5% от нормы. Экскреция эстрона и эстрадиола тоже снижена, составляя около 15% от нормальных значений. В материнской сыворотке повышены уровни 16α-гидроксидегидроэпиандростерона, а внутривенное введение сульфата ДГЭА матери не приводит к повышению экскреции эстрогенов, в то время как введение ДГЭА к такому повышению приводит.

Стероидсульфатаза экспрессируется в тканях-мишенях эстрогенов, включая эндометрий, кости и молочную железу. Повышение экспрессии сульфатазы может приводить к увеличению биодоступности эстрадиола в некоторых опухолях, в том числе в клетках рака молочной железы и эндометрия. Были синтезированы и прошли клинические испытания ингибиторы сульфатазы (Irosustat) [97].

УДФ-глюкуронозилтрансфераза

Глюкуронирование, катализируемое семейством уридин-5'-дифосфо-УДФ-глюкуронозилтрансфераз, является частью механизма метаболического клиренса стероидных гормонов в печени и экстрагепатических тканях [98–102]. Существуют 18 известных УДФ-глюкуронозилтрансфераз, которые были разделены на три подсемейства: UGT1A, UGT2A и UGT2B. Ферменты UGT1A кодируются единичным геном, который транслирует альтернативно сплайсированные продукты, которые действуют на эстрогены. Ферменты UGT2A являются продуктами разных генов *UGT2A* и *UGT2B*. *UGT2A* экспрессируется в обонятельном эпителии, а *UGT2B* экспрессируется в печени, почках, молочной железе, легких и предстательной железе. Были выделены по меньшей мере семь представителей семейства UGT2B, обладающих разной субстратной специфичностью в отношении стероидов. Три фермента UGT2B (UGT2B7, UGT2B15 и UGT2B17), как представляется, отвечают за глюкуронирование 5α-дигидротестостерона, андростерона и андростан-3α-17β-диола. Из них UGT2B15 и UGT2B17 экспрессируются в предстательной железе, где они модулируют активность стероидов. Полиморфизм генов, кодирующих УДФ-глюкуронозилтрансферазы, ассоциируется с уровнем эстрогенов, что позволяет думать о важной роли этих ферментов на стадии II биотрансформации в регуляции биологической активности различных стероидных соединений.

Другие пути метаболизма стероидных гормонов

- По альтернативному пути могут синтезироваться андрогены в яичках плода, а также в поликистозных яичниках.
- Некоторые метаболические пути модифицируют молекулы так, что, несмотря на их стероидную структуру, они действуют посредством механизмов, в реализации которых не участвуют классические рецепторы к стероидным гормонам.

У стероидных молекул может быть разная метаболическая судьба, и это играет важную роль в синтезе биологически активных гормонов. Одним из примеров такого рода является путь продукции 5α-дигидротестостерона, который называют *обходным путем* [82, 103]. Среди других путей метаболизма стероидных гормонов можно назвать эстерификацию до длинноцепочечных жирных кислот, образование катехол-эстрогенов и 7α-гидроксилирование андрогенов. Лошадиные стероидогенные ткани также характеризуются необычным путем биосинтеза эстрогенов, который приводит к образованию фенольного кольца А и появлению ненасыщенных связей в кольце В.

Альтернативный путь синтеза андрогенов

Фетальный синтез андрогенов у сумчатых требует участия нового пути, который ведет от 17α-гидроксипрогестерона до 5α-дигидротестостерона через андростендион или тестостерон как интермедиаты (*рис. 4.10*). Этот путь, недавно открытый и у человека, включается, когда либо прогестерон, либо 17α-гидроксипрогестерон восстанавливаются в положении 5α. Получающиеся в результате 5α-C21-стероиды восстанавливаются под действием 3α-гидроксистероиддегидрогеназ (AKR1C2/4), в результате чего образуются субстраты для цитохрома P450c17. Андростерон, продуцируемый под действием P450c17, может в конечном итоге превратиться в 5α-дигидротестостерон под действием HSD17B6 [80, 103]. Этот путь (так называемый обходной путь) важен для продукции биологически активных андрогенов в фетальных яичках и вносит вклад в создание избытка андрогенов при дефиците 21-гидроксилазы. Есть сообщения о том, что этот путь является активным при синдроме поликистозных яичников в текальных клетках.

Катехол-эстрогены

Катехол-эстрогены образуются под действием ферментов, кодируемых генами *CYP1A1* и *CYP1A2* (эти ферменты катализируют 2-гидроксилирование эстрогенов), а также геном *CYP1B1*, последний фермент является 4-гидроксилазой эстрогенов [104–106]. Несмотря на то что *in vivo* катехол-эстрогены являются короткоживущими соединениями и, как считают, местными сигнальными молекулами, они также порождают мощные, повреждающие гены молекулы и таким образом играют негативную роль в канцерогенезе. 4-Гидроксиэстрогены могут окисляться до хиноновых интермедиатов, которые реагируют с пуриновыми основаниями ДНК, что приводит к образованию депуринизирующих аддуктов и возникновению в высшей степени мутагенных, лишенных пуринов сайтов ДНК (*рис. 4.11*). Хиноны, образующиеся из 2-гидроксиэстрогенов, создают более стабильные ДНК-аддукты и являются, таким образом, менее генотоксичными. Метаболизм катехол-эстрогенов может также приводить к образованию свободных кислородных радикалов.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

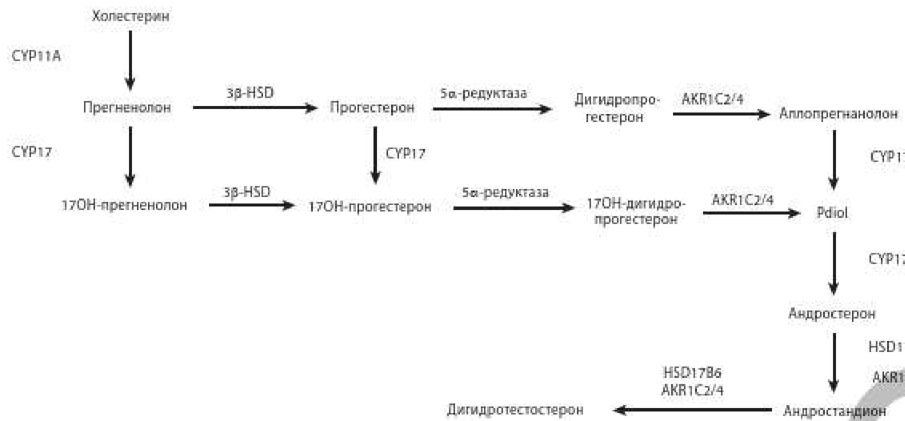


РИС. 4.10. Альтернативный, или «обходной», путь синтеза андрогенов в яичках плода. AKR — альдокеторедуктаза; HSD — гидроксистероиддегидрогеназа (С изменениями из: Auchus RJ, Miller WL: Defects in androgen biosynthesis causing 46,XY disorders of sexual development. *Sem Reprod Med* 30:417–426, 2012)

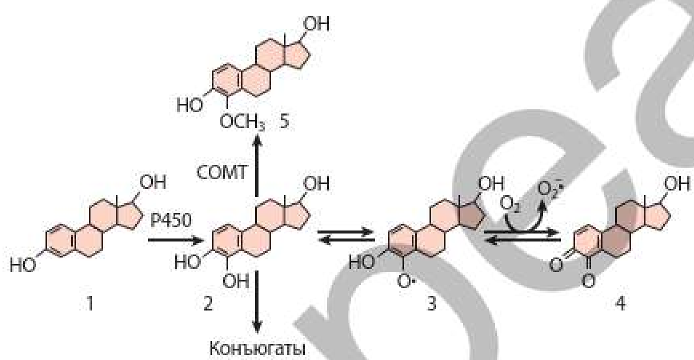


РИС. 4.11. Метаболизм эстрадиола (1) под действием ферментов цитохрома P450, включая P4501B1, до 4-гидроксиэстрадиола (2). Циклический метаболический путь между 4-гидроксиэстрадиолом и эстрадиол-3,4-хиноном (4) может катализироваться цитохромом P4501A1 на этапах окисления и цитохром-P450-редуктазой на этапе восстановления. Семихинонный интермедиат (3) является свободным радикалом, который может реагировать с молекулярным кислородом с образованием супероксидного радикала и хинона. 4-Гидроксиэстрадиол может превращаться в 4-метоксиэстрадиол (5) под действием катехол-O-метилтрансферазы (COMT) (Из: Liehr JG: Catechol-estrogens in the induction of tumors in the kidney of the Syrian hamster. In: Goldstein DS, Eisenhofer G, McCarty R, editors: Advances in Pharmacology: Catecholamines. *Bridging Basic Science with Clinical Medicine*, vol 42, San Diego, 1998, Academic Press, pp. 8924–828)

Катехол-эстрогены метилируются катехол-O-метилтрансферазой, в результате чего образуется катехоламиноподобное вещество. Метилированные катехол-эстрогены обладают антиангиогенетической и противоопухолевой активностью, так как подавляют действие индуцируемого гипоксией фактора 1α (HIF-1α), проангиогенного фактора транскрипции. Есть свидетельства того, что нарушение продукции 2-метоксиэстрадиола может играть роль в патогенезе преэклампсии, так как это соединение модулирует продукцию антиангиогенного фактора плаценты [107, 108]. Уровни антиангиогенных (катехол-эстрогенов) и проангиогенных метаболитов эстрогенов тесно коррелируют с функцией желтого тела [109].

Стероидные эфиры жирных кислот

Стероиды, эстерифицированные длинноцепочечными жирными кислотами, встречаются в крови, где они связаны с липопротеинами, или обнаруживаются в тканях, в частности в стероидогенных железах и жире [110, 111]. Эти гидрофобные молекулы могут служить формой запасания стероидов, но, помимо этого, они обладают уникальными биохимическими свойствами. 17-Эфиры эстрадиола образуются в крови под действием лецитинхолестеринацилтрансферазы, а в тканях под действием SOAT. Эстрадиоловые эфиры жирных кислот, как сообщается, обладают выраженными антиоксидантными свойствами. Были также описаны эфиры жирных кислот и других стероидов, включая прегненолон, тестостерон, ДГЭА и глюкокортикоиды.

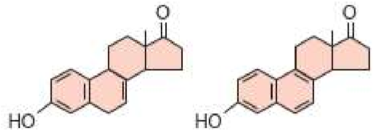
7α-Гидроксилирование стероидов

Группы, находящиеся в положении 7 углеродного атома стероидного ядра, могут значимо влиять на биологическую активность. Цитохром P450, кодируемый геном *CYP7B*, катализирует 7α-гидроксилирование стероидных гормонов и оксистеролов. В результате 7α-гидроксилирования ДГЭА образуется молекула с повышенной иммуностимулирующей активностью; это свойство было продемонстрировано при введении этого соединения подопытным животным [117].

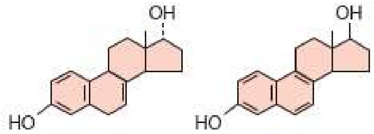
Стероиды с ненасыщенным B-кольцом

Беременные кобылы продуцируют эстрадиол и эстрон, но, помимо этого, еще и эстрогены с ненасыщенным

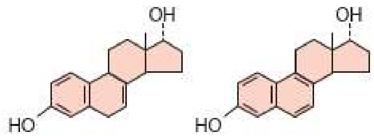
World peace!



Эквилин Эквиленин



17α-дигидроэквилин 17β-дигидроэквиленин



17α-дигидроэквилин 17α-дигидроэквиленин

РИС. 4.12. Структурные формулы лошадиных эстрогенов

В-кольцом (эквилин [с двойной связью между 8-м и 9-м атомами углерода], эквиленин [с фенольным В-кольцом], 17α-дигидроэквилин, 17α-дигидроэквиленин, 17β-дигидроэквилин и 17β-дигидроэквиленин; *рис. 4.12*) [113].

Эти соединения с ненасыщенным В-кольцом *in vivo* являются мощными эстрогенами. Несмотря на то что 7-дегидрохолестерин может быть превращен в эстрогены с ненасыщенным В-кольцом (как это происходит при синдроме Смита–Лемли–Опица), биосинтез этих соединений у беременных кобыл происходит по пути, не требующему синтеза сквалена или холестерина, и, таким образом, без участия 7-дегидрохолестерина. Очевидно, что сестертерпеновый путь с участием С25 соединений сосуществует со «стандартным» путем биосинтеза эстрогенов из холестеринового предшественника.

Синтез и метаболизм витамина D

- Витамин D_3 образуется в организме эндогенно в коже из 7-дегидрохолестерина.
- Витамин D_2 организм получает с пищей из растительных источников.
- Витамины D_2 и D_3 метаболизируются одними и теми же ферментами с получением биологически активного соединения: 1α,25-дигидроксивитамина D.

Накапливающиеся эпидемиологические данные указывают на то, что, помимо участия в обмене кальция и метаболизме костной ткани, секостероид, витамин D играет важную роль в иммунитете и репродукции. Дефицит витамина D или дефицит его активных метаболитов сочетается с гипогонадизмом, снижением фертильности, развитием синдрома поликистозных яичников, эндометриозом и лейомиомами [114].

Влияние витамина D на репродукцию было продемонстрировано в опытах на генетически модифицированных мышах [115–117]. Самки мышей, лишенные рецепторов к витамину D (Vdr) и гена, экспрессирующего 1α-гидроксилазу (*Cyp27b1*), страдают сниженной фертильностью, пониженной способностью к образованию фолликулов и ановуляторными циклами. Эти репродуктивные аномалии, очевидно, возникают вследствие нарушения гомеостаза кальция, так как рацион с высоким содержанием кальция частично восстанавливает фертильность и повышает частоту успешных зачатий у мышей, лишенных *Vdr*.

Витамин D_3 (холекальциферол), эндогенный представитель семейства витаминов D у человека, продуцируется в самых глубоких слоях кожи (в слое базальных и остистых клеток) под действием ультрафиолетового облучения 7-дегидрохолестерина (*рис. 4.13*), в результате чего раскрывается В-кольцо стероидного ядра [115–117]. Витамин D_2 (эргокальциферол) является представителем семейства растительных витаминов D, который подвергается таким же превращениям, что и витамин D_3. Витамин D_3 поступает в печень, где превращается в 25-гидроксивитамин D, преимущественно в эндоплазматическом ретикулуме под действием фермента цитохрома P450 *CYP2R1*, в высшей степени консервативной и субстрат-специфичной 25-гидроксилазы. Есть и другие печеночные ферменты, которые могут катализировать 25-гидроксилирование, но они отличаются меньшей аффинностью к молекулам витамина D. Реакция 25-гидроксилирования, как представляется, не регулируется, и образование молекул 25-гидроксивитамина D определяется главным образом эндогенным образованием витамина D_3 или поступлением витамина с пищей. В гене *CYP2R1* были описаны редкие мутации, которые приводят к гипокальциемии, вторичному гипопаратиреозу и рахиту. В плазме 25-гидроксивитамин D_3 находится в связи с витамин D-связывающим белком. В захвате связывающего витамин D белка вместе с его «грузом» и его доставке внутрь клетки для дальнейшего метаболизма участвуют внутриклеточные рецепторы мегалин и кубилин. 25-Гидроксивитамин D_3 превращается в биологически активный 1α,25-дигидроксивитамин D_3 под действием митохондриального фермента *CYP27B1* в почках, но также и в моноцитах, маточной децидуальной оболочке и клетках плацентарного трофобласта. Подобно мутациям в *CYP2R1*, инактивирующие мутации гена *CYP27B1* также сочетаются с гипокальциемией, вторичным гипопаратиреозом и клиническими и рентгенологическими признаками тяжелого рахита. Активность гена *CYP27B1* и образование 1α,25-дигидроксивитамина D в почках регулируются по принципу отрицательной обратной связи уровнем 1α,25-дигидроксивитамином D; активность усиливается под действием паратиреоидного гормона, уровень которого является отражением содержания кальция в крови, и подавляется фактором роста фибробластов 23 (ФРФ-23), активность которого отражает состояние гомеостаза фосфатов.

Фермент *CYP11A1*, отщепляющий боковую цепь холестерина, может также воздействовать на продуцирующие витамин D 20-гидроксисоединения, которые не играют роли в метаболизме кальция, но обладают

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

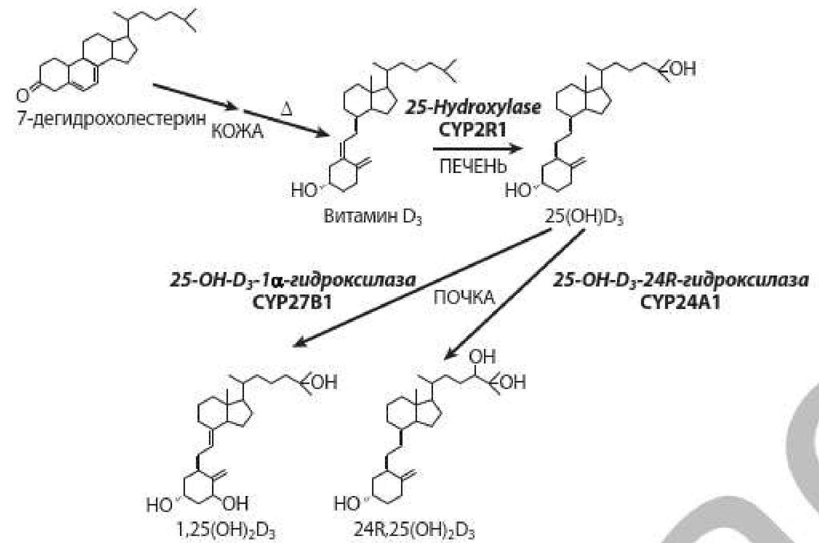


РИС. 4.13. Метаболизм витамина D_3. 7-Дегидрохолестерин превращается в витамин D_3 в коже под действием ультрафиолетового излучения (Δ). Витамин D_3 транспортируется в печень преимущественно в связанном с белком виде, где подвергается гидроксилированию в положении C25 под действием фермента *CYP2R1*. 25-Гидроксивитамин D_3, основная форма циркулирующего витамина D_3, подвергается гидроксилированию в почках либо в положении C1 под действием фермента *CYP27B1*, либо в положении C24 под действием фермента *CYP24A1*, что приводит к образованию 1α,25-дигидроксивитамина D_3 или 24R,25-дигидроксивитамина D_3 (С изменениями из: Henry HL: Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25:531–541, 2011)

противовоспалительным и антифибротическим действием.

Инактивация 1α,25-дигидроксивитамина D осуществляется главным образом митохондриальной 24R-гидроксилазой (кодируемой геном *CYP24A1*), которая катализирует гидроксилирование в положениях 23 и 24. Мутации в гене *CYP24A1* проявляются тяжелой гиперкальциемией новорожденных и менее тяжелой формой гиперкальциемии у взрослых. Надо отметить, что некоторые специалисты считают, будто 24-гидроксилированные молекулы витамина D обладают биологической активностью, отличной от активности 1α,25-дигидроксивитамина D_3.

Регуляция и экспрессия стероидогенных механизмов

- NR5A1 (SF-1) является ключевым фактором транскрипции, регулирующим экспрессию генов, кодирующих стероидогенные белки.
- Другими основными факторами транскрипции, регулирующими активность генов и участвующими в стероидогенезе, являются NR5A2 (LRH-1) и GATA-4 и -6.

Регуляция экспрессии генов, кодирующих белки, участвующие в стероидогенезе в яичниках, яичках и коре надпочечников, отличается рядом сходных черт в отношении вовлечения *цис*-элементов и факторов транскрипции. SF-1 — ядерный рецептор, известный также под названием Ad4BP и по обозначению принадлежности к семейству ядерных рецепторов NR5A1, необходим для развития в онтогенезе стероидогенных желез [118, 119]. Большая часть генов, кодирующих ключевые ферменты, участвующие в стероидогенезе (например, *SCARB1, STARD1, CYP11A1, CYP11B2, CYP17A1, CYP19A1, CYP21A2*), содержит один или два реактивных элемента NR5A1, расположенных в их проксимальных промоторах. Эти элементы очень важны как для базальной, так и стимулированной экспрессии этих генов, осуществляемой по цАМФ-опосредованному сигнальному пути.

Важность именно этого второго мессенджера для стероидогенных тканей подтверждается тем, что продукция стероидов увеличивается на фоне блокады фосфодиэстераз, которая приводит к повышению концентрации цАМФ в тканях, или когда происходят мутации в гене, кодирующем регуляторную субъединицу протеинкиназы A (*PRKAR1A*), что снимает ограничения с активности протеинкиназы A [6]. Возможно, существует несколько механизмов, посредством которых действие NR5A1 модулируется цАМФ, в том числе фосфорилирование белка киназами, чем обеспечивается связь между этим фактором транскрипции и молекулами, которые передают сигнал от плазматической мембраны [103].

Важность NR5A1 в регуляции активности стероидогенных тканей была подтверждена в опытах с таргетированным изменением генов. У мышей, дефицитных по NR5A1, отсутствовали надпочечники и гонады, а у самцов наблюдали реверсию пола. При гаплоидном дефиците гена *Nr5a1* у мышей наблюдали подавление стероидогенного ответа на стресс, но базальная активность оставалась нормальной благодаря компенсаторной гипертрофии надпочечников. В литературе есть сообщения о гаплоидном дефиците *NR5A1* у человека с клиническими проявлениями надпочечниковой недостаточности и псевдогермафродитизма у индивидов с генотипом XY [119]. В настоящее время очевидно, что вариабельность NR5A1 сочетается с целым рядом фенотипических проявлений, таких как псевдогермафродитизм (XY), гипоспадия, анорхизм, снижение мужской фертильности и первичная яичниковая

World peace!

недостаточность. Среди мутаций гена *NR5A1* наблюдали миссенс-мутации в области связывания с ДНК, нонсенс-мутации, а также сдвиг рамки считывания, в результате которого предсказуемо нарушается стабильность РНК или функция белка. Функциональное исследование миссенс-мутаций (с заменой цистеина на серин в положении 33 и заменой аргинина на гистидин в положении 84) и одной нонсенс-мутации (с заменой тирозина на продукт стоп-кодона) показало нарушение активации генов, ответственных за экспрессию NR5A1.

Помимо NR5A1 в контроле активности генов, кодирующих ферменты стероидогенеза, участвуют и другие факторы транскрипции. Родственный фактор транскрипции, гомолог-1 печеночного рецептора (SF-2 или NR5A2) распознает тот же канонический мотив ДНК, с которым связывается NR5A1, и в некоторых тканях дублирует функцию NR5A1, в том числе в коре надпочечников, яичках и яичниках [120]. Были получены кристаллические формы NR5A1, NR5A2 и обнаружено, что они содержат фосфолипид-связывающие карманы, лигандом которых служат, предположительно, фосфатидилинозитолы. Эти наблюдения позволяют предполагать, что фосфолипиды являются регуляторными молекулами, контролирующими экспрессию генов, участвующих в стероидогенезе [121].

Тканеспецифичная регуляция активности генов, экспрессируемых в различных стероидогенных железах (например, гена *CYP17A1*), требует участия других факторов транскрипции, работающих либо независимо от NR5A1, либо в кооперации с ним. Помимо этого, активность NR5A1 регулируется факторами транскрипции, которые либо связываются с реактивными элементами NR5A1 и, таким образом, предупреждают активацию транскрипции (куриный овальбумин, действующий как фактор транскрипции левее промотора транскрипции, [COUP-TF]), либо связываются с NR5A1 и блокируют его способность активировать промоторы (DAX-1, известный также под названием NR0B1). Интересно, что экспрессия последнего регулируется NR5A1, так что в данном случае работает сложный контролирующий механизм, а не взаимодействие антагонистических молекул.

К другим факторам транскрипции, которые, как известно, играют важную роль в экспрессии генов, участвующих в стероидогенезе, относят GATA4 и GATA6, которые являются представителями GATA-семейства факторов транскрипции, изначально считавшимися главными в гемопоэзе и развитии эндодермы, а также LXRalpha [122, 123].

Человеческая плацента во многих отношениях занимает особое место в регуляции стероидогенеза [124]. Во-первых, плацента не экспрессирует некоторые гены, которые очень важны для синтеза стероидных гормонов в гонадах и коре надпочечников, в том числе *NR5A1, STARD1, HSD3B2* и *CYP17A1*. Более того, в плаценте HSD3B1 заменяет HSD3B2, а белковый домен START, STARD3 (который не подчиняется острой регуляции) может содействовать роли STARD1 в перемещении холестерина в плацентарную систему отщепления боковой цепи.

В отличие от гонад и коры надпочечников, способность плаценты секретировать прогестерон определяется преимущественно уровнем адренодоксинредуктазы (которая регулирует доступность восстановительных эквивалентов) и цитохрома P450scc. Помимо этого, транскрипция *CYP19A1* в плаценте регулируется другим промотором, нежели в гонадах. Таким образом, плацентарный стероидогенез контролируется уникальным способом; механизм является более динамичным — способность к стероидогенезу определяется в первую очередь дифференцировкой клеток трофобласта и ростом плаценты, в отличие от жесткой регуляции тропными гормонами в остальных стероидогенных железах.

Примеры экстрагландулярного стероидогенеза

- Биологически активные стероиды в малых количествах продуцируются в клетках многих типов либо *de novo*, либо за счет метаболизма циркулирующих в крови «инертных» стероидных молекул.
- Интракринный синтез и метаболизм биологически активных стероидных гормонов важен как в физиологических условиях, так и при неоплазии (например, при раке молочной железы), а также при аномальной функции репродуктивных тканей (например, при эндометриозе).
- К важным экстрагландулярным местам метаболизма стероидов относятся печень, жировая ткань, кожа и головной мозг.

Несмотря на то что синтез стероидных гормонов, по традиции, изучали в классических стероидогенных железах (яичниках, яичках, коре надпочечников и плаценте), в настоящее время становится очевидным, что продукция биологически активных стероидов, хотя и в меньшей степени, происходит и экстрагландулярно, например в головном мозге, сосудистой системе и жировой ткани [125, 126]. Синтез их происходит также в патологических условиях, поражающих эндометрий (эндометриоз или рак эндометрия), молочную железу (рак молочной железы) и предстательную железу (рак предстательной железы) [127].

Синтез нейростероидов

Мысль о том, что стероидные гормоны могут синтезироваться в ЦНС, появилась после обнаружения значимых количеств прегненолона, ДГЭА и их жирнокислотных эфиров в головном мозге животных даже после гонадэктомии или адреналэктомии [128]. Затем было показано, что в головном мозге, спинном мозге и периферической нервной системе экспрессируются ферменты, необходимые для синтеза стероидных гормонов — на уровне мРНК и белков. К этим ферментам относятся STARD1, P450scc, p450c17, P450arom, P450c11β, P450c11AS, HSD17B1, HSD17B2 и 3β-HSD, 5α-редуктаза, 3α-HSD и 11β-HSD [129].

Ферменты, проявляющие свою специфическую активность, обнаруживаются в различных участках

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

головного мозга и в его клетках разных типов, в том числе и в глиальных клетках (в астроцитах и олигодендроцитах), и в нейронах. Вероятно, эти ферменты могут участвовать как в метаболизме циркулирующих «прогормонов», так и в синтезе стероидов *de novo*. Экспрессия стероидогенных ферментов в головном мозге контролируется стадиями развития в онтогенезе, хотя мало известно о механизмах контроля этой экспрессии.

Известные на сегодняшний день нейростероиды могут оказывать свое действие через классические ядерные гормональные рецепторы, но есть и данные, указывающие на то, что в этом процессе участвуют неклассические сигнальные пути, включая действие стероидов на рецепторы ГАМК, N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA), α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA), на сигма-рецепторы 1-го типа, на н-ацетилхолиновые рецепторы и рецепторы к окситоцину. Действие нейростероидов на эти рецепторы связывали с ответом на стресс, санксиолитическим действием, с судорожными припадками, нарушениями памяти, униполярной или послеродовой депрессией, а также с защитой нейронов от повреждений. Данные, подкрепляющие эти идеи, были получены *in vitro* и в опытах на животных. Тем не менее фармакологические данные, полученные в изучении реакции людей на введение синтетических нейростероидов (например, короткоживущего анестетика альфаксолона), подкрепляют концепции, созданные на основе лабораторных экспериментов на животных.

Метаболизм стероидных гормонов в коже

Кожа является важной тканью, в которой происходит продукция предшественников витамина D [115–117]. У женщин кожа также является источником продукции тестостерона в результате метаболизма прогормонов — таких как сульфат ДГЭА или андростендиона, которые в коже превращаются в тестостерон [130, 131]. В коже экспрессируются гены *HSD3B1, 17BHSD3*, а также *SRD5A1* и *SRD5A2*, в результате чего становится возможным местное образование андрогенов, которые активируют рецепторы, расположенные в строме, клетках сальных желез и сосочках дермы. Недавние исследования показали, что экспрессия в коже STARD1 и ароматазы коррелирует с уровнем андрогенов и эстрогенов в коже.

Секреция, продукция и скорость метаболического клиренса стероидных гормонов

Концентрация стероидов в циркулирующей крови определяется:

1) скоростью секреции;
2) скоростью метаболизма и доставки предшественников;
3) скоростью извлечения стероидов тканями и скоростью метаболизма стероидных гормонов.

На метаболизм стероидов влияют пол, возраст, масса тела и функция щитовидной железы. *Скоростью секреции* стероида называют полное количество гормона, секретируемого железой в единицу времени.

Скорость секреции определяют, забирая на анализ венозную кровь, оттекающую от железы, в течение определенного времени, а затем вычитая из полученного числа значения концентрации гормона в артериальной и периферической венозной крови. Теоретически эта процедура выглядит просто, но на практике определение скорости секреции гормонов сопряжено с некоторыми трудностями. Во-первых, сама катетеризация сосуда может нарушить ритм секреции гормона (например, в результате стресса, вызванного самим проведением манипуляции), а во-вторых, возможно разведение пробы или искажение результата в результате примешивания крови, оттекающей от других желез. Например, роль яичников в постменопаузе в продукции андрогенов может исказиться от примешивания к крови, оттекающей от яичников, крови, оттекающей от надпочечников [132].

Скорость метаболического клиренса стероида определяют как объем крови, который полностью очищается от гормона в единицу времени. Обычно измеряют тотальный метаболический клиренс, представляющий собой сумму клиренсов всех тканей или органов. Экспериментально измерение тотального клиренса выполняют путем инфузии радиоактивно меченого гормона с постоянной скоростью [133]. По достижении равновесия концентрация вводимого стероида остается постоянной в венозной крови, а, значит, скорость клиренса равна скорости поступления меченого гормона. Метаболический клиренс вычисляют как результат деления скорости инфузии на концентрацию изотопа в периферической крови, представляя результат в миллилитрах или литрах в сутки.

Большая часть циркулирующих стероидов удаляется из крови печенью. У человека печеночный кровоток равен в среднем 150 л/сут, поэтому если метаболический клиренс превышает эту величину, то, значит, экстракция стероидов из крови происходит и в других органах, помимо печени. Еще одним важным местом метаболизма C21 и C19 стероидов являются легкие с их высокой скоростью кровотока [134, 135]. Кроме того, метаболический клиренс повышается при увеличении содержания в крови SHBG, при ожирении (независимо от уровня связывающего стероиды глобулина). На захват стероидов печенью и другими органами в большой степени влияет аффинность их тканей к связывающим стероиды белкам плазмы и к альбумину. Связывание стероидов SHBG и кортикостероид-связывающим глобулином (CBG) снижает интенсивность метаболизма на периферии [136, 137]. Альбумин связывает свободные стероиды с относительно низкой аффинностью; следовательно, скорость метаболического клиренса связанных с альбумином неконъюгированных стероидов относительно высока в сравнении со скоростью клиренса таких гормонов, как тестостерон или кортизол, которые с высокой аффинностью связываются с SHBG и CBG соответственно [138]. Сульфатированные конъюгированные

World peace!

Табл. 4.2. Нормальная концентрация половых стероидных гормонов в сыворотке крови, а также скорость их продукции, секреции и метаболического клиренса крови

Стероидные гормоны	Репродуктивная фаза	СМК (л/сут)	СП (мг/сут)	СС (мг/сут)	Нормальные величины
Мужчины	–	–	---	Яички	---
Андростерон	–	2200	2,8	1,6	2,8–7,3 нмоль/л
Тестостерон	–	950	6,5	6,2	6,9–34,7 нмоль/л
Эстрон	–	2050	0,15	0,11	37–250 нмоль/л
Эстрадиол	–	1600	0,06	0,05	< 37–210 пмоль/л
Эстрона сульфат	–	167	0,08	Незначительный	600–2500 пмоль/л
Женщины	–	–	---	Яичники	---
Андростендион	–	2000	3,2	2,8	3,1–12,2 нмоль/л
Тестостерон	–	500	0,19	0,06	0,7–2,8 нмоль/л
Эстрон	Фолликулярная	2200	0,11	0,08	110–400 пмоль/л
–	Лютеиновая	2200	0,26	0,15	310–660 пмоль/л
–	Постменопауза	1610	0,04	Незначительная	22–230 пмоль/л
Эстрадиол	Фолликулярная	1200	0,09	0,08	< 37–360 пмоль/л
–	Лютеиновая	1200	0,25	0,24	699–1250 пмоль/л
–	Постменопауза	910	0,006	Незначительная	< 37–140 пмоль/л
Эстрона сульфат	Фолликулярная	146	0,1	Незначительная	700–3600 пмоль/л
–	Лютеиновая	146	0,1	Незначительная	1100–7300 пмоль/л
Прогестерон	Фолликулярная	2100	2	1,7	0,3–3 нмоль/л
–	Лютеиновая	2100	25	24	19–45 нмоль/л

СМК — скорость метаболического клиренса; СП — скорость продукции; СС — скорость секреции.

стероиды представляют исключение, так как они прочно связываются с альбумином, и в результате скорость их клиренса низка. Как следствие, концентрация сульфатированных стероидов в крови обычно в несколько раз выше, чем их соответствующих неконъюгированных форм. Напротив, глюкурониды стероидов слабо связываются с альбумином и быстро удаляются из крови.

Скоростью продукции стероидного гормона называют поступление соединения в кровь из всех возможных источников, в том числе секрецию из желез и в результате превращения прогормонов в соответствующие гормоны [133]. В равновесном состоянии количество гормона, поступающего в кровь, равно скорости, с какой происходит его клиренс, умноженной на концентрацию гормона в крови (скорость продукции = скорость метаболического клиренса × концентрация). Если вклад метаболизма прогормонов в общий пул циркулирующих стероидов мал, то скорость продукции будет приблизительно равна скорости секреции.

Табл. 4.3. Средние значения ρ при взаимопревращениях ключевых половых стероидных гормонов

Взаимопревращения			Величины ρ	
			Женщины	Мужчины
Андростендион	→	Тестостерон	0,03	0,052
Тестостерон	→	Андростендион	0,122	0,076
Андростендион	→	Эстрон	0,007	0,0114
Тестостерон	→	Эстрадиол	0,0014	0,0033
Эстрон	→	Эстрадиол	0,041	0,05
Эстрадиол	→	Эстрон	0,176	0,156

Доля прогормона, который в результате метаболических изменений превращается в интересующий гормон, обозначаемая как величина *ро* (ρ), может быть измерена путем инфузии изотопа прогормона с постоянной скоростью до достижения равновесия, после чего определяют концентрацию неконъюгированного меченого прогормона и концентрацию меченого продукта его метаболизма [139]. Количество поступающего в кровоток прогормона можно вычислить, пользуясь значением ρ и скоростью продукции.

В *табл. 4.2* указаны скорости секреции, продукции и метаболического клиренса основных стероидов, а в *табл. 4.3* приведены значения ρ некоторых стероидных гормонов. Стоит отметить, что для этого значения существуют половые отличия и отличия по преимущественному направлению взаимопревращений, что является отражением интегральной активности различных 17β-гидроксистероиддегидрогеназ, которые могут либо восстанавливать, либо окислять андрогены и эстрогены.

Белки плазмы, связывающие стероидные гормоны

- Большая часть биологически активных стероидных гормонов в плазме крови связаны со специфическими белками-переносчиками и альбумином.
- Именно белки-переносчики определяют объем фракции «свободного» или биологически активного гормона, доступного для клеток-мишеней.
- Стероид-связывающие белки также влияют на скорость клиренса стероидных гормонов.

Более 97% циркулирующих фракций тестостерона, кортизола и прогестерона связаны с белками

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/
World peace!

плазмы, синтезированными в печени. SHBG и альбумин связывают тестостерон и эстрадиол, а CBG и альбумин — кортизол и прогестерон и намного в меньшей степени тестостерон. Для высокой аффинности связывания природных стероидных гормонов SHB-глобулином необходимо присутствие в молекуле гормона 17β-гидроксильной группы и водорода в 5α-положении. Двойная связь в кольце А или ароматизация кольца В уменьшает аффинность связывания. Вследствие этого SHBG проявляет бóльшую аффинность к тестостерону, чем к эстрадиолу; 65 и 78% циркулирующего тестостерона связано с SHBG у мужчин и женщин соответственно; в то время как только 30 и 58% эстрадиола у мужчин и женщин соответственно связываются с SBHG. Остальная часть гормонов связывается альбумином.

Связанный с белком стероидный гормон находится, можно сказать, в резервуаре, доступ откуда в клетки ограничен, потому что только свободные гормоны могут поступать в клетки и подвергаться там метаболическим изменениям. Это представление подкрепляется открытием вариантов гена *SHBG*, содержащих миссенс-мутацию с заменой пролина на лейцин в положении 156; эта мутация приводит к аномальному гликозилированию и уменьшает секрецию. У женщин с этой мутацией наблюдают гиперандрогенемию, обусловленную увеличением доли биодоступного тестостерона [140].

Исследование сочетаний и связей внутри генома позволяет предположить, что на вариабельность уровней SHBG в плазме влияет полиморфизм гена *SHBG*, а также нескольких других генов, которые располагаются в разных локусах у разных этнических групп [141, 142]. Интересно, что уровень SHBG в плазме, подверженный влиянию этого полиморфизма, сочетается с риском заболевания сахарным диабетом 2-го типа, причем высокая концентрация SHBG в плазме обладает защитным действием. Молекулярные механизмы такого сочетания пока не изучены [143].

Несмотря на то что в науке принято считать, что SHBG подавляет вход половых стероидов в клетки-мишени, было высказано предположение о том, что стероиды, связанные с глобулинами, могут селективно накапливаться на клетках со специфическими «рецепторами», и что ткани-мишени также синтезируют SHBG, который на месте облегчает передачу сигнала по цАМФ-опосредованному пути [144]. Однако пока нет данных, указывающих на наличие специфических SHBG-рецепторов, что говорит о том, что захват глобулина, связывающего половые гормоны, осуществляется внеклеточными матриксными элементами или рецепторами к другим белкам.

Из-за важной роли, которую стероид-связывающие белки плазмы играют во влиянии на количество биологически доступного гормона, любая генетическая или физиологическая вариация или фармакологически индуцированное изменение в продукции этих белков печенью может оказывать значимое действие на активность и метаболизм стероидных гормонов. Клиническая оценка состояния индивидов с подозрением на расстройство продукции гормонов может потребовать определения содержания в крови связывающих белков или измерения биодоступности или свободной фракции гормона для выяснения причин клинических проявлений. Заболевания, сопровождающиеся повышением уровня SHBG, сочетаются с увеличением отношения свободного эстрадиола к свободному тестостерону, а снижение уровня SHBG сочетается с уменьшением величины этого отношения. Например, снижение уровня SHBG сочетается с ожирением, гиперинсулинемией и гипергликемией, что усугубляет клинические проявления гиперандрогенемии, сочетающейся с синдромом поликистозных яичников, которая часто сопровождается этими метаболическими расстройствами (метаболическим фенотипом). В *табл. 4.4* приведены данные, подытоживающие изменения связывающей емкости SHBG и CBG при различных нормальных и патологических состояниях и под влиянием определенных фармакологических средств.

Табл. 4.4. Факторы, влияющие на связывающую способность глобулина, связывающего половые гормоны, кортизол-связывающего глобулина

Факторы и эндокринный статус	Связывающая способность	
	SHBG	CBG
Экзогенные эстрогены	↑	+
Беременность	↑	+
Экзогенные андрогены	↓	↓
Анаболические стероиды	↓	БИ
Синтетические прогестины (с андрогенными свойствами)	↓	БИ
Тиреоидный гормон (гипертиреоз)	↑	↓
Пролактин (гиперпролактинемия)	↓	БИ
Гормон роста (акромегалия)	↓	БИ
Старость (мужчины)	↑	БИ
Постменопауза	↓	↓
Ожирение	↓	БИ
Гиперинсулинемия	↓	↓

CBG — кортизол-связывающий глобулин; SHBG — глобулин, связывающий половые гормоны; БИ — без изменений.

Гены, кодирующие белок, связывающий витамин D (*GC*), являются полиморфными; аллели по-разному распределяются среди населения; различия связаны с пигментацией кожи. Уровень связывающего белка повышается под действием эстрогенов, но не изменяется под действием старения и не зависит от индекса массы тела (ИМТ).

Ингибиторы ферментов, участвующих в синтезе и метаболизме половых стероидов

- *In vivo* нестероидные и стероидные ингибиторы эффективно подавляют продукцию специфических стероидных гормонов.
- Некоторые эндокринные токсины выступают в роли ингибиторов и производят свой биологический эффект, изменяя клеточный метаболизм стероидов, т.е. изменяя внутриклеточный уровень эндогенных биологически активных стероидов.

World peace!

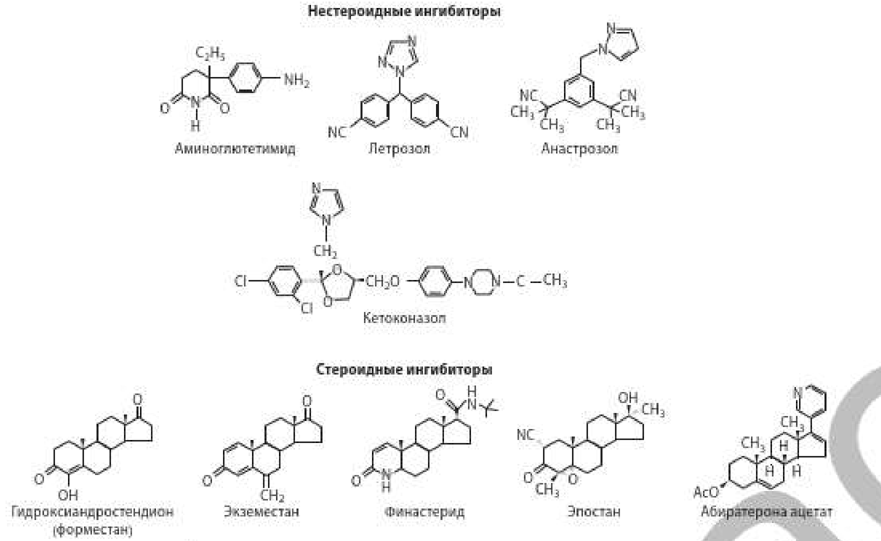


РИС. 4.14. Структурные формулы некоторых нестероидных и стероидных ингибиторов ферментов

- Обратимые ингибиторы ферментов производят кратковременные эффекты, в то время как ингибиторы, действие которых основано на изменении механизма действия, разрушают активность фермента и требуют ресинтеза фермента для обращения подавления.

Ингибирование активности стероидогенных ферментов оказалось, как это было показано, эффективной стратегией прерывания беременности и лечения расстройств, связанных с избыточной продукцией гормонов (например, синдрома Кушинга, опухолей, секретирующих стероидные гормоны, а также гормонально зависимого рака предстательной железы, эндометрия и молочной железы). Ингибиторы ароматазы применяются также для индукции овуляции. К ингибиторам относятся стероидные и нестероидные молекулы, которые действуют либо как конкурентные ингибиторы, либо как необратимые ферментные яды, нарушающие механизм синтеза и секреции гормонов (*рис. 4.14*).

Нарушающие эндокринную функцию химические соединения, как считали раньше, производят свои эффекты, воздействуя на рецепторы к стероидным гормонам. Однако в настоящее время принята иная точка зрения: данные вещества взаимодействуют со стероидогенными ферментами, участвующими в метаболизме стероидов. Эти эффекты могут нарушить продукцию эндогенных стероидных гормонов и косвенно привести к изменению ответов на гормоны их тканей-мишеней [93, 145].

Ингибиторы цитохрома P450scc

Аминоглютетимид — лекарство, созданное первоначально для лечения эпилепсии, является нестероидным конкурентным ингибитором цитохромов P450scc и P450arom [146]. Свободная аминогруппа лекарства (важная для ингибирующей активности соединения) взаимодействует с гемом цитохрома P450, препятствуя восстановлению двухвалентного железа, являющегося необходимым этапом каталитического действия P450. Кетоконазол и родственные ему соединения также являются ингибиторами P450scc и других стероидогенных ферментов цитохрома P450.

Ингибиторы P450c17

Кетоконазол — противогрибковое средство, которое блокирует цитохромы P450, участвующие в биосинтезе эргостерола, является эффективным ингибитором 17,20-лиазной активности и блокирует биосинтез андрогенов [146]. Более специфические ингибиторы, такие как 17-гетероарилстероид и абиратерона ацетат, используются для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы [147]. В настоящее время разрабатываются новые стероидные и нестероидные соединения, в том числе галетерон (стероид), отеронел и севитеронел/VT-464 (нестероидное соединение), которые обладают большей специфичностью в отношении подавления лиазной активности и производят меньше побочных эффектов, так как в меньшей степени влияют на продукцию кортизола [148].

Ингибиторы P450c11

Метирапон — ингибитор 11β-гидроксилазы, снижает продукцию кортизола и одновременно повышает продукцию 11-дезоксикортизола. Этот препарат используют в диагностике нарушений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Применение для лечения синдрома Кушинга ограничено из-за побочных эффектов [149].

Ингибиторы ароматазы

Были разработаны препараты двух классов для подавления активности ароматазы — нестероидные имидазольные и триазоловые аналоги кетоконазола

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

и стероидные лекарства для необратимого подавления ароматазы («самоубийственные ингибиторы») [150]. Соединения первого класса отличаются низкой специфичностью, так как могут угнетать активность и других стероидогенных цитохромов P450. Два триазоловых соединения, являющиеся обратимыми конкурентными ингибиторами фермента P450arom, нашли применение в клинической практике — летрозол (фемара) и анастрозол (аримидекс). Эти лекарства связываются с атомом железа в геме цитохромного белка и вытесняют субстрат из каталитического кармана. Будучи конкурентными ингибиторами, эти лекарства не оказывают длительного воздействия на ароматазную активность, поэтому могут использоваться для мобилизации яичников при индукции овуляции.

Стероидные ингибиторы, нарушающие механизм биосинтеза, представлены 4-гидроксиандростендионом (форместаном) и 6-метиландростан-1,4-диен-3,17-дионом — экземестаном (аромазином; *рис. 4.15*). Сами по себе эти вещества абсолютно безвредны, но под действием каталитического механизма цитохрома P450 они активируются, образуя свою электрофильную разновидность, которая ковалентно связывается с активным сайтом фермента. Инактивация требует присутствия НАДФН и кислорода. Ингибирование, производимое этими лекарствами, является долговременным, потому что для преодоления инактивации требуется синтез новой молекулы ароматазы. Эти ингибиторы, подавляющие механизм действия, являются селективными, потому что инактивируют только фермент-мишень. В случае 4-гидроксиандростендиона конечный продукт — инактивирующая фермент электрофильная разновидность исходного вещества — пока неизвестен.

Ингибиторы 5α-редуктазы

Для селективного подавления активности 5α-редуктазы типа 2 с целью блокировать образование мощного андрогена — 5α-дигидротестостерона — были синтезированы 4-азастероиды, представителем которых является препарат финастерид [151]. Эти ингибиторы содержат гетероциклическое А-кольцо. Кольцо с атомом азота, замещающего углерод в положении C4. Мощное конкурентное ингибирование SRD5A2 (K_i = 3 нМ), демонстрируемое финастеридом, раньше приписывали способности этого соединения переходить в миметическую енольную форму. Теперь стало очевидно, что финастерин действует как ингибитор механизма действия, как инактиватор 5α-редуктазы, образующий с изоцитратдегидрогеназой ($НАДФ^+$) аналог бисубстрата с $K_i = 10^{-13}$ М (см. рис. 4.15).

К другим стероидным ингибиторам относятся акрилаты стероидов, которые содержат в положении C3 карбоксильную группу. Карбоксильная функциональная группа, так же как и в предыдущем случае, имитирует мощное промежуточное енольное соединение. Интересно, что это эти соединения являются мощными неконкурентными ингибиторами, потому что образуют абортивный фермент — комплекс НАДФН и акрилата. Двойные ингибиторы 5α-редуктазы (например,

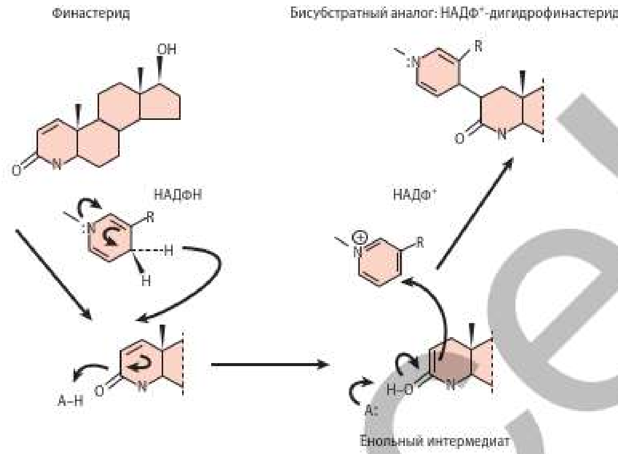


РИС. 4.15. Подавление активности 5α-редуктазы типа 2 финастеридом. Финастерид восстанавливается 5α-редуктазой через енольный интермедиат, который затем реагирует с $НАДФ^+$ с образованием $НАДФ^+$-дигидрофинастеридного бисубстратного аналога, который и является мощным ингибитором фермента. НАДФН — никотинамидадениндинуклеотидфосфат (С изменениями из: Strauss JFIII, Penning TM: Synthesis of the sex steroid hormones: molecular and structural biology with application to clinical practice. In: Fauser BCJM, Rutherford AJ, Strauss JFIII, et al, editors. *Molecular Biology in Reproductive Medicine*. New York, 1999, Parthenon, pp. 201–232)

GI198745) в настоящее время находятся в процессе создания; эти соединения способны подавлять продукцию дигидротестостерона на 99% в течение суток после приема внутрь.

Ингибиторы 3β-гидроксистероиддегидрогеназы/Δ^{5-4}-изомеразы

Соединения, которые были изначально синтезированы для подавления активности 3β-HSD, являлись производными 2α-цианокетона (2α-циано-4,4,17α-триметиландрост-5-ен-17β-ол-3-он) [152, 153]. Синтезированные впоследствии соединения трилостан и эпостан являются относительно специфическими ингибиторами, блокирующими стероидогенез в коре надпочечников и яичниках соответственно [136].

Роль других ферментов-мишеней в уменьшении продукции половых стероидов

Ингибирование активности фермента HSD17B1 и стероидсульфатазы является способом снижения уровня биодоступного эстрадиола [37, 76, 77, 154]. Тиболон — лекарство, используемое в Европе для заместительной гормональной терапии, имеет интересное свойство подавлять сульфатазную активность в клетках рака молочной железы, но подавляет ее в костных клетках. Такое селективное действие в зависимости от ткани может снизить биодоступность эстрадиола в клетках молочной железы, но не в клетках костной ткани [155]. Как уже было сказано выше, гидроксилированные метаболиты полихлорированных бифенилов являются мощными ингибиторами фермента SULT1E1 эстрогенов и таким образом повышают биодоступность эстрадиола [93, 145].

Эйкозаноиды: другие биологически активные липиды, играющие роль в репродукции

- Эйкозаноиды являются продуктами деятельности ферментов COX, LOX и P450, действующих на арахидоновую кислоту и другие полиненасыщенные жирные кислоты.
- Эйкозаноиды не запасаются в клетках, но образуются и высвобождаются, действуя местно в ответ на химические и физические стимулы.
- Продукты перекисного окисления этих субстратов — изоэйкозаноиды — изомеры эйкозаноидов, которые являются мерой количественной оценки перекисного окисления липидов *in vivo*. Предполагается, что они могут играть роль случайных лигандов эйкозаноидных рецепторов, но происходит ли это при реальной концентрации эйкозаноидов *in vivo*, неизвестно.

Изучение простагландинового семейства липидов началось в области репродуктивной биологии. Фон Эйлер первым описал присутствие каких-то веществ в семенной жидкости, которые вызывали сокращение матки [156]. Эти биологически активные вещества были названы *простагландинами*. Название было дано в предположении, что эти вещества вырабатываются в предстательной железе. Последующее открытие широкого распространения простагландинов в организме, широкого спектра их биологической активности, химической структуры и путей биосинтеза и определение их важной роли в механизме действия нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) было вознаграждено присуждением в 1982 г. Нобелевской премии Бергстрёму, Самуэльссону и Вэйну [157, 158].

Простагландины и родственные им липидные медиаторы в совокупности называют *эйкозаноидами*. Эйкозаноиды (от греч. *eikosi* — «двадцать») образуются под действием ферментов из 20-углеродных полиненасыщенных жирных кислот; у млекопитающих преимущественно из арахидоновой кислоты. Эти соединения продуцируются практически во всех клетках организма в ответ на гормональную стимуляцию или механическую травму; простагландины действуют по паракринному или аутокринному механизму как модуляторы клеточных функций в различных тканях (в том числе и в тканях репродуктивной системы) в чрезвычайно низких концентрациях. Тканевая специфичность действия эйкозаноидов достигается за счет селективной экспрессии биосинтетических ферментов и мембранных рецепторов к эйкозаноидам. Активные эйкозаноиды являются короткоживущими веществами, потому что подвержены спонтанной или метаболической инактивации.

Строение и номенклатура эйкозаноидов

Термином *эйкозаноиды* обозначают как простагландины (PG), так и тромбоксаны (TX) (продукты активности циклооксигеназы [COX]) и лейкотриены (продукты активности липооксигеназы, сокращенно обозначаемые LT). Все простагландины имеют волнистую конфигурацию и состоят из циклопентанового кольца с отходящими от него двумя боковыми цепями, ориентированными в трансположении по отношению к циклопентановому кольцу. Каждой группе простагландинов присвоена литера (например, A, E, F), которой обозначают функциональные группы у 9 и 11 атомов углерода в структуре кольца.

Степень ненасыщенности боковых цепей указывают подстрочным индексом справа от буквы; так, PGE_1, PGE_2 и PGE_3 имеют одну, две и три двойные связи соответственно. В случае $PGE_{2\alpha}$ речь идет о стереохимическом строении 9-гидроксильной группы циклопентанового кольца.

Такая же система обозначений используется и в номенклатуре тромбоксанов, у которых в молекуле вместо пятичленного кольца присутствует шестичленное кольцо с кислородным мостиком. Все лейкотриены имеют в молекуле три сопряженные двойные связи, а подстрочный индекс (например, 4 в LTA_4 и LTC_4) обозначает общее число двойных связей в молекуле. LTA_4 представляет собой нестабильный эпоксид и служит родительской молекулой в биосинтезе LTB_4 (продукт гидролиза), LTC_4, LTD_4 и LTE_4 (производные пептидов).

Биосинтез эйкозаноидов

Подобно стероидным гормонам, эйкозаноиды не запасаются, а синтезируются *de novo*, когда клетки активируются гормональными или механическими стимулами. Первым облигатным (и лимитирующим скорость реакции) этапом синтеза эйкозаноидов является высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидного хранилища мембраны (*рис. 4.16*) [159, 160]. Данный процесс регулируется множеством ферментов, в частности несколькими типами фосфолипазы A_2 (PLA_2) [161], эта фосфолипаза служит сигналом для согласованной активации следующих ферментов биосинтеза эйкозаноидов [160, 162–164].

Существуют по меньшей мере три типа фосфолипазы A_2, участвующих в высвобождении арахидоновой кислоты на разных стадиях активации клетки [160]. В условиях покоя основной фосфолипазой, участвующей в высвобождении арахидоновой кислоты и других полиненасыщенных жирных кислот из фосфолипидов, является Ca^{2+}-независимая ($iPLA_2$) фосфолипаза A_2 [160]. Главным образом $iPLA_2$ участвует в ремоделировании мембран и не вызывает массивного высвобождения арахидоновой кислоты, продукция кислоты уравновешена действием ферментов-ацилаз. Однако активность $iPLA_2$ может значительно повышаться, когда подавляется активность ацилаз. Например, гетерозиготные мыши с дефицитом ацил-коэнзим A-синтетазы-4 отличаются накоплением простагландинов в матке, что приводит к развитию в ней кист и снижению фертильности [165].

На фоне активации клетки, например за счет связывания рецепторов или открытия кальциевых ионофоров, после повышения внутриклеточной концентрации кальция, происходит также активация цитозольной фосфолипазы A_2 ($cPLA_2$) [160]. Активность этой фосфолипазы намного превосходит активность ацилазных ферментов, в результате происходит быстрое

Wolnb please!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

накопление арахидоновой кислоты, на которую теперь могут действовать конститутивные или индуцибельные ферменты, участвующие в синтезе эйкозаноидов.

В некоторых условиях, например, на фоне длительной стимуляции клетки, в этих процессах начинают принимать участие секреторные фосфолипазы A_2 ($sPLA_2$), которые в еще большей степени стимулируют высвобождение арахидоновой кислоты для удовлетворения потребности в дальнейшем синтезе эйкозаноидов. Ключевую роль играет cPLA, так как клетки, лишенные этого фермента, не обладают способностью синтезировать эйкозаноиды [161].

После высвобождения из фосфолипидных хранилищ мембраны арахидоновая кислота под воздействием разнообразных ферментов превращается в эйкозаноиды (*рис. 4.17*). Один из путей активируется ферментом простагландин-H-синтазой (называемой также PGHS или COX) [66], в результате чего образуются простагландины, тромбоксан (TA_2) и простациклин (PGI_2). Эти продукты активности COX называют также *простаноидами*.

Первым циклизованным производным жирной кислоты, образующимся в этой реакции, является простагландин G_2 (PGG_2). Перекисная функциональная группа у 15-го атома углерода простагландина G_2 затем восстанавливается в спиртовую группу с образованием простагландина H2 (PGH_2) под влиянием пероксидазной активности простагландин-H-синтазы (PGHS) (см. рис. 4.17). Оба эти соединения (PGG_2 и PGH_2) являются нестабильными интермедиатами с коротким периодом полувыведения.

Превращение PGH_2 в индивидуальные простагландины отличается относительной тканевой специфичностью, в зависимости от локальной экспрессии специфических простагландинсинтезирующих ферментов [166, 167]. Например, тромбоксан A_2 (TXA_2) синтезируется в тромбоцитах и макрофагах, в то время как PGI_2 является основным продуктом активности COX в эндотелиальных клетках крупных сосудов [157, 167].

Второй главный путь метаболизма арахидоновой кислоты активируется липооксигеназами (LOX). Подобно циклооксигеназе, ферменты липооксигеназы являются диоксигеназами, которые катализируют введение молекулы кислорода в молекулу арахидоновой кислоты с образованием гидроперекисного производного [168]. Вставка молекулярного кислорода может происходить в положениях разных атомов углерода (например, в положениях 5, 12 и 15) по длине цепи жирной кислоты. По месту вставки кислорода определяется специфичность ферментов и их наименования (например, 5-LOX и 12-LOX) [168]. 5-LOX играет наиболее важную роль, так как продукт катализируемой им реакции — 5-гидропероксиэйкозатетраеновая кислота (5-HPETE), служит предшественником для представителей лейкотриенового семейства эйкозаноидов, участвующих во множестве защитных реакций, а также в реакциях гиперчувствительности немедленного типа [157, 169]. К другим эйкозаноидам, способным образоваться в результате реакций, катализируемых липооксигеназой, относятся липоксины и родственные им соединения, которые образуются, по крайней мере *in vitro*, при взаимодействии нейтрофилов с другими клетками в сосудистом компартменте. Несмотря на то что предполагали их роль в реализации воспалительного ответа [170], к настоящему времени накоплено мало данных о том, что эти вещества накапливаются в сколько-нибудь биологически значимых концентрациях как в условиях человеческого организма *in vivo*, так и в экспериментальных условиях. Хотя синтетические версии таких «специализированных разрешающих воспаление липидных медиаторов» показали свою способность реализовать воспаление в экспериментальных условиях, важность эйкозаноидов в качестве эндогенных медиаторов воспаления пока не установлена.

Арахидоновая кислота может подвергаться метаболическим превращениям и по дополнительным путям под действием ферментов системы цитохрома P450 [17]. В отличие от COX и LOX, ферменты цитохрома P450 катализируют монооксигенирование (вставку одного атома кислорода) арахидоновой кислоты с образованием гидроксильных или эпоксидных производных [171]. Продукты активности ферментов цитохрома P450 модулируют транспорт ионов в нефронах и регулируют тонус почечных сосудов [171–173]. Некоторые образованные под действием цитохрома P450 эпоксидные метаболиты арахидоновой кислоты в повышенной концентрации содержатся в крови женщин, страдающих гипертонией беременных [174], а другие такие метаболиты, возможно, проявляют противовоспалительные свойства [175].

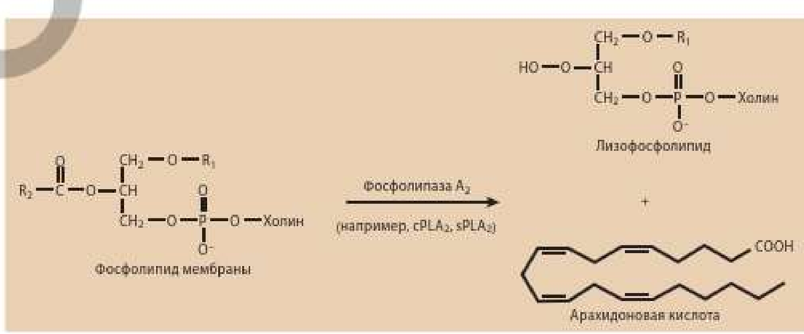


РИС. 4.16. Высвобождение свободной арахидоновой кислоты из фосфолипидных хранилищ мембраны является первым этапом биосинтеза эйкозаноидов. Арахидоновая кислота (R_2-COOH), расположенная в положении sn-2 фосфолипидов (фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидилинозитола), отщепляется главным образом ферментами фосфолипазы A_2 при активации клетки. R_1, как правило, представляет собой 16- или 18-углеродную насыщенную или мононенасыщенную жирную кислоту, присоединенную к молекуле ацильной связью

World peace!

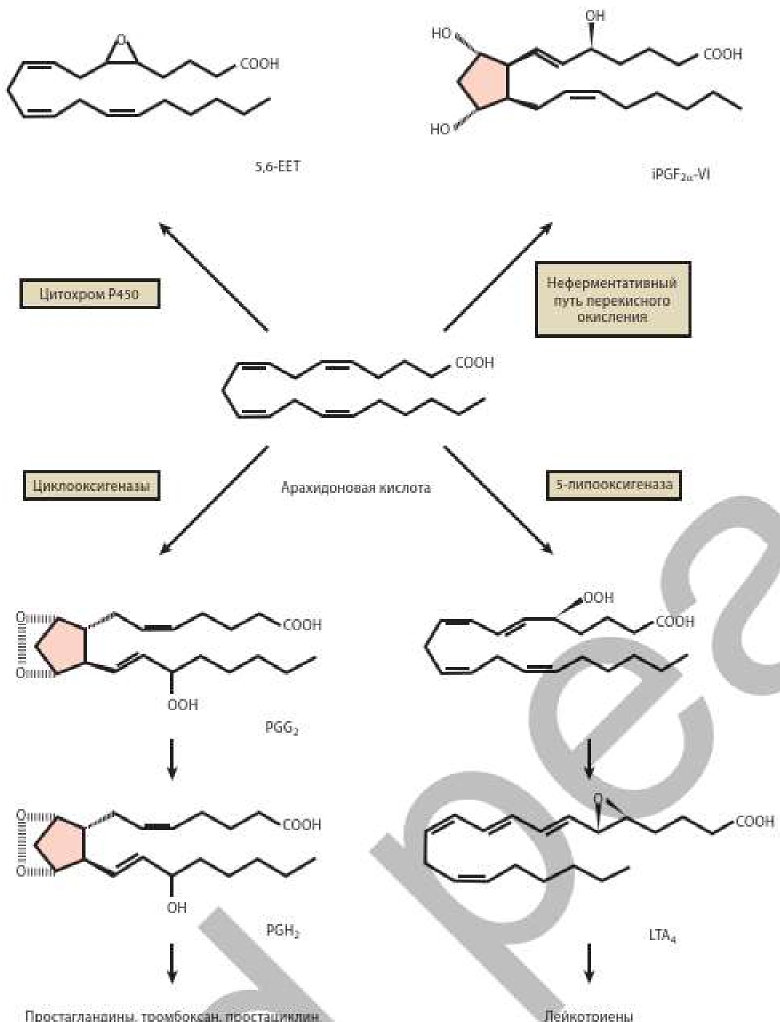


РИС. 4.17. Главные пути биосинтеза эйкозаноидов из арахидоновой кислоты. Под воздействием двух форм циклооксигеназы (известной под формальным названием простагландин-H-синтазы) арахидоновая кислота превращается в простагландин H_2, а затем в простагландины, тромбоксан и простациклин: под действием липооксигеназы — в лейкотриены (изображено на рисунке) и другие продукты, например в гидроксиэйкозатетраеновую кислоту (не показана); под действием ферментов цитохрома P450 арахидоновая кислота превращается в эпоксиэйкозатриеновые кислоты (EET; на рисунке приведена 5,6-EET). Арахидоновая кислота может также без участия ферментов превращаться в изопростаны в ходе катализируемого свободными радикалами перекисного окисления и циклизации (существуют 64 возможных изомера изопростанов [22, 23]; структура изопростанового изомера VI простагландина $F_{2\alpha}$ (iPG$F_{2\alpha}$-VI) показана на рисунке в качестве примера). В отличие от ферментативных путей, образование изопростанов может происходить в фосфолипидах, так как для него не является непременным условием высвобождение из фосфолипида арахидоновой кислоты [24]

И наконец, перекисное окисление арахидоновой кислоты и циклизация простагландиноподобных соединений, называемых *изопростанами*, может происходить и без участия ферментов, под каталитическим действием свободных радикалов [176, 177]. В отличие от эйкозаноидов, образовавшихся в результате ферментативных реакций, изопростаны могут образовываться *in situ* на фосфолипидах, а затем высвобождаться из связей с ними под действием фосфолипаз [178]. В определенных условиях изопростаны могут служить случайными лигандами для эйкозаноидных рецепторов [177, 179].

В клинических условиях содержание изопростанов в моче и плазме крови является надежным маркером перекисного окисления липидов и окислительного стресса *in vivo* [176, 177]. Например, повышение содержания изопростанов в моче было выявлено у женщин с ожирением по мужскому типу [180] и у лиц с алкогольными поражениями печени [181]. Оба заболевания ассоциируются с повышением окислительного стресса и воспалением, что подтверждается и другими независимыми маркерами.

Основные продукты активности циклооксигеназного пути: простагландины, тромбоксаны и простациклин

- Простаноиды — это эйкозаноиды, образуемые под действием циклооксигеназы; они действуют на мембранные рецепторы, сопряженные с G-белком.
- Циклооксигеназа-2 (COX-2) является главным, но не единственным источником простаноидов, образующихся под действием воспалительных цитокинов и митогенов; НПВС, избирательно подавляющие активность

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

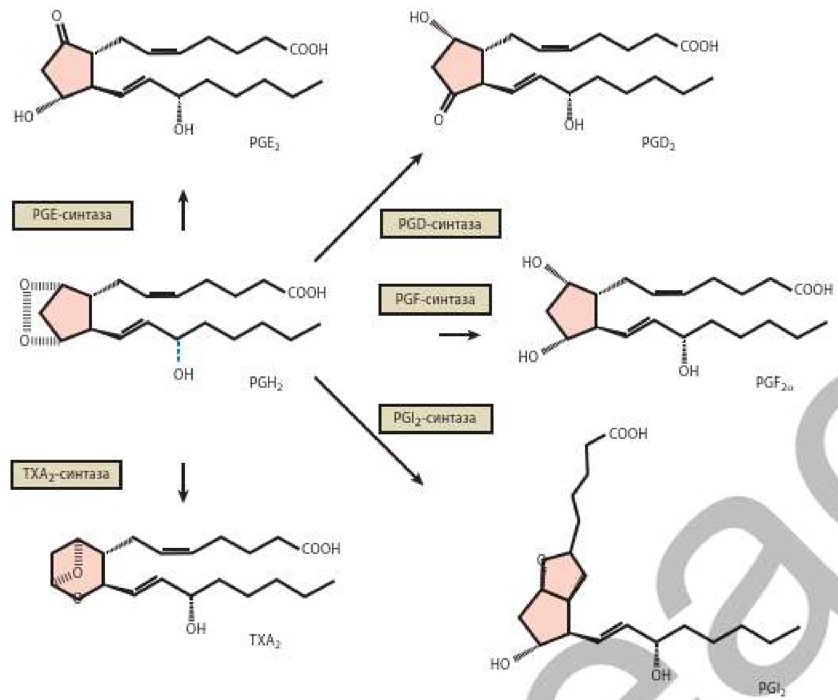


РИС. 4.18. Биосинтез и структурные формулы простаноидов, образующихся из простагландина H_2 (PGH_2). Образование простагландина E_2 катализируется простагландин-E-синтазами, из которых идентифицированы по меньшей мере три [8–10, 30, 31]. Образование простагландина D_2 катализируется по меньшей мере тремя различными простагландин-D_2-синтазами [184]. Образование простагландина $F_{2\alpha}$ катализируется одной простагландин-F-синтазой, представителем ферментного семейства альдокеторедуктаз. Тромбоксан A_2 (*TxA_2*) и простагландин I_2 образуются под воздействием тромбоксан-A_2-синтазы и простагландин-I_2-синтазы соответственно. Оба фермента входят в состав ферментов цитохрома P450 и локализованы в микросомальных мембранах

COX-2, оказывают не такое сильное повреждающее воздействие на желудочно-кишечный тракт, но и они не свободны от этого недостатка.

- Побочные эффекты в отношении желудочно-кишечного тракта, вероятно, возникают вследствие блокады зависимого от COX-2 образования тромбоксана в тромбоцитах и устранения защитного эффекта образующихся в клетках эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки под действием COX-2 простагландинов E_2 и I_2. Однако подавление образования продуктов каталитической активности COX-2 может играть положительную роль в лечении язв желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Подавление образования простагландинов I_2 и E_2, связанное с угнетением активности COX-2, возможно, обусловливает неблагоприятное воздействие НПВС на сердечно-сосудистую систему.

У позвоночных были идентифицированы отдельные гены, кодирующие ферменты COX, инициирующие образование простагландинов (см. рис. 4.17) [166, 182]. Один фермент COX (COX-1) является преимущественно конститутивным, в то время как другой (COX-2) является индуцибельным — его экспрессия индуцируется воздействием цитокинов, факторов роста и гормонов. Такое подразделение на конститутивный COX-1 и индуцибельный COX-2 является полезным, но оно не вполне соответствует действительному положению: так, COX-2 конститутивно экспрессируется в некоторых органах, например в почечных клубочках [183].

Последующее превращение простагландина H_2 в индивидуальные простаноиды отличается относительной тканевой специфичностью и катализируется соответствующими изомеразами и синтазами (*рис. 4.18*) [182]. Например, синтаза тромбоксана A_2 (TXA_2-синтаза) экспрессируется в тромбоцитах и макрофагах, синтаза простагландина I_2 — в эндотелиальных клетках, а синтаза простагландина $F_{2\alpha}$ преобладает в матке [157].

Существует по меньшей мере два типа глутатионзависимых простагландин-E_2-синтаз [162–164, 185]. Одна простагландин-E_2-синтаза — cPGES — является конститутивно экспрессируемым цитозольным ферментом, функционально сопряженным с COX-1; другая является микросомальным и индуцибельным ферментом — mPGES, который сопряжен с COX-2 [162, 164, 185]. Еще один фермент — mPGES-2, обнаруженный в эндометрии коровы и в других местах, — охарактеризован хуже, его роль в синтезе простагландина E_2 остается пока неясной [186].

Основные продукты активности липооксигеназного пути: лейкотриены и гидроксиэйкозатриеновые кислоты (НЕТЕ)

- Продукты липооксигеназы, образующиеся в нейтрофилах, способствуют активации нейтрофилов, их миграции и участию в сосудорасширяющем действии простагландинов E_2 и I_2, усиливающем проявления воспаления.
- Несколько продуктов активности липооксигеназы также стимулируют сокращение гладкомышечных клеток. Была подтверждена терапевтическая эффективность блокады

World peace!

лейкотриеновых рецепторов при бронхиальной астме; существует также интерес в отношении возможной роли лейкотриенов в патогенезе атеросклеротической закупорки сосудов.

- Помимо участия в развитии воспаления, некоторые лейкотриеноподобные соединения образуются в ходе межклеточных реакций, когда, например, нейтрофилы и тромбоциты при смешивании *in vitro* спонтанно активируются. Синтетические аналоги этих соединений реализуют воспаление при некоторых экспериментальных условиях. Однако их роль в качестве эндогенных медиаторов воспаления еще предстоит установить.

Продукты активности липооксигеназы-5 (5-LOX), обладающие отчетливо определенной биологической активностью, продуцируются главным образом воспалительными клетками [157, 187–189]. Особенно хорошо выяснены пути биохимической активации каскада 5-липооксигеназы в лейкоцитах, так как в результате возникает семейство мощных лейкотриеновых медиаторов, которые обладают способностью к хемотаксису или вызывают сокращение гладких мышц [2].

Биосинтез лейкотриенов начинается с образования 5-гидропероксиэтетраеновой кислоты из арахидоновой кислоты под действием 5-липооксигеназы в ходе кальцийзависимого процесса, в котором происходит транслокация 5-LOX и cPLA в ядро клетки [157, 190, 191]. В интактных клетках активность 5-LOX также требует участия дополнительного белка — белка, активирующего 5-липооксигеназу (FLAP) [192].

Некоторые молекулы 5-гидропероксиэтетраеновой кислоты (5-HPETE) могут отрываться от активного центра 5-липооксигеназы и в конечном счете восстанавливаются клеточными пероксидазами в соответствующее 5-гидрокси-производное арахидоновой кислоты — 5-гидроксиэтетраеновую кислоту. Другие молекулы 5-HPETE могут превращаться в лабильный эпоксид, известный под названием *лейкотриен* A_4 (LTA_4), под действием вторичной дегидразной активности, также присущей 5-липооксигеназе (*рис. 4.19*) [189]. LTA_4 претерпевает несколько возможных превращений в зависимости от типа клеток.

Гидролитиз LTA_4 под воздействием LTA_4-гидролазы приводит к образованию LTB_4 [184], который является мощным медиатором хемотаксиса нейтрофилов. Конъюгация LTA_4 с глутатионом катализируется LTC_4-синтазой с образованием в ядерной мембране соединения LTC_4 [194]. Последующее отщепление пептидной группы от LTC_4 внеклеточными пептидазами приводит к образованию LTD_4 и LTE_4 (см. рис. 4.19).

Три цистеиниловых производных лейкотриенов LTC_4, LTD_4 и LTE_4 являются главными составными элементами *медленно реагирующего вещества анафилаксии*, высвобождаемого в легких морской свинки и вызывающего медленные и длительные сокращения полосок гладкой мускулатуры кишечника, что наблюдали более 60 лет назад [187]. *In vitro* LTA_4 может также служить предшественником трансцеллюлярного биосинтеза липоксинов [191, 194].

К липооксигеназам с каталитической оксигеназной специфичностью в отношении атомов углерода в различных положениях относятся 12R-LOX, 12S-LOX, 15-LOX-1, 15-LOX-2 и 8-LOX, кодируемые разными генами LOX.

Транспорт и метаболизм эйкозаноидов

- Эйкозаноиды могут быть объектом активного транспорта из клеток, после чего они могут воздействовать на мембранные рецепторы. Несмотря на то что некоторые эйкозаноиды способны активировать и ядерные рецепторы, убедительные данные говорят о том, в имеющихся концентрациях это действие является очень слабым.
- Способность тканей синтезировать эйкозаноиды, определяемая измерением концентрации TxB_2, на порядки превосходит величину реального биосинтеза, происходящего *in vivo*. Таким образом, данные о содержании в тканях эйкозаноидов часто искажаются артефактами при заборе крови. Это расхождение подчеркивает большую разницу между тем, что эйкозаноид «может» делать, и тем, что он делает в реальности в тех следовых концентрациях (фемтомоли и пикомоли), в которых он присутствует в тканях *in vivo*.

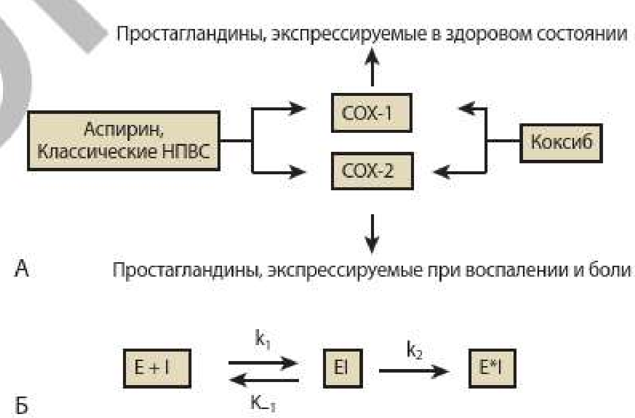


РИС. 4.19. Структурные формулы и пути биосинтеза лейкотриенов семейства LTA_4. LTA_4 образуется под действием 5-липооксигеназы и склонен к спонтанному гидролизу. Гидролиз LTA_4 под действием специфической LTA_4-гидролазы приводит к образованию LTB_4, дигидроксипроизводного арахидоновой кислоты со специфическим стереохимическим расположением гидроксильных групп. Конъюгация LTA_4 с глутатионом катализируется LTC_4-синтазой. Последующее отщепление олигопептидной группы LTC_4 под действием внеклеточных пептидаз приводит к образованию LTD_4 и LTE_4

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- Концентрация образующихся в печени метаболитов в моче отражает интегрированный по времени, неинвазивный, но косвенный подход к оценке образования эйкозаноидов *in vivo*.

Несмотря на то что эйкозаноиды являются липидными соединениями, они плохо проникают через клеточные мембраны. Был выделен и обнаружен в ограниченном числе клеток простагландиновый транспортер (PGT), принадлежащий к семейству полипептидных транспортеров органических анионов; этот транспортер реагирует на действие гуморальных и физических стимулов [195]. PGT опосредует захват клетками большинства простаноидов, за исключением PGI_2 [195]. Экспрессируемый в сосудах PGT, как представляется, отвечает за клиренс простагландинов большинства классов, когда после введения их животным они поступают в малый круг кровообращения [195]. С другой стороны, белок-4 множественной лекарственной резистентности (MRP4) действует как транспортер, выводящий простагландины из клеток [196]. На пути образования лейкотриенов вновь синтезированные молекулы LTC4 транспортируются из клеток такими транспортерами, как белок-1 множественной лекарственной резистентности (MRP1) [197].

Отличительным признаком эйкозаноидов является короткий период их жизни. Такие соединения, как простагландин I_2 и тромбоксан A_2, являются химически нестойкими и спонтанно гидролизуются в водных растворах, особенно при нейтральных и кислых значениях pH. Простагландин I_2 подвергается гидролизу с образованием 6-кето-простагландина-$F_{1\alpha}$, стабильного и биологически неактивного соединения, метаболит которого 2,3-динор-6-кето-простагландин-$F_{1\alpha}$ используется в качестве суррогатного маркера для оценки системного биосинтеза простагландина I_2 *in vivo*. Точно также тромбоксан A_2 быстро и спонтанно гидролизуется с образованием неактивного соединения тромбоксана B_2, который затем подвергается β-окислению. Метаболиты тромбоксана B_2 определяют в плазме крови и моче для оценки образования тромбоксана A_2 *in vivo*.

Самым важным этапом катаболизма простагландинов является превращение 15-гидроксильной группы в 15-кетогруппу под действием $НАД^+$-зависимой 15-гидроксипростагландиндегидрогеназы (15-OH-PGDH) [198]. 15-OH-PGDH является цитозольным белком, концентрация которого наиболее высока в легких, плаценте и корковом веществе почек [47]. Превосходными субстратами для фермента 15-OH-PGDH являются PGE_2 и $PGF_{2\alpha}$ [198].

Вторым важным этапом деградации простагландинов является восстановление двойной связи в положении 13 (Δ^{13-14}) под действием фермента Δ^{13-14}-простагландинредуктазы, которая проявляет высокую специфичность в отношении 15-кетопростагландинов; этот фермент распределен в тканях так же, как 15-OH-PGDH. Метаболиты затем подвергаются бета- (т.е. в боковой цепи) и омега-окислению, после чего в моче появляются конечные продукты метаболизма.

Фармакологическая регуляция синтеза эйкозаноидов

- В наибольшей степени регулированию поддается изоформа COX-2, в то время как COX-2 экспрессируется в тканях повсеместно и часто определяется даже в покое. Однако такое отличие относительно и не абсолютно.
- Кристаллические структуры обеих изоформ циклооксигеназы практически полностью накладываются друг на друга, но разница наблюдается в области гидрофобного кармана, который допускает присоединение липидного субстрата к активному центру. Этот карман является более «вместительным» у COX-2, обладающей более широкой субстратной специфичностью. Кроме того, у циклооксигеназы-2 есть боковой карман, который является структурным базисом для синтеза специфических ингибиторов активности циклооксигеназы-2.
- Помимо НПВС, которые были разработаны специально для подавления активности циклооксигеназы-2, некоторые из более старых лекарственных средств, например диклофенак и мелоксикам, также обладают подобной специфичностью.

Открытие фермента COX-2 и описание его физиологических и фармакологических характеристик в начале девяностых годов ознаменовало новую эру в изучении эйкозаноидов [199]. Экспрессия COX-2 легко индуцируется цитокинами, факторами роста и гормональными стимулами [166]. Два фермента с циклооксигеназной активностью имеют на 60–65% совпадение аминокислотных последовательностей в своей первичной структуре [166]. Оба фермента относятся к белкам, фиксированным к мембране на поверхности, обращенной к просвету эндоплазматического ретикулума и ядерной мембране [166]. Кристаллические структуры COX-1 и COX-2 удивительно схожи; то же самое можно сказать и об их каталитических и кинетических свойствах. Однако между этими двумя изомерами были обнаружены и небольшие структурные и биохимические различия. Во-первых, активный центр COX-2 больше и имеет бóльшую емкость, чем активный центр COX-1; это свойство было использовано в фармацевтической промышленности для создания селективных, специфичных в отношении COX-2 НПВС. Во-вторых, хотя кинетика активности (например, K_m, V_{max}) обоих ферментов сходна, COX-2 успешно конкурирует с COX-1 за связывание с интактными клетками в условиях ограниченного высвобождения арахидоновой кислоты [160, 162]. Так, если COX-1 и COX-2 одновременно присутствуют в одних и тех же клетках, катализ превращений арахидоновой кислоты (независимо от источника — экзогенного или в результате высвобождения из фосфолипидов) происходит под действием COX-2 [160]. COX-1 действует независимо, вероятно, тогда, когда COX-2 отсутствует или ее активность селективно подавлена [160, 182, 200].

Было высказано предположение о том, что эта разница в чувствительности к концентрации арахидоновой кислоты обусловлена чувствительностью их гемов к окислению, катализируемому перекисями липидов, которая и определяет активацию ферментов COX [201].

World peace!

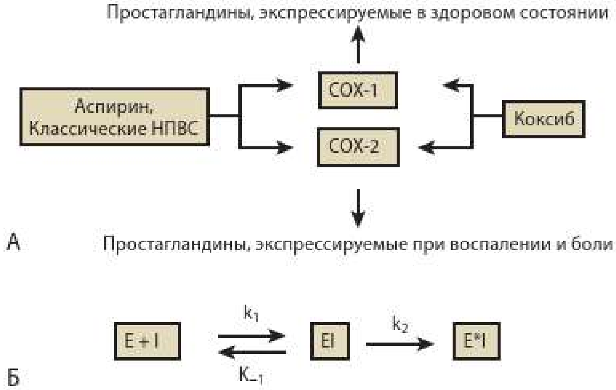


РИС. 4.20. Механизм действия аспирина, традиционных НПВС и коксибов: А. Аспирин и традиционные НПВС ингибируют циклооксигеназу-1 и циклооксигеназу-2, в то время как коксибы преимущественно подавляют активность циклооксигеназы-2; **Б.** Все ингибиторы (I) ферментов COX (E) участвуют в ингибировании по одной из трех кинетических моделей: 1) быстрое обратимое связывание с образованием EI (например, так действует ибупрофен); 2) быстрое низкоаффинное обратимое связывание, после чего следует более высокоаффинное и менее обратимое связывание (например, так действуют флурбипрофен и коксибы); 3) быстрое обратимое связывание с последующим образованием ковалентных соединений (ацетилирование) серинового остатка в циклооксигеназе (аспирин). Механизм зависимого от времени ингибирования не вполне ясен, но, вероятно, при нем происходит конформационное изменение фермента (E*I). Коксибы в своем действии отдают предпочтение циклооксигеназе-2, вызывая зависимое от времени ингибирование ферментов циклооксигеназы-2, но не циклооксигеназы-1

Концентрация перекисей липидов, необходимая для активации COX-1, в 10 раз превышает концентрацию, которая требуется для активации COX-2 в присутствии низких концентраций арахидоновой кислоты [201].

Аспирин и традиционные НПВС (например, индометацин) действуют как неселективные ингибиторы обеих изоформ циклооксигеназы [166], и механизм их действия был подробно изучен еще до открытия COX-2. Низкие дозы (< 100 мг/сут) аспирина, какие используют для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, преимущественно действуют на COX-1. Длительный прием традиционных НПВС для лечения именно воспалительных заболеваний сопровождается значительными побочными эффектами, например желудочно-кишечными кровотечениями (*рис. 4.20*). COX-2 является изоформой циклооксигеназы, которая в наибольшей степени отвечает за продукцию простагландинов, участвующих в развитии воспалительного процесса, чем и оправдано стремление синтезировать селективные препараты, действующие только на COX-2.

Такое строгое функциональное разделение между провоспалительной ролью COX-2 и ролью сохранения баланса простагландинов (например, для защиты слизистой оболочки желудка и обеспечения нормальной работы почек), присущей COX-1, является несовершенным, но было показано, что побочные эффекты, поражающие желудочно-кишечный тракт и связанные с приемом традиционных НПВС, развиваются из-за подавления активности фермента COX-1, а противовоспалительный эффект обусловлен одновременным подавлением активности COX-2 (см. рис. 4.20). Этот принцип лежит в основе целенаправленной разработки и маркетинга селективных ингибиторов COX-2, известных под названием коксибов (например, целекоксиб, рофекоксиб и вальдекоксиб), для лечения артритов [157, 202]. Действительно, рандомизированные испытания показали, что такие лекарства с меньшей вероятностью оказывают неблагоприятное действие на желудочно-кишечный тракт, чем смешанные нестероидные противовоспалительные ингибиторы, хотя все же и новейшие лекарства не лишены полностью этого недостатка.

Гены *COX-1* и *COX-2* и соответствующие им ферменты присутствуют даже у рыбок полосатых данио [157, 203], что позволяет утверждать, что оба эти фермента играют фундаментально важную физиологическую роль. Мыши, лишенные генов *COX-1* и *COX-2*, страдают множеством пороков развития и физиологическими нарушениями, включая и репродуктивные нарушения [204–207]. Также было показано, что введение селективных ингибиторов COX-2 здоровым людям подавляет системный биосинтез простагландина I_2 [208]. Эти данные вместе с результатами, полученными в опытах на мышиных моделях, позволяют физиологически интерпретировать данные десяти рандомизированных клинических испытаний и эпидемиологических исследований, показавших, что длительный прием селективных ингибиторов COX-2 повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Эйкозаноидные рецепторы

- Эйкозаноиды активируют рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCR), а опыты на мышах с делецией генов этих рецепторов позволили обнаружить их множественные, иногда прямо противоположные функции.
- В модельных системах широко использовались антагонисты и агонисты этих рецепторов; некоторые методики позволили распространить опыт и на людей.
- В настоящее время в науке преобладает интерес к Е-простаноидным рецепторам, потому что их антагонисты являются модуляторами иммунитета.

Взрывное увеличение объема знаний об экспрессии, структуре, сигнальных путях и физиологических функциях эйкозаноидных рецепторов произошло на протяжении последних 20 лет [209, 210]. Существование мембранных рецепторов к эйкозаноидам было подтверждено уже в ранних фармакологических экспериментах [211], и эти данные согласуются с гипотезой о том, что эйкозаноиды являются локальными высвобождающимися паракринными медиаторами, действующими на собственные и соседние клетки.

Первым клонированным эйкозаноидным рецептором стал человеческий рецептор к TX; произошло это в 1991 г. [212]. К настоящему времени были клонированы и охарактеризованы 13 различных эйкозаноидных рецепторов, 9 для простаноидов, образующихся под действием циклооксигеназы, и 4 для лейкотриенов (*табл. 4.5*) [157, 209, 210]. Все охарактеризованные к настоящему времени эйкозаноидные рецепторы являются родопсиноподобными белками с семерным трансмембранным доменом, сопряженными с G-белком [209, 210]. Девять сопряженных с G-белком простаноидных

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 4.5. Типы эйкозаноидных рецепторов и их свойства

Рецептор	Распознаваемый лиганд	Свойство*	Внутриклеточная передача сигнала
IP	PGI_2	Расслабление	↑цАМФ
TP	TXA_2	Сокращение	↑Ca^{2+}
FP	$PGF_{2\alpha}$	Сокращение	↑Ca^{2+}
DP-1	PGD_2	Расслабление	↑цАМФ
DP-2 (CRTH-2)	PGD_2	Хемоаттракция	↑Ca^{2+}
EP1	PGE_2	Сокращение	↑Ca^{2+}
EP2	PGE_2	Расслабление	↑цАМФ
EP3	PGE_2	Подавление	↓цАМФ
EP4	PGE_2	Расслабление	↑цАМФ
BLT1	LTB_4	Локализация ограничена лейкоцитами	↑Ca^{2+}
BLT2	LTB_4	Широко распределен в тканях	↓цАМФ
CysLT1	LTD_4	ГМК легких, макрофаги	↑Ca^{2+}
CysLT2	LTC_4, LTD_4	Селезенка, волокна Пуркинье и т.д.	↑Ca^{2+}

* Активность гладких мышц.
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; PGI_2 — простациклин; ГМК — гладкомышечные клетки.

рецепторов, которые не отличаются у млекопитающих от мыши до человека, это тромбоксановый рецептор (TP), простагландин-I_2-рецептор (IP), простагландин-$F_{2\alpha}$-рецептор (FP), два простагландин-D-рецептора (DP1 и DP2) и четыре простагландин-E_2-рецептора (EP1, EP2, EP3 и EP4). Эти рецепторы кодируются отдельными генами. Кроме того, существуют несколько сплайсинговых вариантов EP3, FP и TP рецепторов, которые отличаются друг от друга только своими С-концевыми хвостами (*рис. 4.21*) [209, 213–216].

Второй рецептор простагландина D — DP2 (также известный как CRTH2) [217] — индуцирует мобилизацию внутриклеточного кальция и является хемоаттрактантным рецептором для Т-хелперных клеток типа 2 [217]. DP2 обнаруживается также на человеческих эозинофилах, где PGD_2 и 15-дезокси-J_2 (продукт деградации простагландина D_2) выступают в роли активаторов в наномолярных концентрациях [218, 219].

Остальные восемь простаноидных рецепторов распадаются на три категории в соответствии с их функциональными свойствами и системами вторичных мессенджеров, с которыми они сопряжены. IP, DP1, EP2 и EP4 являются рецепторами, расслабляющими гладкие мышцы; их сигналы передаются главным образом путем опосредованного белком G_s повышения внутриклеточной концентрации цАМФ. Рецепторы FP, TP и EP1 образуют «сократительную» подгруппу и передают свой сигнал путем опосредованного белком G_q повышения внутриклеточной концентрации ионов кальция. Рецептор EP3 считается «ингибиторным», потому что он сопрягается с белком G и вызывает подавление продукции цАМФ.

Несколько аспектов биологических и фармакологических свойств простаноидных рецепторов требуют разъяснений. Во-первых, весьма примечательно существование четырех подтипов рецепторов к простагландину E_2, потому что у всех остальных простаноидов (за исключением простагландина D_2) имеется только один рецептор. Основанный на последовательности аминокислот анализ филогенетического древа простаноидов показывает, что четыре рецептора к простагландину E_2 возникли первыми, потому что гомология между этими подтипами выражена слабее, чем между рецепторами разных классов простаноидов [209, 210]. Таким образом, весьма возможно, что четыре рецептора к простагландину E_2 возникли для выполнения различных физиологических функций, а другие простаноидные рецепторы, вероятно, образовались из функционально родственных подтипов рецепторов к простагландину E_2 путем дупликации соответствующих генов [210].

Во-вторых, несмотря на то что каждый из простаноидных рецепторов отличается высокой селективностью в отношении своих лигандов, рецепторы могут перекрестно связывать и другие лиганды; при различных концентрациях одних и тех же лигандов передача сигнала может происходить по альтернативным путям [210, 216].

В-третьих, множественность подтипов простаноидных рецепторов вкупе с различиями в их экспрессии в разных тканях позволяет объяснить, почему один и тот же простагландин в разных концентрациях или в разных тканях может иногда производить противоположные эффекты.

Из четырех охарактеризованных к настоящему времени мембранных лейкотриеновых рецепторов два являются рецепторами к лейкотриенам В (LTB_4) — BLT1 и BLT2, а два являются рецепторами к цистеиниллейкотриенам — CysLT1 и CysLT2. Высокоаффинный лиганд-связывающий BLT1 экспрессируется в первую очередь на лейкоцитах [220], в то время как BLT2 распределен в тканях более широко, но обладает меньшей аффинностью [221]. Оба рецептора передают свои сигналы за счет мобилизации внутриклеточного кальция и подавления активности аденилатциклазы.

Существование цистеиниловых рецепторов к лейкотриенам было подтверждено в фармакологических исследованиях [222]. Эти рецепторы были первой целью при разработке антилейкотриеновых лекарств для устранения симптомов бронхиальной астмы. Молекулярное строение CysTL1 подтвердило, что этот рецептор принадлежит к семейству сопряженных с G-белком рецепторов, преимущественным лигандом которого является LTD_4 [223]. CysLT1 экспрессируется на гладкомышечных клетках легких и на тканевых макрофагах, а активация этого рецептора приводит к повышению концентрации внутриклеточного кальция [223].

CysLT2, выявленный впервые фармакологическими методами в трахее и препаратах легочной вены, экспрессируется в селезенке, сердечных волокнах Пуркинье, надпочечниках и капиллярном русле некоторых органов [224, 225]. LTD_4 и LTC_4 являются одинаково мощными агонистами этого рецептора, активация которого тоже приводит к повышению внутриклеточной концентрации кальция [224]. Возможно, существуют

WorldPeace!

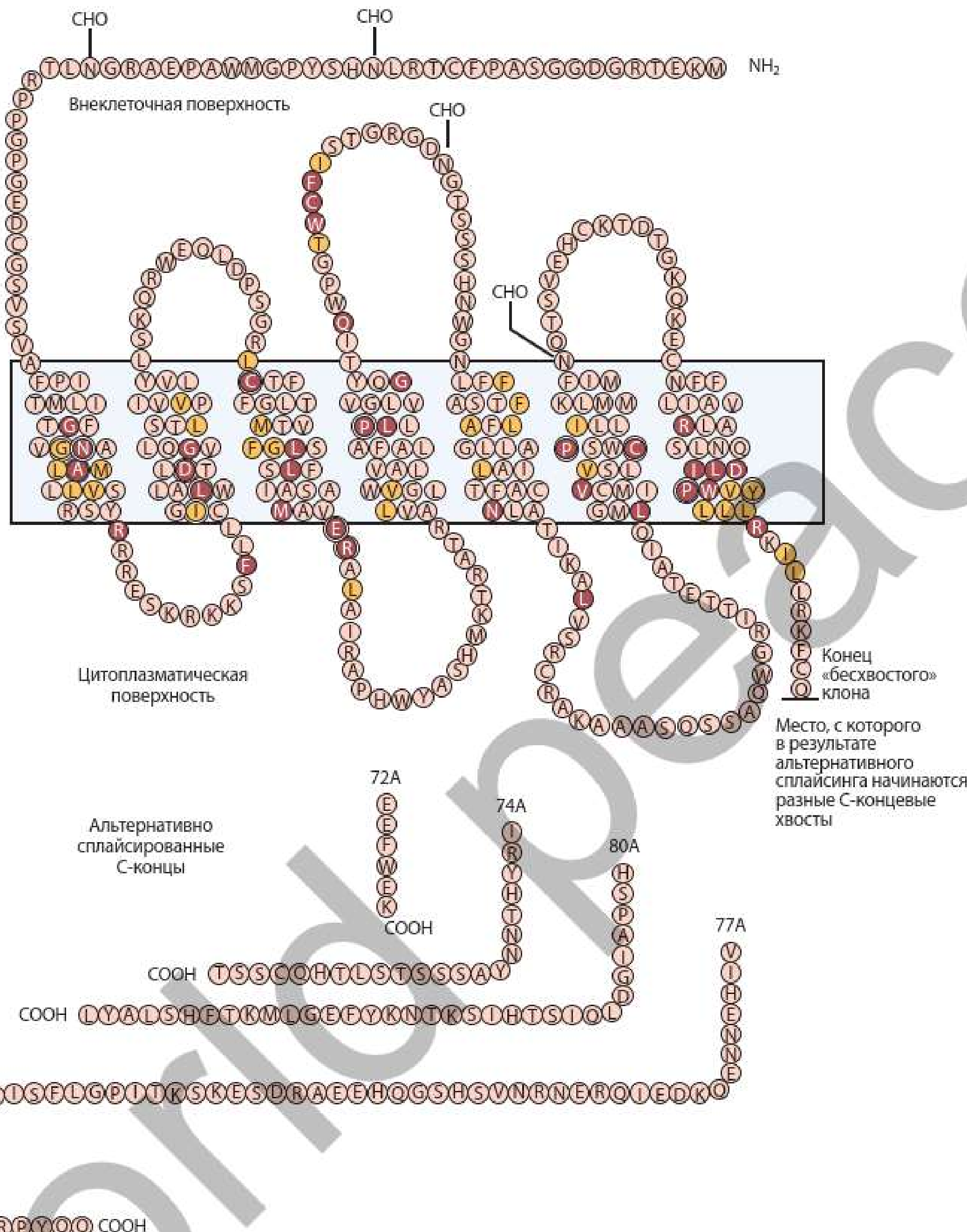


РИС. 4.21. Схематическое изображение пяти вариантов сплайсинга молекулы кроличьего рецептора EP3, которые различаются между собой только своими внутриклеточными карбоксильными концами. Вариабельные карбоксильные концы варьируют от длины в 56 аминокислотных остатков для клона 77A до отсутствия хвоста (клон NT, «no-tail»). Консервативные остатки в рецепторе EP3 были идентифицированы после того, как последовательности аминокислотных остатков EP3 различных биологических видов сравнили с последовательностями в других простаноидных рецепторах. Консервативные остатки помечены *желтыми окружностями*, инвариантные остатки помечены *красными окружностями*. Остатки, помеченные *символом «яблочко»*, — консервативные остатки, встречающиеся у представителей всего надсемейства рецепторов, сопряженных с G-белком; *кружки без ободков* уникальны только для простаноидных рецепторов. Аминокислотные остатки в последовательностях вариантов сплайсинга обозначены *символами однобуквенного кода аминокислот* (Из: Breyer RM, Bagdassarian CK, Myers SA, Breyer MD: Prostanoid receptors: subtypes and signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41:661–690, 2001, с разрешения)

и другие CysLT-рецепторы, но они пока не охарактеризованы.

Липоксины обладают способностью активировать липоксиновый A_4-рецептор (ALX) и рецептор формилпептида (FPR2), GPR-2, арил-гидрокарбоновый рецептор и цистеинил-лейкотриеновый рецептор [226]. Пока неизвестно, активируются ли эти рецепторы при существующих концентрациях липоксинов *in vivo*.

Было показано, что несколько эйкозаноидов обладают способностью активировать ядерные рецепторы. Однако неизвестно, могут ли они это делать при существующих *in vivo* концентрациях.

Worldpeace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Например, было высказано предположение о том, что простагландин I_2, образующийся под действием СОХ-2, является природным лигандом для PPARδ, опосредуя целый спектр разнообразных процессов — от колоректального канцерогенеза и апоптоза до имплантации эмбриона [227–231, 234]. Тем не менее относительная важность эйкозаноидов в передаче сигналов через ядерные рецепторы остается спорной в отличие от хорошо установленного факта передачи сигналов через сопряженные с мембранными рецепторами G-белки.

Эйкозаноиды и репродукция

- Делеция гена СОХ-2 позволила выявить его многообразную роль в развитии.
- Простаноиды, вероятно, отвечают за имплантацию эмбриона, эмбриогенез и нормальное течение родов.
- Активация Е-простаноидного рецептора играет ключевую роль в закрытии артериального протока.
- Продукты активности циклооксигеназы и цитохрома Р450 участвуют в регуляции репликации стволовых клеток.
- Прием низких доз аспирина может быть полезным у некоторых пациенток с преэклампсией либо как средство профилактики, либо как средство снижения артериального давления при вечернем приеме.

Роль эйкозаноидов в репродукции является одной из наиболее интенсивно изучаемых их биологических функций. На самом деле именно свойство простагландинов вызывать сокращение матки привело к их открытию. Активность простагландинов, приводящая к сокращению матки и раскрытию ее шейки, сделала их и их аналоги привлекательными средствами для индукции родов и вызывания аборта [235–237]. Например, мизопростол, аналог PGE_1, один или в сочетании с мифепрестоном использовали для прерывания беременности в первом, втором и третьем триместре.

Традиционные НПВС, благодаря своей способности подавлять биосинтез эйкозаноидов, блокируют овуляцию у некоторых видов млекопитающих [238], а PGE_2 и $PGF_{2\alpha}$ очень популярны в ветеринарии как эффективные средства для лютеолиза [239, 240]. Биосинтез простагландинов поддерживает открытым артериальный проток во внутриутробном периоде, и, согласно отдельным сообщениям, прием НПВС во время беременности сочетается с повышенным риском преждевременного его закрытия и гибели плода [241, 242]. Достижения в исследовании молекулярно-биологических основ действия эйкозаноидов значительно расширили наши знания о той роли, которую простагландины играют в репродукции. Большая часть этих знаний получена в опытах с генно-модифицированными мышами. В *табл. 4.6* приведена сводка основных этапов репродукции, в которых эйкозаноиды играют физиологическую роль или могут применяться в качестве лекарственных средств.

Эйкозаноиды и овуляция

Важная роль простагландинов в функции яичников была установлена много лет назад [238], и были очерчены все сложности механизма их действия (см. главу 8). Во многих изящных экспериментах было установлено, что индукция активности СОХ-2 в преовуляторных фолликулах в яичниках крыс является необходимым событием в стимулируемом всплеском ЛГ процессе овуляции [243–246].

В отличие от фермента СОХ-1, который конститутивно экспрессируется в текальных клетках и желтом теле, индуцируемый ЛГ фермент СОХ-2 экспрессируется в гранулезных клетках преовуляторного фолликула [243–246]. Это наблюдение позже было подтверждено у других видов млекопитающих, в том числе у коров и кобыл [247]. Интересно, что время, требуемое на индукцию СОХ-2 в преовуляторном фолликуле после пика ЛГ, значительно различается у разных видов (2–4 ч — у крыс, 18 ч — у коров и 20 ч — у кобыл), но при этом экспрессия СОХ-2 неизменно происходила приблизительно за 10 ч до овуляции у каждого из этих млекопитающих [247].

Индуцируемую всплеском секреции ЛГ экспрессию СОХ-2 в гранулезных клеток макак, одного из видов приматов, выявляли также с помощью метода транскриптазно-полимеразной цепной реакции и иммуноцитохимических методов [248]. Более того, введение индометацина в фолликулы макаки-резуса приводит,

Таблица 4.6. Физиологическая и фармакологическая роль эйкозаноидов в репродукции

Функция	Фермент СОХ	Эйкозаноиды	Рецептор	Лекарственное средство
Овуляция	СОХ-2	PGE_2	EP2	
Лютеолиз		$PGF_{2\alpha}$	FP	
Оплодотворение	СОХ-2			
Имплантация	СОХ-2	PGI_2	PPARΔ	
Отторжение децидуальной оболочки	СОХ-2	PGI_2	PPARΔ	
Дисменорея	СОХ-2	PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, PGI_2		НПВС, коксибы
Закрытие артериального протока	СОХ-2	PGE_2	EP4	
Преэклампсия		PGI_2, TxA_2		Низкие дозы аспирина
Раскрытие шейки				Аналоги PGE
Преждевременные роды	СОХ-2	PGE_2, $PGF_{2\alpha}$		НПВС, коксибы
Схватки	СОХ-1	$PGF_{2\alpha}$	FP	
Эректильная дисфункция				PGE_1

WorldPeace!

как было показано, к значительному, хотя и неполному подавлению высвобождению яйцеклетки из яичника [249].

Таким образом, у приматов, грызунов и некоторых видов домашних животных, индукция экспрессии COX-2 служит своего рода сигналом к началу овуляции [247, 250]. Овуляцию, инициированную всплеском секреции ЛГ, запускающим каскад протеолитических реакций, кульминацией которого становится разрыв фолликула и высвобождение яйцеклетки, часто сравнивали с воспалительным ответом [251]. В таком свете экспрессия COX-2 выглядит более логичной, чем экспрессия COX-1.

Ведущая роль COX-2 в процессе овуляции была подтверждена в исследованиях с использованием COX-1 и COX-2 дефицитных мышей. У мышей с дефицитом COX-2 наблюдали множественные репродуктивные нарушения, включая нарушения овуляции, в то время как у мышей с дефицитом COX-1 был нарушен процесс протекания родов, но овуляция протекала нормально [208, 252]. Биохимические исследования показали, что экзогенные гонадотропины (сывороточный гонадотропин беременных кобыл [PMSG] и человеческий хорионический гонадотропин [hCG]) вызывали четырехкратное повышение уровня простагландина E_2 у мышей дикого типа и мышей, дефицитных по COX-1, через 8 ч после введения, но не вызывало такого повышения у мышей, дефицитных по COX-2 [252].

Исследования на клеточном уровне показали, что первичным дефектом, отвечающим за подавление овуляции у мышей, дефицитных по COX-2, является нарушение расширения яйценосного бугорка. Вероятно, это нарушение обусловлено изменениями содержания протеогликанов в яйценосном бугорке и стенке фолликула [252]. Имеет ли значение дефицит COX-2 для нарушения активации протеолитических ферментов, участвующих в разрыве стенки фолликула, пока неизвестно. Введение индометацина, однако, вызывает задержку яйцеклетки, но не препятствует разрыву фолликула в яичниках макак-резус [249].

Критически важная роль COX-2 в овуляции была подтверждена в опытах с применением коксибов в качестве селективного ингибитора этого фермента у животных дикого типа. Введение целекоксиба мышам [253] и соединения NS-398 крысам [254] несколько задерживало, но не подавляло овуляцию у подопытных животных. Соединение NS-398 подавляло синтез простагландина E_2 в изолированных, стимулированных ЛГ фолликулах крыс *in vitro*.

Степень подавления синтеза простагландина E_2 соединением NS-398 была такой же, как при аналогичном подавлении, вызываемом индометацином, что подтверждает вывод о том, что COX-2 опосредует блокаду овуляции, вызванную традиционными НПВС [238]. И наконец, в одном рандомизированном, с применением двойного слепого метода, испытании наблюдали задержку разрыва фолликулов у людей на фоне приема селективного ингибитора COX-2 рофекоксиба [255], что подтверждает связь между приемом НПВС и обратимым женским бесплодием, вызываемым нарушением овуляции [255].

Несколько серий данных поддерживают гипотезу о том, что простагландин E_2 является главным продуктом активности COX-2, участвующим в процессе овуляции [256]. Во-первых, продукция простагландина E_2 в яичниках повышается в ответ на всплеск секреции ЛГ. Во-вторых, введение экзогенного простагландина E_2 после введения гонадотропина дефицитным по COX-2 мышам позволяло корригировать ановуляторный фенотип [252]. Введение простагландина $F_{2\alpha}$ в ходе того же эксперимента слегка улучшало положение, но, вероятно, это связано с перекрестной активацией простагландином $F_{2\alpha}$ рецепторов к простагландину E, так как у мышей, дефицитных по простагландину F, никаких нарушений овуляции не наблюдали [257]. В-третьих, умеренное снижение частоты нормальных овуляций было выявлено в двух линиях мышей с независимыми индуцированными мутациями, ведущими к дефициту рецепторов к простагландину E_2 [258, 259], но нарушения овуляции не были выявлены у мышей, дефицитных по рецепторам к другим простаноидам. У дефицитных по рецепторам к простагландину E_2 мышей наблюдали серьезные нарушения фертильности, что лишь отчасти можно было объяснить нарушениями овуляции, но преимущественно неспособностью к оплодотворению [258, 259].

Роль рецепторов к простагландину E_2 в овуляции и оплодотворении подтверждается специфической их экспрессией в клетках яйценосного бугорка преовуляторного фолликула в ответ на стимуляцию гонадотропином [259]. Нарушение оплодотворения яйцеклеток дефицитных по рецептору к простагландину E_2 мышей, как было показано, является результатом абортивного расширения яйценосного бугорка в маточных трубах [259] — феномена, который наблюдали также в преовуляторных фолликулах дефицитных по COX-2 мышей [252]. Результаты всех этих исследований позволяют предполагать, что рецептор к простагландину E_2 играет чрезвычайно важную роль на поздних этапах овуляции, индуцируя упорядоченное расширение яйценосного бугорка после овуляции, что является залогом успешного оплодотворения; однако это важное, но не необходимое условие разрыва фолликула и высвобождения яйцеклетки.

Вопреки данным ранним наблюдениям, результаты наблюдения взрослых, дефицитных по COX-2 и по рецепторам к простагландину E_2 мышей привели к заключению о том, что эти дефициты оказывают влияние на сам процесс овуляции, а не на рост фолликула, его созревание или оплодотворение [260]. В этом исследовании было также показано, что серьезно нарушенную овуляцию, характерную для взрослых мышей с дефицитом по COX-2 и рецепторам к простагландину E_2, не наблюдали у незрелых мышей с теми же дефицитами. Данные позволяют утверждать, что процесс овуляции в большей степени зависит от простагландинов у взрослых мышей [260].

Если рецептор к простагландину E_2 является подтипом рецепторов, ответственным за инициацию индуцированной простагландином E_2 овуляции в фолликуле, то неполную пенетрацию фенотипа, характерного для дефицитных по рецепторам к простагландину E_2

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

мышей, можно объяснить компенсаторными реакциями других подтипов простагландиновых рецепторов. Помимо рецептора EP2, в яйцеклетках мышей и обезьян были обнаружены мРНК и белки рецепторов к простагландину E_4 [256]. Более свежие данные позволяют утверждать, что в фолликулах на фоне овуляции в регуляции протеолиза участвуют рецепторы к простагландинам многих типов [261].

Эйкозаноиды, желтое тело и лютеолиз

Уровень простагландина E_2 в яичниках слегка подавляется у мутантных мышей с дефицитами COX-1 и COX-2 в течение 24 ч после гормональной стимуляции [252]. Это открытие позволяет думать, что в то время, как образующиеся под действием COX-2 простагландины отвечают за овуляцию, оба изофермента могут участвовать в продукции простагландинов при образовании желтых тел. Однако ни одна из изоформ COX не является необходимой для развития гранулезных клеток или формирования желтого тела, потому что морфологические изменения и продукция стероидных гормонов у дефицитных по COX мышей были весьма сходны с изменениями, возникавшими у мышей дикого типа через 24–30 ч после гонадотропиновой стимуляции [252]. Не было также очевидной разницы в эстральной цикличности между мышами дикого типа и мышами с дефицитами по COX-1 и COX-2 [252].

Роль простагландина $F_{2\alpha}$ как физиологического агента лютеолиза была достоверно установлена у многих, не принадлежащих к отряду приматов млекопитающих, у которых для завершения лютеолиза необходимо наличие матки. Это открытие на самом деле ознаменовало прорыв в животноводстве, где простагландин $F_{2\alpha}$ рутинно используется для управляемого размножения скота.

Степень участия простагландинов в лютеолизе у приматов пока отчетливо не определена (см. главу 8). В отличие от других млекопитающих, лютеолиз желтого тела у приматов происходит и в отсутствие матки. Есть, однако, данные, позволяющие предполагать, что локально продуцируемые в яичнике простагландины могут служить медиаторами, способствующими лютеолизу. Например, простагландин $F_{2\alpha}$ продуцируется в желтом теле человека, а специфические рецепторы к простагландину $F_{2\alpha}$ присутствуют в ткани желтого тела [262]. Введение больших доз простагландина $F_{2\alpha}$ непосредственно в желтое тело *in vivo* приводит к преждевременной регрессии желтого тела и укорочению цикла [263].

С другой стороны, исследования использования ингибиторов синтеза простагландинов в опытах на макаках-резус дали двусмысленные результаты [264, 265]. Также пока неизвестно, насколько значительно изменяется уровень содержания простагландинов в яичниках и желтом теле приматов в течение лютеиновой фазы [266]. Таким образом, несмотря на то что существуют достаточно убедительные данные в пользу того, что простагландины яичникового или лютеинового происхождения могут участвовать в индукции регрессии желтого тела у приматов, требуются дополнительные исследования для того, чтобы окончательно прояснить этот вопрос [266].

Роль эйкозаноидов в оплодотворении, имплантации и децидуализации

Роль простагландинов в созревании яйцеклеток и оплодотворении подтверждается наблюдениями за фенотипом мышей, дефицитных по COX-2 (см. главу 8) [208]. Помимо нарушения овуляции, у некоторых дефицитных по COX-2 мышей, у которых удалось добиться высвобождения яйцеклеток после введения сывороточного гонадотропина беременных кобыл или человеческого хорионического гонадотропина, наблюдали полную неспособность к оплодотворению [208]. В соответствии с этими данными находится наблюдение, согласно которому иммунологическая метка позволяет обнаружить, что ферменты COX-2 окутывают яйцеклетки мышей дикого типа после овуляции [208]. Таким образом, локально образующийся под воздействием COX-2 в яйценосном бугорке простагландин E_2, может функционировать как аутокринный фактор, активирующий простагландиновые рецепторы и индуцирующий расширение бугорка, необходимое для успешного оплодотворения.

Поскольку у дефицитных по COX-2 мышей нарушены овуляция и оплодотворение, то имплантацию и децидуализацию у таких животных можно исследовать только путем пересадки эмбрионов (от мышей дикого типа) и путем введения масла в просвет матки для стимуляции искусственной децидуализации [208, 234, 267].

В публиковавшихся ранее статьях указывалось, что в 50% случаев удавалось успешно имплантировать эмбрионы в матки мышей дикого типа на 5-й день после вызывания ложной беременности, но только в 2% случаев удавалось имплантировать эмбрионы в матки мышей, дефицитных по COX-2 [208]. Точно так же индукция искусственной децидуализации у мышей дикого типа вызывала 16-кратное увеличение сырого веса матки, но не производила никакого видимого эффекта на матки дефицитных по COX-2 мышей [208]. Неспособность к имплантации и децидуализации у мышей, дефицитных по COX-2, не является следствием дефицита стероидных гормонов, развивающегося вследствие дисфункции яичников, так как введение прогестерона и эстрадиола не исправляет положение [208]. С другой стороны, COX-1 не требуется для имплантации эмбриона и децидуализации матки [208].

Специфическая роль COX-2 (но не COX-1) в этих процессах подтверждается динамичной регуляцией экспрессии COX-2 в мышиной матке. Несмотря на то что в норме COX-2 экспрессируется в матке в очень небольших количествах, уровень фермента сильно повышается на 2-м часу после индукции искусственной децидуализации, а затем в течение 8 ч возвращается к норме. Напротив, COX-1 экспрессируется в мышиной матке конститутивно и практически не меняет свою концентрацию на фоне децидуализации [208].

Критически важная роль COX-2 в имплантации обсуждается в отдельном исследовании, выполненном

Cheng и Stewart [267]. Их работа, посвященная изучению роли COX-2 в имплантации эмбриона и в децидуализации матки, позволила заключить, что COX-2 играет роль в реализации начального стимула в децидуализации матки, но не является необходимой для имплантации эмбриона, поддержания роста децидуальной оболочки и поддержания развития эмбриона в дальнейшем ходе беременности [267].

Возможно, простагландин I_2 является тем эйкозаноидом, который опосредует COX-2-зависимую имплантацию эмбриона и децидуализацию матки [208, 234]. Проведенные исследования позволяют предполагать, что протекание этих процессов обеспечивается участием ядерного рецептора PPARδ. Простагландин I_2 является простаноидом, который в наибольших количествах образуется в местах имплантации и децидуализации, а транскрипты синтазы простагландина I_2 также усиленно синтезируются в месте имплантации эмбриона с 5-го по 8-й день беременности [208, 234].

Данные ранних исследований о том, что два аналога простагландина I_2 (карбапростациклин [cPGI] и илопрост) активируют PPARδ [268], и что у мышей, дефицитных по рецепторам к простагландину I, сохраняется нормальная фертильность [269], привели к созданию гипотезы о том, что эндогенный простагландин I_2 опосредует имплантацию эмбриона и децидуализацию через PPARδ [208, 234]. Это утверждение подкрепляется координированной экспрессией PPARδ и COX-2 в ходе децидуализации. Гипотезу подтверждают также данные о том, что такие агонисты простагландина I_2, как cPGI и илопрост (так же как классический агонист PPARδ, соединение L-165,041), восстанавливают способность к имплантации эмбриона у мышей, дефицитных по COX-2 [208, 234]. Более того, было обнаружено, что PPARδ необходим для спонтанного, стимулируемого простагландином I_2 преимплантационного развития эмбриона на стадии деления бластоциста [270]. Имплантация выращенных в культуре эмбрионов облегчается активацией PPARδ.

Тем не менее для окончательного подтверждения этих гипотез требуются дополнительные данные. Во-первых, во многих работах была обнаружена вариабельность фенотипов у дефицитных по PPARδ мышей [271]. Во-вторых, было показано, что cPGI и илопрост активируют PPARδ [208, 234, 268], но пока невозможно сказать, делает ли то же самое эндогенный простагландин I_2. Действительно, цикапрост, еще один агонист простагландина I_2 для мембранного его рецептора, не активирует PPARδ [268], что говорит о необходимости с осторожностью экстраполировать данные об аналогах простагландина I_2. В-третьих, возможно, что имплантацию и децидуализацию COX-2 и PPARδ могут опосредовать по отдельным избыточным сигнальным путям. Словно для того, чтобы еще больше запутать этот вопрос, недавние исследования показали, что рецепторы к простагландину I играют важную роль в преимплантационном развитии эмбриона и опосредуют ответ эмбриона на экзогенный простагландин I_2 [272]. Агонист PPARδ не оказывает воздействия на мышей с делецией гена рецептора к простагландину I, что позволяет утверждать, что сигнальный путь ядерного рецептора находится в каскаде активации ниже, чем рецептор к простагландину I.

Понятно, что эта тема требует дополнительных исследований. Даже если формально принять гипотезу о взаимодействии простагландина I_2 и PPARδ, то все равно механизмы и события, протекающие на их сигнальных путях в матке, еще только предстоит выяснить. Никаких специфических дефектов в экспрессии, относящихся к имплантации генов или в ответах стероидных гормонов на стимуляцию, не было выявлено в матках мышей, дефицитных по COX-2 [208]. Непосредственные причины нарушения способности к имплантации и децидуализации у этих животных до сих пор остаются неизвестными. Ясно, однако, что для своевременного развития имплантированного эмбриона нужны другие эйкозаноиды. Так, было показано, что введение cPGI отчасти восстанавливает способность к имплантации и децидуализации у дефицитных по COX-2 мышей, но последующий рост имплантированных эмбрионов не шел ни в какое сравнение с ростом эмбрионов, имплантированных в матки мышей дикого типа [208, 234]. Интересно, что одновременное введение cPGI и простагландина E_2 значительно улучшает рост имплантированных эмбрионов и децидуальных оболочек в матках дефицитных по COX-2 мышей [234].

Эйкозаноиды: менструация и дисменорея

Нарушения биосинтеза простагландинов являются составной частью патогенеза дисменореи, гинекологического расстройства, которое определяют как появление боли при менструации. В эндометрии и менструальной жидкости женщин, страдающих дисменореей, определяются повышенные уровни простагландинов $F_{2\alpha}$ и E_2, при этом повышается величина отношения $PGF_{2\alpha}$:PGE_2.

В тканях, пораженных эндометриозом, наблюдают повышение способности к синтезу простагландина I_2. Считают, что это изменение вызывает гипералгезию и участвует в возникновении дисменореи при эндометриозе [273]. Далее внутриматочное введение простагландина $F_{2\alpha}$ вызывает сокращение матки и боль, напоминающую боль при дисменорее.

Согласно накопленным к настоящему времени данным клинических испытаний, в 80% случаев первичной дисменореи с сильной болью оказывается эффективным прием традиционных НПВС. Для лечения первичной дисменореи назначали также целекоксиб и вальдекоксиб, два селективных ингибитора COX-2 [275, 276]. Однако в 2005 г. вальдекоксиб был изъят из клинической практики из-за повышенного риска развития синдрома Стивенса–Джонсона и сердечно-сосудистых заболеваний; целекоксиб такими побочными эффектами не обладает и его продолжают применять в клинической практике.

Эйкозаноиды: своевременные и преждевременные роды

Исследователи проявляли большой интерес к роли, которую простагландины играют в своевременных

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

и преждевременных родах (см. главу 11), а также к возможности использования простагландинов для индукции родовой деятельности [277]. То, что аспирин и подобные ему средства вызывают задержку родов у человека, было показано 30 лет назад [278]; хорошо известно, что НПВС эффективно задерживают наступление как своевременных, так и преждевременных родов у многих биологических видов [279, 280]. Простагландины E_2 и $F_{2\alpha}$, продуцируемые тканями матери и плода во время беременности [281], стимулируют сокращения матки как *in vitro*, так и *in vivo*; они также вызывают координированный воспалительный ответ, который приводит к расширению и сглаживанию шейки матки [281]. Исследования на мышах, дефицитных по COX-1 и простаноидным рецепторам, помогли прояснить роль и механизм действия простагландинов в процессах своевременных и преждевременных родов.

Дефицитные по рецепторам к простагландину F мыши нормально беременеют, но не способны родить плод в срок [257]. Индукция окситоциновых рецепторов в положенный срок, которая, как считают, является пусковым механизмом родов, не происходит в матках дефицитных по рецепторам к простагландину F мышей [257]. Невозможность своевременного начала родов обусловлена отсутствием снижения уровня прогестерона; корригировать ситуацию можно овариэктомией. Эти наблюдения позволяют утверждать, что у грызунов простагландин $F_{2\alpha}$ индуцирует роды благодаря своему лютеолитическому действию. Таким образом, в индукции родов утеротонические свойства простагландина $F_{2\alpha}$ решающей роли не играют. Подобные же нарушения обнаруживаются у мышей, дефицитных по COX-1; для коррекции дефекта достаточным оказалось введение простагландина $F_{2\alpha}$ [282, 283].

Несмотря на то что эксперименты с дефицитными по рецепторам к простагландину F мышами показали, что первичной мишенью действия простагландина $F_{2\alpha}$ в отношении родовой деятельности является желтое тело, что не отражает процессы, происходящие у рожающих женщин, происходят тем не менее существенные изменения синтеза и метаболизма простаноидов в матке, в том числе 40-кратное повышение уровня COX-1 в конце беременности [257]. Помимо этого, в матках беременных мышей происходит зависимое от срока изменение активности PGF-синтазы (PGFS) и фермента, метаболизирующего $PGF_{2\alpha}$ (15-OH-PGDH), причем в конце срока беременности происходит резкое повышение активности PGFS и снижение активности 15-OH-PGDH [284, 285].

Отсутствие нарушений родовой деятельности у мышей, дефицитных по простагландиновым рецепторам, отличным от рецепторов к простагландину F, позволяет утверждать, что у мышей простагландины не очень важны для раскрытия шейки и сокращения миометрия. Эта гипотеза подтверждается данными, согласно которым лютеолитического эффекта одного только простагландина $F_{2\alpha}$ достаточно для индукции родовой деятельности у мышей. Эта роль не соответствует тому, что, как полагают, происходит при родах у человека. В человеческом миометрии продуцируются многочисленные простагландины; самой высокой является при этом продукция простагландина I_2 [286]. Парадоксально, но недавно было показано, что простагландин I_2 вызывает усиление сократимости миометрия беременной матки в родах за счет индукции генов, кодирующих сократительные белки, которая опосредуется рецепторами к простагландину I [287, 288]. В тканях миометрия человека присутствуют также EP1, EP3 и FP [289], так же как и ферменты, катализирующие синтез простагландинов, включая COX-2 и изоформы PGE-синтазы [290].

Повышение продукции простагландинов также сочетается с раскрытием шейки матки, и местное применение синтетических простагландинов, например динопростона или мизопростола, является популярным средством расслабления и расширения шейки при индукции родовой деятельности у женщин [291]. Местное введение простагландинов в шейку матки беременной женщины приводит к тем же клиническим, гистологическим и биохимическим изменениям, которые происходят при физиологическом раскрытии шейки при нормальных родах. Механизм действия простагландинов на расширение шейки неизвестен, но, возможно, включает в себя индукцию главных ферментов, разрушающих матрикс, и изменение в экспрессии генов, кодирующих белки, которые модифицируют функции протеогликанов. Отсутствие каких-либо патологических проявлений, касающихся раскрытия шейки и сократительной активности матки у мышей, дефицитных по COX и рецепторам к простагландинам, может указывать на видовые отличия или говорить о компенсаторной активности одной из изоформ COX.

При том что COX-1 участвует в начале родовой деятельности, индукция COX-2 является главным стимулятором опосредованных простагландинами преждевременных родов. COX-2, а не COX-1, индуцируется при обусловленных вызываемым введением липополисахарида (LPS) воспалением преждевременных родах [292]. На мышиной модели было обнаружено, что селективный ингибитор COX-2 SC-236 является более эффективным, чем селективный ингибитор COX-1 SC-560, в прекращении вызванных LPS преждевременных родов и усиленного синтеза простагландинов в матке [292]. Более того, дефицитные по COX-1 мыши с задержкой наступления родовой деятельности реагировали нормальными сокращениями миометрия и началом преждевременной родовой деятельности после введения LPS [292].

Несмотря на то что имеющиеся данные позволяют считать, что образующийся под воздействием COX-2 простагландин $F_{2\alpha}$ действует как лютеолизин в мышиных моделях LPS-индуцированных преждевременных родов, остается неизвестным, играют ли в этом процессе роль утеротонические эффекты простагландина $F_{2\alpha}$ и других простагландинов, образующихся под действием COX-2. Последняя возможность может оказаться особенно важной для преждевременных родов у человека, потому что индометацин, ингибитор COX-1 и COX-2, успешно использовался для предупреждения преждевременных родов как при приеме внутрь, так и при местном вагинальном применении [293, 294].

World peace!

Клиническая полезность индометацина как токолитического средства ограничивается тревожными данными о вредном влиянии индометацина на плод и новорожденного; одно из осложнений — преждевременное закрытие артериального протока [293, 294]. Побочные эффекты, связанные с приемом индометацина для профилактики преждевременных родов, были изучены на мышах с использованием селективных ингибиторов СОХ-1 и СОХ-2 [295, 296]. Селективные ингибиторы СОХ-1 должны вызывать меньше клинически значимых побочных эффектов, чем традиционные НПВС, когда их используют в качестве токолитических средств [294, 296]. Исследования на животных и испытания с участием беременных женщин, в которых сравнивали действие индометацина и коксибов, дали противоречивые результаты, если в качестве меры потенциального побочного действия использовали степень закрытия артериального протока у плода [294].

Эйкозаноиды и ремоделирование артериального протока

Как уже было сказано выше в этой главе, одним из осложнений приема таких НПВС, как индометацин, для профилактики преждевременных родов, является преждевременное закрытие артериального протока у плода [241, 297]. *Артериальный проток* — это фетальный сосуд, по которому дезоксигенированная кровь в обход нефункционирующих легких направляется в нисходящую аорту, а далее в пупочную вену и плаценту, где кровь насыщается кислородом. У новорожденных быстрое ремоделирование артериального протока приводит к его закрытию после адаптации к спонтанному легочному дыханию. Проходимость артериального протока во внутриутробном периоде жизненно необходимо для роста и развития плода, но сохранение открытого протока после рождения нарушает здоровье новорожденного, так как в конце концов приводит к легочной гипертензии и застойной сердечной недостаточности [297].

Простагландины активно участвуют в функции артериального протока и его постнатальном ремоделировании; в проводимых исследованиях выявляют новые детали механизма действия простагландинов в этом процессе. Данные о том, что индометацин индуцирует преждевременное закрытие артериального протока у плода [241, 297], заставили предположить, что фетальные простагландины играют важную роль в поддержании проходимости артериального протока. Однако, например, мыши, лишенные СОХ-1 и СОХ-2 и неспособные синтезировать простагландины, погибают в послеродовом периоде с незакрытым артериальным протоком [298, 299]. Это говорит о том, что фетальные простагландины не являются необходимыми для поддержания проходимости артериального протока *in utero*. Но те же простагландины играют незаменимую роль в ремоделировании артериального протока после рождения.

Но как можно примирить эти данные с результатами исследований с фармакологическим подавлением синтеза простагландинов? Исследователи предположили, что простагландин E_2 в кровообращении плода (куда он частично поступает из плаценты) поддерживает проходимость артериального протока *in utero*, и что СОХ-2, локализованная в артериальном протоке, продуцирует констрикторные простагландины, отвечающие за сужение артериального протока после рождения [299]. Таким образом, индуцированное индометацином преждевременное закрытие артериального протока у плодов может быть следствием подавления синтеза в плаценте расширяющего проток простагландина E_2 без достаточного подавления активности действующей в протоке СОХ-2, чтобы противодействовать закрытию артериального протока. Хотя дефицит одной только СОХ-1 не влияет на перинатальное ремоделирование артериального протока, было все же показано, что этот дефицит может способствовать незаращению артериального протока на фоне дефицита СОХ-2 [299].

В других исследованиях было показано, что мыши, дефицитные по релаксирующим рецепторам гладкой мускулатуры к простагландину E_4 или ферменту, метаболизирующему простагландин E_2 — 15-OH-PGDH, также погибают в послеродовом периоде в связи с незаращением артериального протока. Экспрессия рецепторов к простагландину E_4 в артериальном протоке, а 15-OH-PGDH — в легких, драматично возрастает непосредственно перед родами, подтверждая предположение о том, что эти белки играют важную роль в перинатальном ремоделировании артериального протока.

Фенотипические проявления у дефицитных по рецепторам к простагландину E_4 и дефицитных по 15-OH-PGDH мышей вкупе с результатами фармакологических исследований, подкрепляют верность альтернативных механизмов протекания ремоделирования артериального протока [301–303]. Сигналы, передаваемые через рецепторы к простагландину E_4, играют двоякую роль в поддержании проходимости и ремоделировании артериального протока, а именно: расширение сосуда и формирование утолщения субэндотелиального слоя (intimal cushion formation, ICF). Во внутриутробном периоде проходимость протока поддерживается за счет расслабляющего гладкую мускулатуру влияния простагландина E_2, действующего через рецепторы EP4. Когда уровень PGE_2 снижается в результате быстрого метаболизма под действием индуцируемого в конце беременности фермента 15-OH-PGDH, вазодилатация прекращается, а нарастающее напряжение кислорода в крови запускает быстрое функциональное закрытие артериального протока. Внутрисосудистая подушка перекрывает просвет протока, в результате чего кровоток по нему прекращается. Подушка внутри артериального протока возникает в результате усиления миграции гладкомышечных клеток и их пролиферации, а также в результате усиленной продукции гиалуроновой кислоты под слоем эндотелия, вкупе с нарушением организации эластина. Простагландин E_2 через сигнальные пути рецептора EP4 контролирует активность гена *HAS-2*, который регулирует синтез гиалуроновой кислоты и образование внутрисосудистой подушки [303].

Meduniver

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Эйкозаноиды и преэклампсия

Возможное участие простагландинов в патогенезе преэклампсии и потенциальная терапевтическая эффективность приема низких доз аспирина в ее профилактике привлекли пристальное внимание специалистов. Преэклампсия развивается у 10% беременных и считается одним из наиболее опасных факторов риска для матери и плода (см. главу 27).

Хотя точная причина заболевания неизвестна, было постулировано, что одним из возможных этиологических факторов может являться нерегулируемая продукция простагландина I_2 и тромбоксана A_2 [304]. Снижение содержания метаболитов простагландина I_2 в моче является предиктором развития преэклампсии [305], а повышение экскреции метаболитов тромбоксана A_2 происходит у больных с тяжелой преэклампсией [306, 307].

Описанные изменения могут предрасполагать к вазоконстрикции мелких артерий, к активации тромбоцитов и маточно-плацентарной недостаточности — клиническим феноменам, которые сочетаются с артериальной гипертонией беременных и преэклампсией. На мышах с усилением активности тромбоксана A_2 и на трансгенных мышах с чрезмерной экспрессией тромбоксановых рецепторов в сосудистых стенках было показано, что это приводит к замедлению внутриматочного роста плода, а состояние улучшается на фоне введения ингибитора синтеза тромбоксана A_2 индометацина [308].

Были проведены многочисленные клинические испытания, призванные оценить пользу от применения низких доз аспирина для профилактики преэклампсии. В некоторых рандомизированных исследованиях была подтверждена эффективность приема низких доз аспирина у женщин с высоким риском, но в других исследованиях не был подтвержден благотворный эффект от приема низких доз аспирина, как и не было подтверждено улучшение исходов для беременных женщин с высоким риском развития преэклампсии [309–311]. Основываясь на разностороннем анализе результатов клинических испытаний, Американский комитет по профилактической медицине (US Preventive Task Force) рекомендовал женщинам с высоким риском развития преэклампсии ежедневный прием низких доз аспирина [312, 313].

Эйкозаноиды в репродукции мужчин

Как уже было сказано выше, эйкозаноиды играют весьма важную роль в многочисленных этапах работы женской репродуктивной системы; однако роль эйкозаноидов в работе мужской репродуктивной системы пока не выяснена. Представляется, однако, что в этом случае роль эйкозаноидов не слишком велика, что подтверждается в опытах с генно-модифицированными, дефектными по эйкозаноидам, мышами. Никаких патологических в отношении репродукции фенотипов не было выявлено у самцов с дефицитом COX или рецепторов к простаноидам [205, 206].

С другой стороны, в ряде исследований были описаны зависимая от андрогенов регуляция и отчетливое тканевое распределение ферментов COX-1 и COX-2, а также простагландинсинтезирующих ферментов в мужском репродуктивном тракте грызунов и людей [314–317]. Были обнаружены специфические функции образованных под действием COX-2 простагландинов D_2 и E_2, которые опосредуют продукцию цитокинов в клетках Лейдига, а также регулируют апоптоз в придатках яичек самцов крыс [318, 319]. Несмотря на свою неполноту, эти данные позволяют предположить, что в мужских репродуктивных органах могут синтезироваться и упорядоченно работать простагландины, хотя их физиологическая роль в этих тканях остается неопределенной.

В будущем лучшее понимание работы эйкозаноидной сети в мужской репродуктивной системе приведет к созданию новых, основанных на роли простагландинов, методов лечения или позволит лучше понять механизмы, лежащие в основе современных методов. Например, в дистальном конце семявыносящего протока самцов крысы была обнаружена повышенная экспрессия COX-2 [314]. Поскольку дистальный отрезок семявыносящего протока охватывает большое подслизистое венозное сплетение, сообщающееся с пещеристыми телами полового члена, то простагландины этой локализации могут играть роль в возникновении эрекции [314]. В этом контексте стоит вспомнить, что внутрипещеристая инъекция простагландина E_1 использовалась в клинической практике для лечения эректильной дисфункции у мужчин [320, 321]. Несмотря на то что впервые простагландины были выделены из семенных пузырьков, их роль в этом анатомическом образовании долгое время оставалась полной загадкой. Недавно получены данные о том, что яичниковые простагландины могут служить направляющими факторами для сперматозоидов, действующими через факторы транскрипции инсулина и FOXO, и, вероятно, образующиеся в мужских придатках простагландины играют в этом роль синергистов [322].

Другие липидные медиаторы: лизофосфатидная кислота и сфингозин-1-фосфат

Помимо эйкозаноидов, в осуществлении репродуктивных функций, как считается, участвуют и другие липидные медиаторы, такие как лизофосфатидная кислота (LPA) и сфингозин-1-фосфат (S1P) [323, 324].

LPA является липидной сигнальной молекулой и интермедиатом в пути биосинтеза *de novo* фосфолипидов, содержащих углеродный скелет глицерина, фосфатную группу и длинноцепочечную жирную кислоту (обычно олеиновую или пальмитиновую); кислота присоединена, как правило, ацильной связью (см. рис. 4.17) [325]. Образование LPA представляет собой сложный процесс, происходящий по меньшей мере двумя путями: образованием из фосфолипидов или из фосфатидной кислоты. В процессе биосинтеза требуется участие нескольких фосфолипаз, в том числе фосфолипазы A_1 (PLA_1)/PLA_2 плюс лизофосфолипазы D (lysoPLD) и фосфолипазы D (PLD). В этом процессе могут также принимать участие дополнительные

World peace!

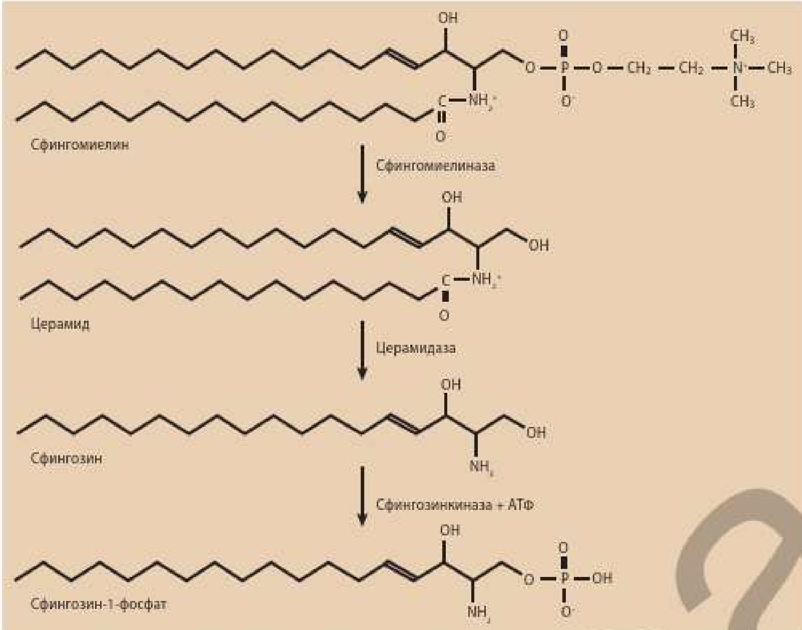


РИС. 4.22. Структура и биосинтез сфингозин-1-фосфата (типичного липидного медиатора) из сфингомиелина. Сфингомиелиназа удаляет из молекулы головную группу фосфорилхолина с образованием церамида. Церамидаза расщепляет амидную связь, удаляя одну алифатическую цепь с образованием сфингозина. В присутствии аденозинтрифосфата (АТФ) сфингозинкиназа фосфорилирует сфингозин с образованием S1P

внеклеточные фосфолипазы, такие как секреторная фосфолипаза A_2 (sPLA$_2$-IIA), ассоциированная с мембраной PA-селективная фосфолипаза A_1 (mPA-PLA$_1$) и лецитин-холестериновая ацилтрансфераза (LCAT) [326]. Сигналы лизофосфатидной кислоты опосредуются в первую очередь шестью представителями семейства сопряженных с G-белком рецепторов, которые в настоящее время обозначаются LPA$_1$, LPA$_2$, LPA$_3$, LPA$_4$, LPA$_5$ и LPA$_6$ [327].

Липидный медиатор S1P является биологически активным сфинголипидом, образующимся из распространенного в тканях фосфолипидного соединения сфингомиелина. Под действием ферментов сфингомиелиназ образуется церамид, который церамидазами расщепляется до сфингозина, после чего происходит его фосфорилирование под действием сфингозинкиназ до сфингозин-1-фосфата (*рис. 4.22*) [328]. S1P передает внеклеточные сигналы через трансмембранные рецепторы, но может воздействовать и на внутриклеточные мишени [329, 330]. Существуют пять S1P-рецепторов, также принадлежащих к семейству GPCR, которые называют S1P$_1$, S1P$_2$, S1P$_3$, S1P$_4$ и S1P$_5$ [331]. Стимуляция этих рецепторов сфингозин-1-фосфатом вызывает множество регуляторных эффектов, включая подавление активности цАМФ и активацию митоген-активируемых протеинкиназ, фосфолипазы С и фосфоинозитид-киназы, что приводит к стимуляции множества внутриклеточных процессов.

Роль LPA и S1P в репродуктивной функции

LPA и S1P являются двумя лизофосфолипидами, которые играют важную роль в репродукции, действуя через свои специфические, сопряженные с G-белком рецепторы [332]. У подопытных мышей разрушали большинство генов, кодирующих рецепторы к лизофосфатидной кислоте; некоторые из этих модификаций оказывали воздействие на репродуктивную функцию. LPA$_3$ (также известная под названием *Edg7*) определяет женский репродуктивный фенотип [333, 334]. Матричная РНК, кодирующая LPA$_3$, была обнаружена в яйцеводе, плаценте и матке, но не в яичниках и яйцеклетках, при максимальной экспрессии на 3,5-е сутки развития мышиного эмбриона. Экспрессия LPA$_3$ повышается под действием прогестерона и уменьшается под влиянием эстрогена [333, 334]. Самки мышей, дефицитные по LPA$_3$, производят мелкое потомство при перенашивании беременности в среднем на 1,5 дня (нормальный срок беременности у мышей 19,5 суток) [333]. У этих мышей не наблюдали очевидных нарушений овуляции, транспорта яйцеклетки или развития бластоциста. Дефекты, однако, касались задержки имплантации, нарушения расположения эмбрионов в матке, что приводило к задержке их развития и смерти, а также к уменьшению численности помета. Описанные фенотипы были результатом сигналов материнской, а не эмбриональной LPA$_3$ [333]. Поразительно, но сходный фенотип наблюдали у самок мышей с дефицитом по cPLA$_2$ и грызунов, получавших индометацин [335–337]. Примечательно, что в матках дефицитных по LPA$_3$ мышей были снижены экспрессия COX-2 и уровень простагландинов E_2 и I_2, что позволяет связать сигналы LPA$_3$ с биосинтезом простагландинов и контролем фертильности [333]. В целом это исследование поднимает ряд вопросов относительно того, что лечебные манипуляции с сигнальными путями LPA$_3$, возможно, помогут справиться с низкой частотой имплантации, являющейся частой причиной бесплодия при использовании вспомогательных репродуктивных технологий.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

LPA_1, LPA_2 и LPA_3 по-разному экспрессируются в мужских половых железах, причем последние два соединения обнаруживаются в базальных отделах семенных канальцев преимущественно в незрелых зародышевых клетках (сперматогониях и сперматоцитах), а LPA_1, демонстрируя стадийность процесса, экспрессируется преимущественно в зрелых клетках [338]. У самцов с тройным дефицитом наблюдают нарушение полового поведения и гетерогенные нарушения сперматогенеза, приводящие к стерильности [338]. Механизмы этих изменений во многом остаются неясными.

Что касается «новых» LPA_4, LPA_5 и LPA_6, то нет никаких данных об их участии в репродуктивной функции. LPA_4 была обнаружена в яичниках, матке и плаценте, но только одна из трех исследовательских групп сообщила об уменьшении численности помета у самок, дефицитных по LPA_4, но это можно объяснить и нарушением других репродуктивных механизмов [339].

Данные о роли S1P в репродуктивных функциях были получены из разных источников. На основании изучения экспрессии пяти подтипов рецепторов, связывающих S1P, известно, что только три из них ($S1P_1$, $S1P_2$ и $S1P_3$) широко распространены у мышей; они экспрессируются в тканях гонад и матке в ходе децидуализации [331, 340]. $S1P_1$ и $S1P_2$ локализуются совместно с COX-2 в местах контакта матери с плодом во время беременности, что позволяет предполагать связь между сфинголипидной и простагландиновой сигнализацией и указывает на то, что S1P координирует ангиогенез в мезометрии во время имплантации [340].

Дефицитные по $S1P_1$ мыши погибают на стадии эмбрионов в результате нарушений ангиогенеза, поэтому невозможно расшифровать роль этого сигнального пути в репродуктивной функции [331]. Мыши, лишенные $S1P_2$ или $S1P_3$, не демонстрируют явных фенотипических нарушений репродуктивной функции, если не считать небольшого уменьшения размеров потомства [327, 331]. Однако при отсутствии обоих подтипов особь становится стерильной [327]. Для установления специфической роли каждого подтипа рецептора S1P в репродуктивной функции требуются дополнительные исследования.

Твердо установлена и общепризнана, однако, роль S1P в фертильности самок [341]. Запрограммированная клеточная смерть (апоптоз) является известным признаком в линиях женских зародышевых клеток млекопитающих. Церамид, образующийся в результате расщепления сфингомиелина сфингомиелиназой в клеточной мембране или образовавшийся *de novo* под действием церамидсинтазы, переносится из яйценосного бугорка в рядом расположенный ооцит для индукции апоптоза в зародышевых клетках [342]. Этому противодействует S1P, метаболит церамида, образующийся по ходу того же сигнального пути, а также дефицит кислой сфингомиелиназы. Лечение бесплодия при раннем наступлении менопаузы введением S1P и при раке представляется многообещающим, но этот вопрос требует дальнейшего изучения [341].

Сфинголипиды играют роль также и в апоптозе в линиях мужских зародышевых клеток [343, 344]. Церамид индуцирует ранний апоптоз в мужских зародышевых клетках, который частично подавляется S1P. Однако, несмотря на то что поддержание нормального уровня сфингомиелина в яичках и обеспечение нормальной подвижности сперматозоидов зависит от активности кислой сфингомиелиназы, продукция церамида в яичках и способность зародышевых клеток к апоптозу не требует участия кислой сфингомиелиназы.

Основная библиография

Auchus ML, Auchus RJ: Human steroid biosynthesis for the oncologist. *J Investig Med* 60 (2): 495–503, 2012.

Baird DT, Horton R, Longcope C, et al: Steroid dynamics under steady-state conditions. *Recent Prog Horm Res 25*: 611, 1969.

Funk CD: Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 294: 1871–1875, 2001.

Guo L, Ou X, Li H, et al: Roles of sphingosine-1-phosphate in reproduction. *Reprod Sci* 21 (5): 550–554, 2014.

Hammond GL: Diverse roles for sex hormone-binding globulin in reproduction. *Biol Reprod* 85 (3): 431–441, 2011.

Henry HL: Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25 (4): 531–541, 2011.

King SR, Lavoie HA: Gonadal transactivation of STARD1, CYP11A1 and HSD3B. *Front Biosci* 1 (17): 824–846, 2012.

Mashima R, Okuyama T: The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives. *Redox Biol* 6: 297–310, 2015.

Miller WL: Disorders in the initial steps of steroid hormone synthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 165: 18–37, 2017.

Miller WL, Auchus RJ: The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 32 (1): 81–151, 2011.

Parsa AA, New MI: Steroid 21-hydroxylase defi ciency congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 165: 2–11, 2017.

Penning TM: Human hydroxysteroid dehydrogenases and pre-receptor regulation: insights into inhibitor design and evaluation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 125 (1–2): 46–56, 2011.

Sugimoto Y, Inazumi T, Tsuchiya S: Roles of prostaglandin receptors in female reproduction. *J Biochem* 157 (2): 73–80, 2015.

Ye X: Lysophospholipid signaling in the function and pathology of the reproductive system. *Hum Reprod Update* 14 (5): 519–536, 2008.

Ye J, DeBose-Boyd RA: Regulation of cholesterol and fatty acid synthesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3 (7): 2011: pii: a004754. doi:10.1101/cshperspect.a004754.

Полная библиография

См. полный список литературы на сайте **Expert-Consult.com**

World Practice!

ГЛАВА 5

Действие стероидных гормонов

Шеннон Уирледж
Джон А. Сидловски

Рецепторы стероидных гормонов действуют как лигандзависимые факторы транскрипции или репрессоры

- Стероидные гормоны являются метаболитами холестерина, которые с высокой специфичностью связываются с внутриклеточными рецепторами.
- Стероидные гормоны осуществляют свои функции, проникая через клеточные мембраны, связываясь с рецепторами и индуцируя в них конформационные изменения, вступая в ассоциацию с ДНК и изменяя экспрессию генов.
- Точная регуляция генной транскрипции является важной для развития, осуществления физиологических функций и поддержания гомеостаза.

Стероиды — это мелкие липофильные гормоны, синтезирующиеся из общей молекулы-предшественницы, холестерина, в ходе сложного биосинтетического процесса в тканях и железах, находящихся в разных областях организма (см. главу 4). В человеческом организме главным и жизненно важным стероидогенным органом является надпочечная железа (надпочечник) [1]. В коре надпочечников продуцируются *минералокортикоиды* и *глюкокортикоиды*, в то время как половые стероиды (*эстрогены, прогестины* и *андрогены*) продуцируются главным образом в гонадах. Несмотря на свое общее молекулярное происхождение и большое структурное сходство, минералокортикоиды, глюкокортикоиды, эстрогены, прогестины и андрогены принадлежат к гормонам разных классов и взаимодействуют каждый со своими специфическими рецепторами с весьма высокой аффинностью, за счет чего и осуществляется физиологическое действие. Таким образом, разные классы стероидных гормонов действуют на минералокортикоидные рецепторы (МР), глюкокортикоидные рецепторы (ГР), эстрогенные рецепторы (ЕР), прогестиновые рецепторы (ПР) и андрогенные рецепторы (АР). Эти гормоны контролируют разнообразные физиологические и клеточные процессы и влияют практически на все аспекты физиологии эукариотических организмов — от половой дифференцировки, роста и репродукции до иммунитета, метаболизма и поведения [2]. Следовательно, критически важно отчетливое и полное понимание основных механизмов действия стероидных гормонов в норме и при патологии. Более того, необходимо также знать уникальные механизмы, которые определяют гормон-специфические эффекты и функции, осуществляющиеся в специфической для каждого типа клеток форме.

В этой главе представлен обзор того, что известно о механизмах действия стероидных гормонов. Классический способ действия стероидов заключается в диффузии их в клетку, где они взаимодействуют со своими специфическими рецепторами, и за счет этого взаимодействия стимулируют или подавляют транскрипцию генов-мишеней (*рис. 5.1*) [3]. Гормонзависимые изменения конформации рецептора направляют активацию или репрессию генов за счет изменения взаимодействия с молекулярными шаперонами, которые удерживают рецептор в независимом от лиганда состоянии, индуцируют посттрансляционную модификацию рецептора, изменяющую его активность, вызывающую образование димеров, стимулируют взаимодействие со специфическими последовательностями ДНК (*реагирующими на гормон элементами*) и облегчают захват коактиваторных или корепрессорных белков, которые изменяют структуру хроматина и оказывают непосредственное влияние на механизмы базальной транскрипции [4]. Исследования механики этих процессов, основанной на классических моделях, позволили выявить сложную регуляторную сеть взаимодействующих факторов, определяющих состояние хроматина [5, 6].

Для того чтобы понять пластичность действия стероидных гормонов и оценить специфичность сигнальных путей разных классов стероидов, важно в первую очередь понять эволюцию рецепторов от общего предкового белка. Развиваясь каждый с уникальной особенностью, стероидные рецепторы приобрели уникальные физиологические функции; процессы, управляемые каждым стероидным рецептором, обсуждаются дальше в этой главе. Освещены также общие факторы, которые

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

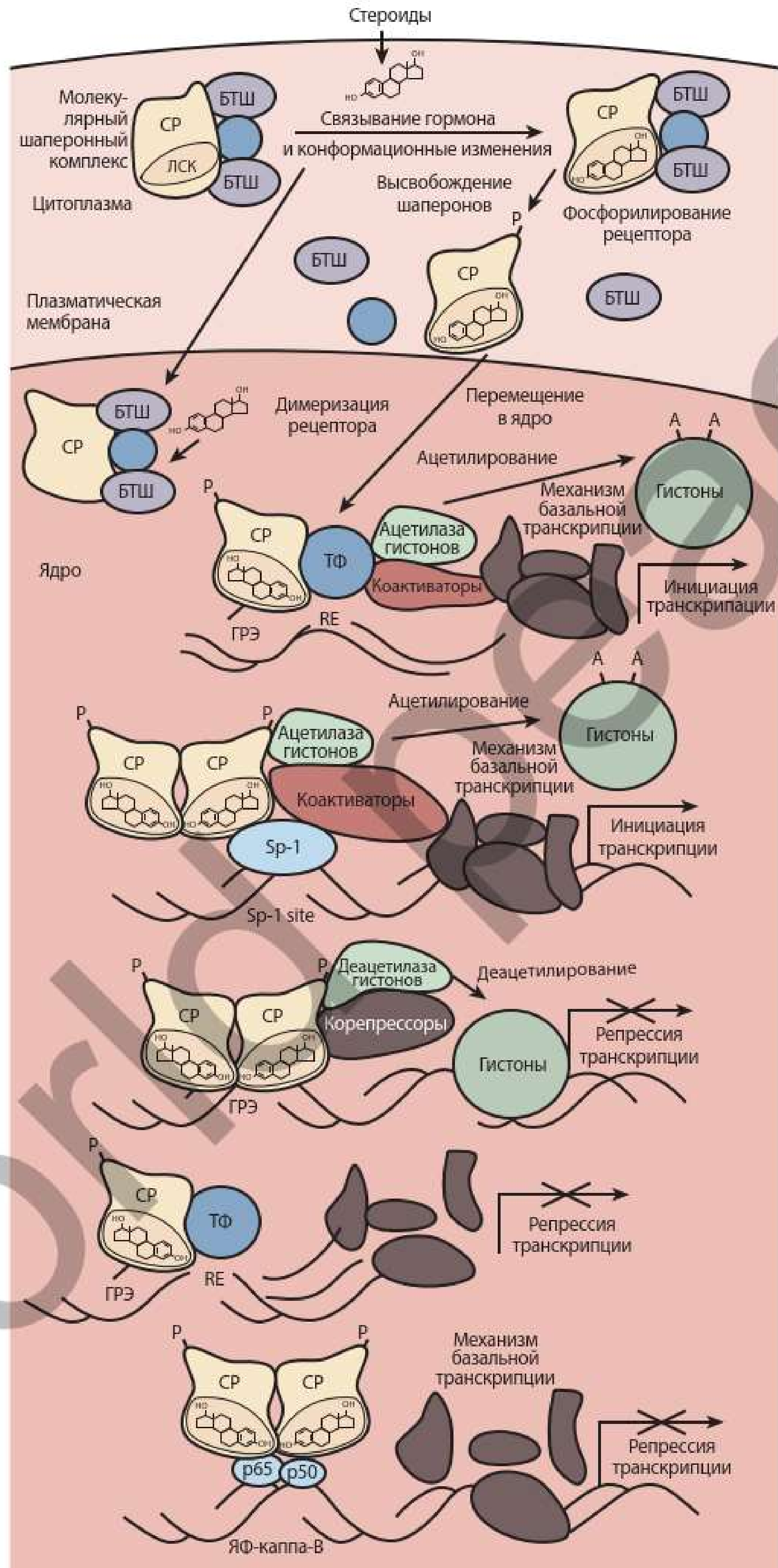


РИС. 5.1. Общий механизм действия цитоплазматических стероидных рецепторов (описание в тексте). Двумя субъединицами ядерного фактора каппа-B являются p50 и p65. A — ацетильная группа; БТШ — белок теплового шока; ГРЭ — гормон-реагирующий элемент; ЛСК — лиганд-связывающий карман; ЯФ — ядерный фактор; P — фосфатная группа; СР — стероидный рецептор

World-Ace!

влияют на действие стероидных гормонов. И наконец, в главе анализируются исследования, в которых были описаны альтернативные механизмы действия стероидных гормонов и их рецепторов, в том числе и взаимодействия с другими факторами транскрипции и негеномными эффектами, опосредуемыми сигнальными путями вторых мессенджеров.

Эволюция структуры и функции рецепторов стероидных гормонов

- Рецепторы стероидных гормонов принадлежат к обширному семейству факторов транскрипции, называемому ядерными рецепторами.
- Структура стероидных рецепторов является модульной, так как включает в себя отчетливо различающиеся домены. Стероидные рецепторы содержат в высшей степени консервативный ДНК-связывающий домен, умеренно консервативный лиганд-связывающий домен и наименее консервативные N-концевые и C-концевые домены.
- Филогенетический анализ позволил определить, что стероидные рецепторы сгруппированы в отдельный кластер, отличающийся от других лигандзависимых факторов транскрипции. Степень родства рецепторов стероидных гормонов обусловлена дупликацией и дивергенцией генов.

Стероидные рецепторы относятся к обширному семейству структурно и эволюционно родственных белков, называемых *ядерными рецепторами*, которые кодируются 48 генами человеческого генома [7–9]. За счет альтернативного сплайсинга и альтернативной инициации трансляции можно предсказать, что эти 48 генов могут создать намного больше рецепторов в человеческом протеоме [9]. Все ядерные рецепторы, включая стероидные, имеют модульную структуру и состоят из отчетливо различающихся доменов (*рис. 5.2*). В целом эти рецепторы содержат вариабельную N-концевую область (A/B), в высшей степени консервативную ДНК-связывающую область (C), вариабельную шарнирную область (D) и умеренно консервативный домен, связывающий гормон или лиганд (E) [10, 11]. Некоторые рецепторы также содержат C-концевой F-домен. Показана первичная структура каждого человеческого стероидного рецептора, связанного с его физиологическим лигандом. Специфические аминокислотные остатки внутри ДНК-связывающего (C) и лиганд-связывающего (E) доменов играют важную роль в димеризации рецепторов, которая критически важна, потому что большинство ядерных рецепторов становятся активными факторами транскрипции только в виде гомо- или гетеродимеров. Наконец, ядерные рецепторы имеют одну или две области, называемые функциями активации 1 и 2 (AF1 и AF2), которые необходимы для трансактивации экспрессии гена. Активность AF1, как правило, является лиганднезависимой, а сама функция расположена в области A/B, а AF2 располагается в лиганд-связывающем домене и регулируется связыванием рецептора с гормоном.

Некоторые ядерные рецепторы имеют определенные природные лиганды — например, стероидные гормоны, тиреоидные гормоны, ретиноиды или витамин D, но лиганды некоторых ядерных рецепторов пока не выявлены. Поэтому такие рецепторы называют орфанными. Тот факт, что в качестве лигандов ядерных рецепторов выступают различные соединения, а у некоторых рецепторов лиганды отсутствуют, привел к созданию гипотезы о том, что предковые ядерные рецепторы были конститутивными факторами транскрипции, у которых независимо развилась способность связывать лиганды [12, 13]. Однако была выдвинута и вторая гипотеза, согласно которой предковые рецепторы являлись изначально лигандзависимыми факторами транскрипции, которые приобрели специфичность в отношении различных лигандов за счет дупликации генов, мутаций и функциональной дивергенции. Есть несколько линий доказательств в пользу последней гипотезы, касающихся эволюции связывания лигандов представителями семейства стероидных гормонов. Во-первых, первичная, вторичная и третичная структуры лиганд-связывающих доменов различных стероидных рецепторов весьма схожи друг с другом [14–17]. Во-вторых, детальный анализ последовательностей, структуры и функции показал, что, в соответствии со второй гипотезой, предковый стероидный рецептор связывал эстрогены, а специфичность в отношении других стероидов развилась вследствие последовательных и параллельных дупликаций предкового гена, мутаций нуклеотидов, кодирующих специфические аминокислоты, а также функционального расхождения паралогичных генов [18–20]. И наконец, рецепторы к стероидным гормонам являются ядерными рецепторами, встречающимися только у хордовых животных, а это указывает на то, что они возникли только после того, как появились первые хордовые.

Дупликация генов предковых рецепторов к стероидным гормонам

Филогенетический анализ первичных аминокислотных последовательностей 73 стероидных рецепторов челюстноротых позвоночных (например, высших рыб, рептилий, птиц, млекопитающих) и бесчелюстных рыб (морской миноги) указывает на то, что до расхождения этих линий произошли две последовательные дупликации гена предкового стероидного рецептора, т.е. около 450 млн лет назад [20]. Наиболее правдоподобные реконструкции предковой аминокислотной последовательности показывают, что первый стероидный рецептор был, вероятно, молекулой, сходной с эстрогеновым рецептором (*рис. 5.3*). После того как произошла дупликация этого гена, одна копия, ограниченная требованиями естественного отбора, сохранила функцию «эстрогенового рецептора», в то время как другая копия приобрела специфичность к лигандам, имеющим 3-кетостероиды. Дупликация этого последнего гена привела к возникновению кортикоидного рецептороподобного белка и рецептора к 3-кетогонадным стероидам (андрогенам, прогестинам или и тем и другим). В то время как эти три стероидных

Mobile page!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

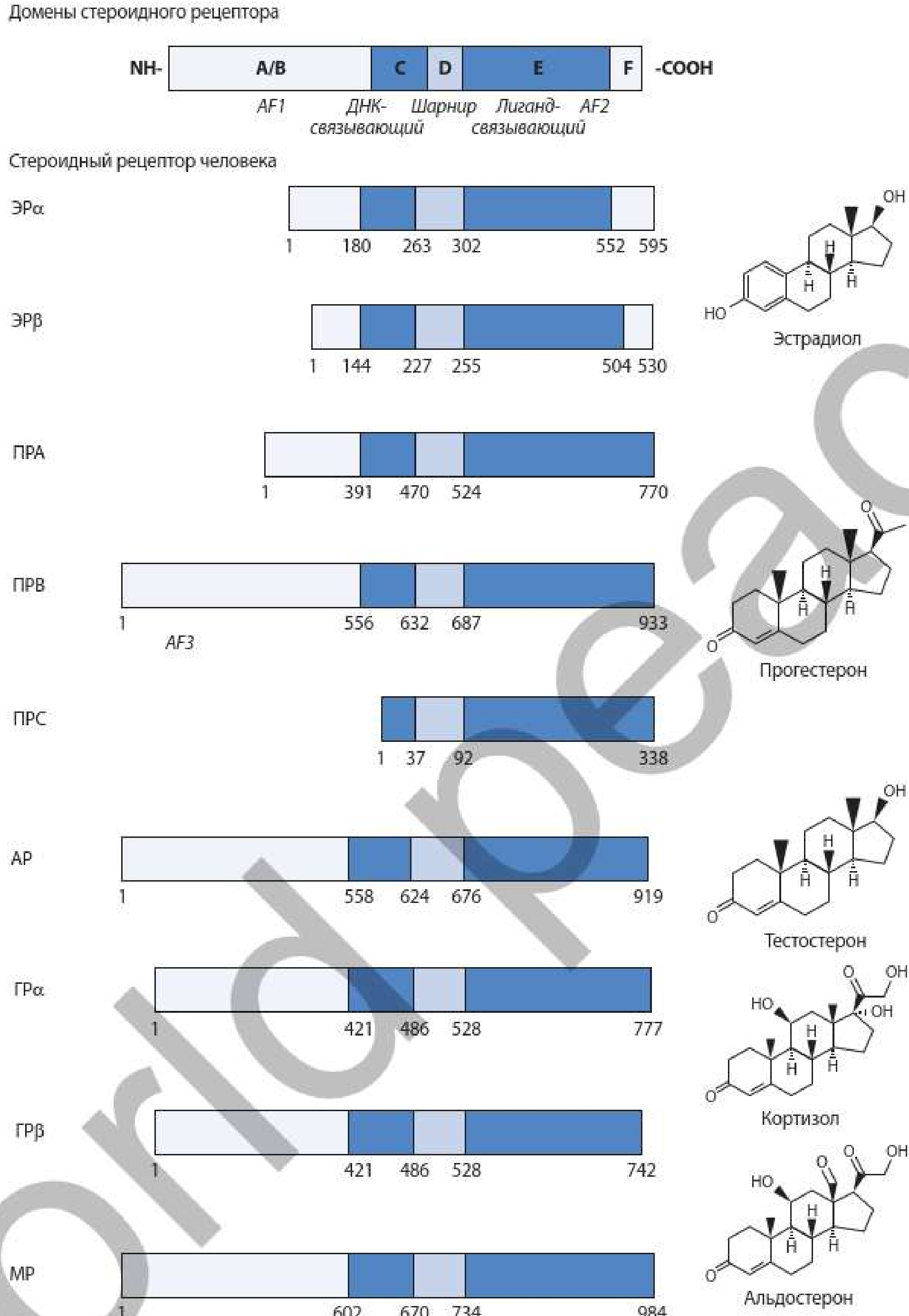


РИС. 5.2. Схематическое изображение первичной структуры генерического стероидного рецептора и его функциональных доменов. Область A/B содержит функцию трансактивации 1 домена (AF1). Область C содержит ДНК-связывающий домен. Область D является шарнирной. Область E содержит лиганд-связывающий домен. Область F содержит функцию трансактивации 2 (AF2). Первичная структура стероидных рецепторов человека, их изоформы и физиологические лиганды: АР — андрогенный рецептор; ЭР — эстрогенный рецептор; ГР — глюкокортикоидный рецептор; МР — минералокортикоидный рецептор; ПРА — прогестероновый рецептор, изоформа А; ПРВ — прогестероновый рецептор, изоформа В

рецептора (т.е. ЭР, кортикоидный и 3-кетогонадный рецепторы) присутствуют у морской миноги, у костистых рыб и четвероногих животных присутствуют шесть рецепторов, что позволяет говорить о дупликации соответствующих генов в геноме последнего общего предка челюстноротых позвоночных (см. синие секции на рис. 5.3).

Эта последняя дупликация привела к эволюции истинных андрогенных и прогестероновых рецепторов из предкового 3-кетогонадного стероидного рецептора, глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов из предкового кортикоидного рецептора и эстроген-α- и эстроген-β-рецепторов из предкового эстрогенового рецептора. Число паралогов в других

World peace!

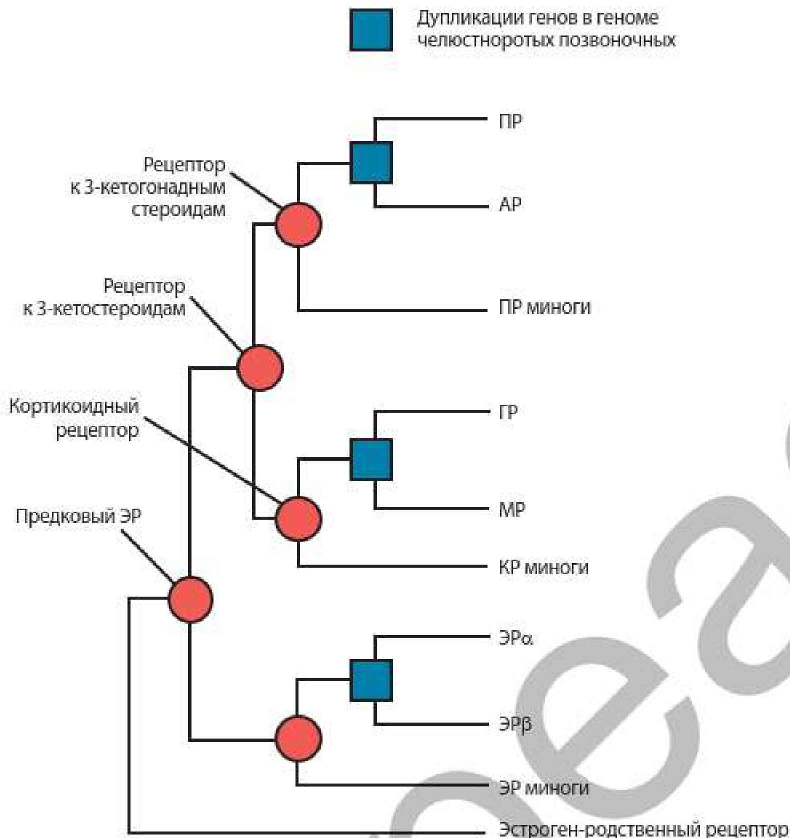


РИС. 5.3. Филогенез семейства генов стероидных рецепторов. АР — андрогенный рецептор; КР — кортикоидный рецептор; ЭР — эстрогенный рецептор; ГР — глюкокортикоидный рецептор; МР — минералокортикоидный рецептор; ПР — прогестиновый рецептор

генных семействах, например гомеобоксных генов (*Hox*), поддерживает гипотезу о том, что многие гены подверглись параллельной дупликации в геномах предков челюстноротых позвоночных.

Структурная и функциональная дивергенция рецепторов стероидных гормонов

Эксперименты, в которых осуществляли делецию обширных областей генов различных стероидных рецепторов, отчетливо показали, что домен C отвечает за связывание ДНК, а домен E отвечает за связывание лиганда. Далее обмен целыми лиганд-связывающими доменами между различными рецепторами показал, что именно эта область определяет специфичность по отношению к тому или иному классу стероидных гормонов. Тем не менее модели кристаллических структур различных рецепторов к стероидным гормонам показывают, что все лиганд-связывающие домены свертываются в гомологичную трехслойную структуру с небольшим лиганд-связывающим карманом в центре. Этот карман состоит из приблизительно 30 аминокислот, которые находятся в непосредственной близости или вступают в прямой контакт с гормонами, связываемыми соответствующими рецепторами. В соответствии со структурными исследованиями, эксперименты, в которых осуществляли сайт-направленный мутагенез, указывают на то, что специфические, но малые изменения в аминокислотном составе в области внутри лиганд-связывающего кармана могут привести к поистине драматическим изменениям гормон-связывающей специфичности стероидного рецептора. Например, человеческие прогестероновые, глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы содержат один консервативный цистеиновый остаток, который очень важен для взаимодействия с С20-кетогруппой, присутствующей в молекулах прогестинов, глюкокортикоидов и минералокортикоидов [20, 21]. Мутация, приводящая к замене треонина на цистеин в андрогенном рецепторе, снижает его аффинность в отношении андрогенов и позволяет этому рецептору активировать экспрессию генов под действием прогестерона и кортикоидов [22]. На основании структурно-функциональных исследований такого рода и на основании филогенетического анализа Thornton [20] предложил серию относительно малых изменений аминокислотного состава, которые могли привести к обширным изменениям гормональной специфичности в ходе эволюции стероидных рецепторов.

Подобные исследования ДНК-связывающего домена помогли выявить молекулярную основу взаимодействия между стероидными рецепторами и определенными нуклеотидными последовательностями ДНК [23, 24]. ДНК-связывающий домен ядерных рецепторов содержит два цинковых пальца. Первый палец взаимодействует с главной бороздкой ДНК, в то

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

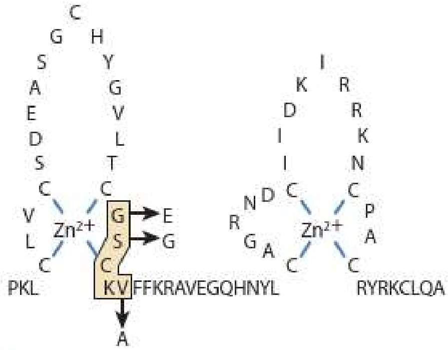


РИС. 5.4. Аминокислотная последовательность ДНК-связывающего домена рецептора к глюкокортикоидам человека; показаны два цинковых пальца и Р-бокс, который обведен *сплошной линией* и выделен цветом. Три мутантных остатка, которые изменяют специфичность связывания глюкокортикоидного рецептора и находятся в глюкокортикоид-реагирующем элементе и в эстроген-реагирующем элементе, указаны *стрелками*

время как второй участвует в димеризации рецептора. Мутация трех аминокислотных остатков внутри мотива из пяти остатков, называемого «проксимальным боксом» (P box), расположенного в первом цинковом пальце глюкокортикоидного рецептора, с их заменой на соответствующие остатки эстрогенового рецептора, изменяет специфичность связывания, и рецептор связывается не с *глюкокортикоидным реактивным элементом ДНК*, а с *эстрогеновым реактивным элементом ДНК*, и наоборот (*рис. 5.4*).

Несмотря на то что ДНК-связывающий домен ядерных рецепторов является в высшей степени консервативной структурой, эти остатки отличаются значительной вариабельностью среди разных рецепторов, что можно отчасти отнести на счет регуляции рецепторной специфичности различных наборов генов. Эти примеры наглядно показывают, что сайт-направленный мутагенез и детальное сравнение аминокислотных последовательностей различных рецепторов в контексте третичной структуры ДНК- и лиганд-связывающих доменов могут привести к выдвижению проверяемых гипотез об эволюции сигнальных путей и регуляции генной экспрессии под действием стероидов разных классов [25].

Функция рецепторов к стероидным гормонам

- Рецепторы к стероидным гормонам выполняют отчетливо описанные функции в репродуктивном тракте, а также регулируют множество других физиологических процессов.
- Трансгенные животные модели и спонтанные мутации у людей позволили понять клеточно-специфичную активность стероидных гормонов.
- Эстрогенные, прогестероновые и андрогенные рецепторы незаменимы для репродуктивных функций, но при этом участвуют и в регуляции других аспектов физиологии организма.
- Сигнальные пути глюкокортикоидных рецепторов важны для жизни после рождения, так как поддерживают общий физиологический гомеостаз и интегрируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось с репродуктивной функцией.
- Минералокортикоидные рецепторы необходимы для поддержания электролитного баланса и транспорта жидкостей; недостаточность или дефицит минералокортикоидов может привести к смерти.

В ходе эволюции стероидные рецепторы приобрели отчетливые физиологические роли. Трансгенные животные модели и сообщения о генных мутациях или делециях, касающихся стероидных рецепторов у людей, позволили пролить свет на эти уникальные функции. ЭРα, ЭРβ, ПР и АР играют важнейшую роль в половой дифференцировке и репродукции. Несмотря на то что андрогены, эстрогены и прогестины являются типичными половыми гормонами, их роль не ограничивается половыми функциями, и они имеют важное значение в отправлении физиологических функций у представителей обоих полов. Напротив, глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы управляют общебиологическими функциями, в том числе отвечают за развитие, иммунитет, когнитивные функции, поведение, состояние сердечно-сосудистой системы, электролитный баланс и метаболический гомеостаз [26, 27]. Помимо поддержания физиологического гомеостаза, глюкокортикоиды в концентрациях, индуцированных стрессом, и на базальном уровне регулируют фертильность; роль минералокортикоидов в репродукции отчетливо не определена.

Эстрогенный рецептор

Раньше считали, что биологические эффекты эстрогенов реализуются единственным рецептором ЭРα, но в конце XX в. был клонирован еще один рецептор (ЭРβ) [28]. Эстрогенные рецепторы (ЭР) являются продуктами трансляции различных генов и демонстрируют разные паттерны экспрессии в разных тканях и клетках различных типов (*табл. 5.1*) [29]. Следовательно, эти два рецептора регулируют уникальные биологические функции, которые были охарактеризованы на трансгенных животных моделях. Например, как ЭРα, так и ЭРβ локализованы в яичниках млекопитающих, но фенотипы яичников у мышей, дефицитных либо по α-, либо по β-рецепторам, различаются между собой, вероятно, в связи с различиями в распределении этих рецепторов по клеткам яичников [30]. У мышей, дефицитных по ЭРα, наблюдают отсутствие овуляций и накопление кистозных и геморрагических фолликулов, в то время как дефицитные по ЭРβ мыши не страдают видимыми гистологическими нарушениями яичников, но тем не менее овуляция нарушена и у них [31].

В матке отсутствие ЭРα приводит к резкому нарушению фертильности вследствие гипоплазии матки и нарушений имплантации и децидуализации; однако утрата ЭРβ не нарушает развитие матки, ее функцию и реакцию на эстрадиол [32, 33]. Модели с клеточно-специфичными делециями позволили выявить биологические эффекты ЭРα в строме и эпителиальных клетках матки [34, 35]. Технологии таргетирования генов также привели к созданию мышиных моделей

World peace!

Табл. 5.1. Тканеспецифичное распределение экспрессии мРНК эстрогенных рецепторов α и эстрогенных рецепторов β у крыс

Ткань	Рецептор*	
	ЭРα	ЭРβ
Придаток яичка	+++	+
Предстательная железа	+	+++
Яичко	+++	+
Гипофиз	++	+
Яичник	+++	+++
Матка	+++	++
Мочевой пузырь	+	++
Легкое	0	+
Печень	+	0
Почка	++	0
Вилочковая железа	+	+
Надпочечник	++	0
Обонятельная доля	0	+
Мозжечок	0	+
Ствол головного мозга	0	+
Спинной мозг	0	+
Сердце	+	0

* Относительные уровни экспрессии указаны числом плюсов; 0 — не выявлены; + — низкая экспрессия; ++ — умеренно выраженная экспрессия; +++ — высокая экспрессия. ЭР — эстрогенный рецептор (Из: Kuiper GGJM, Carlsson B, Grandien K, et al: Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β. *Endocrinology* 138:863–870, 1997.)

Табл. 5.2. Аффинность связывания различных лигандов эстрогенных рецепторов α и эстрогенных рецепторов β по отношению к аффинности E_2

Лиганд	Относительная аффинность связывания*	
	ЭРα	ЭРβ
E_2	100	100
Диэтилстильбэстрол	468	295
Гексестрол	302	234
Диэнестрол	223	404
Эстрон	60	37
17α-эстрадиол	58	11
Моксестрол	43	5
Эстриол	14	21
4-ОН-эстрадиол	13	7
2-ОН-эстрадиол	7	11
Эстрон-3-сульфат	< 1	< 1
4-ОН-тамоксифен	178	339
ICI-164384	85	166
Нафоксидин	44	16
Кломифен	25	12
Тамоксифен	7	6
Куместрол	94	185
Генестеин	5	36
Бисфенол А	0,05	0,33
Метоксихлор	0,01	0,13

* Относительная аффинность связывания представляет собой отношение концентрации E_2 и концентрации конкурентного соединения, требуемой для 50% вытеснения специфического радиоактивного лиганда из связи. Относительная аффинность связывания для E_2 принята за 100% (Из: Kuiper GGJM, Carlsson B, Grandien K, et al: Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β. *Endocrinology* 138:863–870, 1997.)

с мутациями в функциональных доменах ЭРα, вызывающими характерную патологию матки [36].

Молочная железа также чувствительна к потере ЭРα. Мыши, дефицитные по ЭРα, страдают нарушением роста и дифференцировки протоков, которые следуют за началом эндогенной продукции эстрогенов в пубертате [37, 38]. Утрата ЭРβ не нарушает рост протоков, но, как представляется, играет роль в дифференцировке молочной железы во время беременности [39].

У самцов утрата ЭРα приводит к бесплодию в связи с нарушениями резорбции жидкости в семявыносящих протоках и придатках яичек, а также в связи с их морфологическими нарушениями [40, 41]. У дефицитных по ЭРβ самцов сохраняется фертильность и не нарушается морфология яичек.

Несмотря на тот факт, что ЭРα и ЭРβ связывают эстрадиол с одинаковой аффинностью (*табл. 5.2*) [29], в исследованиях *in vitro* и при математическом моделировании было выяснено, что относительная аффинность этих подтипов рецепторов отличается в отношении экзогенных эстрогенных соединений [42]. Разница в связывании лигандов была использована с целью различных лечебных вмешательств (разработка селективных модуляторов эстрогенных рецепторов). Однако экзогенные эстрогенные соединения способны также конкурировать с эндогенными лигандами за места связывания, что приводит к аберрантной активации или подавлению функции ЭР. Одним из первых примеров эндокринных нарушений на фоне приема синтетических эстрогенных соединений стали осложнения от приема диэтилстильбэстрола во время беременности. Пренатальная экспозиция сочеталась с частым развитием рака половых путей у потомков [43]. Впоследствии были изучены другие эндокринные нарушения, связанные с нарушением сигнальных путей ЭР, которые варьировали по тяжести и длительности [44].

Помимо их физиологической роли в регуляции функций репродуктивного тракта, эстрогены представляют собой фактор риска начала и прогрессирования рака молочной железы. Однако антагонисты ЭР могут замедлить или остановить рост опухоли за счет блокады регулируемой эстрогенами экспрессии генов. Канцерогенный эффект эстрогенов в ткани молочной железы может быть связан с индукцией фактора роста эндотелия сосудов — ФРЭС (vascular endothelial growth factor, VEGF) [45], поскольку темп роста опухоли, как правило, зависит от ангиогенеза и поддержания кровоснабжения ткани опухоли. Интересно, что ген подверженности раку молочной железы (*BRCA1*) может непосредственно взаимодействовать с ЭР и блокировать индукцию ФРЭС. Мутации, инактивирующие *BRCA1*, могут повышать риск заболевания раком молочной железы в связи с потерей способности противодействовать влиянию эстрогенов.

Мутации, приводящие к утрате ЭР, встречаются редко, но в литературе можно найти отдельные сообщения о них [46–48]. Клинические проявления у этих больных сравнимы с фенотипами мышей с соответствующими делециями. У женщин наблюдают аменорею, поликистоз яичников, истончение эндометрия и недоразвитие молочных желез. У мужчин преобладающим

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

симптомом была задержка созревания костной ткани. Соматические мутации и генетические полиморфизмы человеческого ЭР также сочетаются с различными болезненными состояниями [49, 51]. Например, при раке молочной железы было выявлено несколько мутаций ЭР [51]. При гиперплазии молочной железы были выявлены частые соматические мутации между областями D и E в ЭР; эти мутации сочетаются с повышенной чувствительностью к эстрогенам, обнаруженной в опытах *in vitro* [52]. Модели клеток рака молочной железы с частыми мутациями Y537S и D538G показывают, что некоторые мутации приводят к независимой от лиганда регуляции активности гена, росту и резистентности к действию модуляторов ЭР [53]. Полиморфизмы в ЭРα и ЭРβ сочетаются с тяжестью течения рака молочной железы [54]. Более того, полиморфизмы, обнаруженные в геномных сайтах связывания ЭР, как и было предсказано, глобально изменяют активность ЭР и вносят весомый вклад в патогенез рака молочной железы [55]. Эти мутации и полиморфизмы, вероятно, влияют на прогрессирование рака и эффективность лечения.

Прогестероновый рецептор

Подобно эстрогенам, прогестины необходимы для поддержания женской фертильности [56]. Действительно, об этом говорит и этимология слова прогестерон: «**прогес**тационный **стер**оидный горм**он**». Сигнальный путь прогестерона реализуется прогестероновым рецептором (ПР), который выступает в двух изоформах, ПР-А и ПР-В, которые являются продуктами одного и того же гена [57]. Необходимость сигнального пути прогестерона для поддержания женской фертильности была продемонстрирована на мышах, лишенных обеих изоформ ПР [58]. Лишенные ПР самки мышей были неплодовиты вследствие нарушений полового поведения, нарушений разрывов фолликулов, имплантации и функции матки. У этих самок наблюдали также недоразвитие молочных желез. В отличие от самок, дефицитные по ПР самцы обладают нормальным фенотипом, а их фертильность вполне сравнима с фертильностью самцов дикого типа.

Изоформы ПР-А и ПР-В практически одинаковы, если не считать добавления 164 аминокислотных остатков к N-концу у ПР-В; это добавление происходит вследствие использования альтернативного сайта для начала инициации трансляции. Эти 164 аминокислоты играют вспомогательную роль в качестве функции активации домена (AF3), что и определяет функциональную разницу между двумя изоформами [59]. Домен AF3 предупреждает активацию подавляющего транскрипцию домена в AF1 ПР-В, в то время как отсутствие AF3 в ПР-А позволяет функционировать ингибирующему домену, поэтому эта последняя изоформа является «транскрипционно более репрессивной». Более того, в сайтах транскрипционной активности ПР-В рекрутирует преимущественно коактиваторы, а ПР-А — корепрессоры [60]. Мыши с целенаправленной делецией либо ПР-А, либо ПР-В позволили охарактеризовать функции ПР-изоформ в разных тканях *in vivo* [61, 62]. Делеции изоформы ПР-А приводили к появлению фенокопий дефектов фертильности, характерных для мышей с полным отсутствием ПР, в то время как селективное удаление ПР-В влияло лишь на развитие молочных желез. Чрезмерная экспрессия ПР-А в матке также приводила к бесплодию вследствие нарушения прикрепления эмбриона к стенке матки, а это указывает на то, что требуется точная регуляция пространственно-временных параметров экспрессии ПР-А для наступления беременности [63]. Была также клонирована третья потенциальная ПР-изоформа, ПР-С; эта форма образуется в результате инициации трансляции на 430 аминокислотных остатков ниже стартового сайта трансляции ПР-А [64]. Несмотря на то что у ПР-С отсутствует AF1 и ДНК-связывающие домены, было показано, что ПР-С образует гетеродимер с ПР-В, чем изменяет его транскрипционную активность [65].

Одной из основных функций сигнального пути прогестерона в матке до имплантации является подавление ранних эффектов эстрадиола. Например, сигнальные системы эстрогена стимулируют эпителиальные клетки к пролиферации. Однако сигналы эстрогена стимулируют, кроме того, экспрессию ПР в матке, и эти рецепторы, активируясь, подавляют эпителиальную пролиферацию по паракринному механизму, что позволяет эмбриону беспрепятственно имплантироваться в стенку матки. Точно так же муцин-1 (MUC1), поверхностный клеточный гликопротеин, обеспечивающий защитный барьер для маточного эпителия, индуцируется к росту под влиянием эстрадиола в матке. Однако преимплантационное повышение уровней прогестерона приводит к подавлению секреции MUC1, что необходимо для адгезии, имплантации и прорастания эмбриона. ПР также важен для координации паракринной сигнализации в строме и эпителии матки на ранних сроках беременности [66]. Прогестероновые гены-мишени в эпителии опосредуют последующие сигнальные события в строме, которые играют важнейшую роль в имплантации эмбриона и в последующем поддержании беременности.

Антипролиферативные свойства прогестерона в матке изучали с целью возможного применения в лечении рака эндометрия [67]. Стандартом лечения рака эндометрия является хирургическое вмешательство. Пациентки, однако, часто стремятся сохранить фертильность, поэтому было предложено лечение прогестинами в качестве альтернативной терапии, которое проводится с переменным успехом [68]. В случаях фибром матки, доброкачественных новообразований из мышечной ткани, прогестерон стимулирует их рост, способствуя пролиферации опухолевых клеток и гипертрофии матки [69]. По этой причине в качестве лечебного средства при фибромах матки применяют селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, обладающие антагонистической активностью [70].

В соответствии с данными о том, что ПР необходимы для развития протоков молочной железы, было показано, что сигнальные пути прогестерона играют роль в патогенезе рака молочной железы [71]. Прогестерон регулирует пролиферацию железистого эпителия по аутокринному и паракринному путям. Одним

Wolfpeace!

из главных паракринных факторов, опосредующих индуцируемую прогестероном пролиферацию, является лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B (RANKL). Индукция митогенных факторов прогестероном также способствует сохранению и росту стволовых клеток молочной железы. В клиническом испытании, проведенном организацией «Инициатива во имя здоровья женщин», было показано, что комбинированная эстроген-прогестероновая терапия при менопаузе может повысить риск заболевания раком молочной железы [72]. Исследования, однако, также показали, что активация ПР при определенных типах рака молочной железы повышала выживаемость и способствовала прекращению прогрессирования опухоли. Дифференцированное действие прогестерона может объясняться различными условиями в здоровых и малигнизированных клетках или различиями в дозах и методах введения прогестерона.

Андрогенный рецептор

Андрогены, главные мужские половые стероиды, направляют дифференцировку мужского полового тракта в ходе развития и являются критически важными для репродуктивной функции во взрослом состоянии [73]. В ходе развития андроген-продуцирующие клетки гонад млекопитающих возникают из клеток-предшественниц в интерстиции и становятся клетками Лейдига у самцов и текальными клетками у женщин [74]. Андрогены, продуцируемые фетальными клетками Лейдига, направляют развитие наружных мужских гениталий, семявыносящего протока и сопутствующих структур и вольфовых протоков [75]. У мышей с целенаправленно нарушенными сигнальными путями андрогенов вольфовы протоки регрессируют и наружные гениталии развиваются по женскому типу [76, 78]. Точно так же мутации человеческих АР, вызывающие синдром нечувствительности к андрогенам, приводят к женскому фенотипу у индивидов с мужским генотипом [79]. Были также идентифицированы мутации в АР, которые приводят к частичной нечувствительности к андрогенам вследствие нарушения взаимодействия рецептора с АР-кофактором. Исследования, проведенные на мышах, дефицитных по АР, также продемонстрировали, что андрогенные сигнальные пути играют важную роль и в женской репродуктивной системе [80]. У самок мышей с полным отсутствием АР наблюдают преждевременное старение яичников вследствие атрезии фолликулов. Последующий анализ мышей с отсутствием АР позволил выявить у них патологическую лютеинизацию преовуляторных фолликулов [81]. В согласии с результатами этих опытов на животных находятся наблюдения за женщинами с мутациями генов АР; у этих больных наблюдали преждевременную яичниковую недостаточность [87].

В ходе последующего развития репродуктивного тракта андрогены, прежде всего тестостерон и 5α-дигидротестостерон, индуцируют и поддерживают сохранение вторичных мужских половых признаков, стимулируют мужское половое поведение и поддерживают сперматогенез. В яичках первичной мишенью действия андрогенов являются клетки Сертоли. Мыши-самцы с целенаправленной делецией гена АР в клетках Сертоли страдают бесплодием вследствие остановки сперматогенеза на стадии мейоза и нарушения формирования барьера из клеток Сертоли (так называемого гематотестикулярного барьера) [83, 84]. Была также выполнена целенаправленная делеция гена АР в клетках Лейдига, что привело к остановке сперматогенеза на стадии круглых сперматид, к развитию пустых и атрофированных придатков яичка и бесплодию [85]. Мыши с отсутствием АР в клетках Лейдига отличаются также повышенным уровнем гонадотропинов в крови и низким уровнем в ней тестостерона. Эти наблюдения указывают на то, что АР-сигнализация в яичках необходима для поддержания нормального сперматогенеза. В ходе нормального сперматогенеза апоптоз зародышевых клеток является постоянным признаком в яичках взрослого мужчины; этот апоптоз необходим для поддержания гомеостаза в семенных канальцах. Избыточное и слишком низкое содержание тестостерона может привести к гибели клеток яичек [86]. В культурах тестикулярной ткани в пробах с тестостероном наблюдали снижение уровня апоптоза. Механизм, посредством которого тестостерон способствует выживанию клеток, вероятно, обусловлен подавлением сигналов, вызывающих гибель клеток. Наоборот, избыток тестостерона может провоцировать клеточную смерть путем индукции мортальных сигналов, а именно: поверхностный клеточный рецептор смерти Fas и соответствующий лиганд FasL [87].

Эпителий предстательной железы также является мишенью действия андрогенов в ходе развития, а сигналы андрогенов необходимы для поддержания клеточного гомеостаза в предстательной железе взрослого человека. Кастрация приводит к инволюции предстательной железы в результате апоптоза, обратимого при условии введения экзогенных андрогенов [88]. Исследования, проведенные на мышах с делецией генов АР в клетках предстательной железы, указывают на то, что паракринные сигналы стромальных АР регулируют пролиферацию эпителиальных клеток [89]. Поддерживающее жизнь клеток действие АР в предстательной железе играет фундаментальную роль в патогенезе рака предстательной железы. Действительно, более 75 лет назад было показано, что андрогенная депривация на фоне кастрации приводит к регрессу рака предстательной железы [90]. Считается, что спровоцированный андрогенами рак простаты возникает в результате взаимодействия нескольких сигнальных путей, а именно путей, участвующих в метаболической регуляции, стимуляции клеточного цикла и передаче сигналов факторов роста [91]. Более того, сигнальные пути АР в эпителии, независимо от паракринной сигнализации АР в строме, переключают рост эпителия с доброкачественного пути на злокачественный. АР способствует прогрессированию рака предстательной железы, также стимулируя ангиогенез, индуцируя синтез фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) [92]. Таким образом, АР является главной мишенью лечебного воздействия при раке предстательной железы. Теперь ясно, что сигнальные пути АР способствуют

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

развитию рака не только в предстательной железе, но и в молочной железе, мочевом пузыре, поджелудочной железе, яичниках и эндометрии [93].

Глюкокортикоидный рецептор

Глюкокортикоиды часто называют гормонами стресса, потому что они синтезируются и секретируются в ответ на физическую боль, эмоциональную травму, ограничение поступления калорий или общую тревожность. Однако глюкокортикоиды также высвобождаются в течение суток в определенном ритме, поддерживая общую активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Исключительная важность глюкокортикоидных сигнальных путей была продемонстрирована в опытах на мышах, гомозиготных по мутации, приводящей к полному отсутствию ГР. Эти мыши оказывались нежизнеспособными вскоре после рождения вследствие дефектов развития [94]. Впоследствии на моделях с отсутствием ГР в определенных тканях и клетках была показана важность глюкокортикоидных сигнальных путей в постнатальных физиологических процессах и патогенезе различных заболеваний [95]. Отчасти разнообразие сигнальных путей ГР имеет место благодаря наличию нескольких транскрипционных и трансляционных изоформ, продуцируемых единственным геном [96]. Альтернативный сплайсинг в лиганд-связывающем домене приводит к образованию двух изоформ рецептора — ГРα и ГРβ. ГРβ функционирует в качестве доминантного отрицательного регулятора активности ГРα, но при этом проявляет собственную транскрипционную активность [97]. Используя альтернативные сайты с последовательностью AUG, исследователям удалось получить по меньшей мере восемь трансляционных изоформ ГР с уникальным тканевым распределением и уникальными свойствами каждой изоформы [98]. Интересно, что человеческая плацента экспрессирует ГРα и ГРβ, помимо нескольких трансляционных изоформ, и экспрессия изоформ ассоциируется с полом плода и осложнениями беременности [99].

Глюкокортикоиды изменяют течение физиологических процессов во всем организме в период острого стресса. Например, подавляющее действие стресса на репродуктивные функции опосредуется глюкокортикоидными сигналами во всех звеньях гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [100]. В гипоталамусе стресс и высокое содержание экзогенных глюкокортикоидов подавляют продукцию ГнРГ. Ингибирующее воздействие глюкокортикоидов на ГнРГ представлено как прямой, так и непрямой регуляцией. Ниже точки приложения воздействия ГнРГ секреция гонадотропных ЛГ и ФСГ также регулируется глюкокортикоидами. Помимо воздействия на ЦНС, высокие уровни глюкокортикоидов подавляют функции яичников, матки, плаценты и яичек. В яичниках экспозиция к глюкокортикоидам изменяет биосинтез стероидов. Эффекты стероидогенеза частично опосредуются индуцированным апоптозом муральных гранулезных клеток [101]. В матке экзогенные глюкокортикоиды выступают как антагонисты индуцированного эстрогенами роста матки, пролиферации и имплантации эмбриона у мышей и регулируемой эстрогенами экспрессии генов в клеточных линиях матки человека [102, 103]. Экспозиция к глюкокортикоидам при ранней беременности подавляет образование плаценты, что приводит к задержке роста плода. Индуцированные стрессом высокие уровни глюкокортикоидов и экзогенное введение их больших доз подавляют функцию яичек, угнетая стероидогенез и индуцируя запрограммированную клеточную смерть в яичках.

Помимо реализации стрессового ответа, глюкокортикоиды играют важнейшую роль в нормальной репродуктивной физиологии, что было показано в опытах на адреналэктомированных животных и животных с делециями в специфических тканях [104]. Целенаправленная делеция генов, кодирующих ГР в матке, привела к снижению фертильности в результате нарушения имплантации и децидуализации, что указывает на облигатную роль ГР в поддержании нормальной функции матки [105]. Делеция ГР в клетках Сертоли приводила к снижению числа сперматоцитов на стадии мейоза, числа сперматоцитов, завершивших мейоз, и числа самих клеток Сертоли, что говорит о том, что экспрессия ГР в клетках Сертоли необходима для поддержания нормальной функции яичек [106]. Адреналэктомия у самцов крыс показала, что глюкокортикоидные сигнальные пути необходимы для поддержания стероидогенеза, сперматогенеза и созревания сперматозоидов.

Минералокортикоидный рецептор

Альдостерон, главный циркулирующий минералокортикоид, специфически связывается с минералокортикоидным рецептором и активирует его [107]. Напротив, кортизол (или кортикостерон у грызунов) связывается с МР и ГР и активирует оба эти рецептора. Для того чтобы предотвратить неадекватную активацию МР глюкокортикоидами, 11β-гидроксистероиддегидрогеназа (11β-HSD) превращает кортизол (или кортикостерон) в неактивные метаболиты в клетках, содержащих МР (см. главу 4). Одной из важнейших функций альдостерона является регуляция электролитного баланса и артериального давления. Первичной тканью-мишенью альдостерона являются дистальные почечные канальцы, где он стимулирует задержку натрия и выведение калия с мочой. Задержка натрия приводит к реабсорбции воды из дистальных канальцев, повышению объема циркулирующей крови и поддержанию определенного уровня артериального давления. Минералокортикоидная недостаточность приводит к смерти в результате потери ионов натрия и воды, снижения артериального давления и циркуляторного шока. Соответственно, дефицитные по МР мыши также погибают от потери ионов натрия и воды [108]. С другой стороны, избыток минералокортикоидов способствует повышению артериального давления и патологическим изменениям, обусловленным артериальной гипертонией. К дополнительным мишеням действия альдостерона относятся сердце, головной мозг, гладкая мускулатура, эпителиальные клетки и жировая

World peace!

ткань, хотя о механизмах действия альдостерона в этих тканях известно немного.

В проведенных исследованиях были идентифицированы несколько индуцируемых минералокортикоидами генов, участвующих в реабсорбции ионов натрия в плотном эпителии [109, 110]. Альдостерон, например, повышает синтез мРНК и белка сывороточной глюкокортикоид-регулируемой киназы (Skg), активирующей фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и стабилизирующей эпителиальные натриевые каналы (ENaC) в открытом состоянии, а также увеличивающей число эпителиальных натриевых каналов в апикальной мембране. Важно также отметить, что альдостерон индуцирует активность α-субъединицы эпителиальных натриевых каналов и α1-субъединицы калий-натриевого АТФазного насоса (Na^+/K^+-ATPhase) за счет работы классического транскрипционного механизма, присущего стероидным гормонам, что необходимо для создания электрохимического градиента для реабсорбции натрия через апикальную мембрану. Альдостерон также индуцирует экспрессию Na^+/H^+-транспортера и множества других генов, которые могут играть роль в поддержании электролитного баланса. Роль генов, репрессируемых альдостероном, остается, однако, пока неясной [110].

Общие факторы, влияющие на действие стероидных гормонов

- Относительно большое число рецепторов и лигандов изменяют действие стероидных гормонов.
- Стероидные гормоны через промежуточные состояния могут превращаться из неактивных в активные формы и наоборот.
- Некоторые стероидные гормоны циркулируют в крови в связанном с белками виде, что сохраняет их в неактивном состоянии.
- Экспрессию стероидных рецепторов можно регулировать транскрипционными и трансляционными механизмами, а также посттранскрипционными и посттрансляционными механизмами, включая модификации, нарушающие стабильность рецептора.
- Посттрансляционное фосфорилирование может изменить активность рецептора.
- Взаимодействие с кофакторами в ядре может играть роль переключателей, индуцирующих или подавляющих транскрипцию.

Несмотря на то что многочисленные факторы влияют на работу сигнальных путей стероидных гормонов *in vivo*, мы в этой главе сосредоточимся на некоторых наиболее важных и хорошо изученных регуляторных механизмах. Одним из главных факторов, определяющих, отреагирует ли клетка на циркулирующий в крови стероид, является внутриклеточная доступность данного гормона и его рецептора. Внутриклеточные ферменты способны осуществлять взаимопревращения активных и неактивных форм стероидов, обеспечивая тем самым предварительный контроль действия стероида. Число рецепторов внутри клетки тоже определяет ее способность отвечать на действие гормона, причем экспрессия рецепторов регулируется на всех уровнях от транскрипции до деградации белка. Когда в клетке присутствует достаточное количество гормона и рецепторов, лиганд связывает и активирует мономерный рецептор. Связанный с лигандом рецептор претерпевает конформационные изменения, отщепляет регуляторный белок теплового шока и фосфорилируется. Цитоплазматические рецепторы перемещаются в ядро, где они уже в виде гомодимеров связываются со специфическими последовательностями ДНК, называемыми *гормон-реагирующими элементами*. В отсутствие лиганда МР, ГР, ПР и АР являются преимущественно цитоплазматическими рецепторами. В отличие от них ЭРα и ЭРβ находятся в ядре, и при отсутствии лиганда им не требуется перемещение в ядро для проявления транскрипционной активности. Внутри ядра лиганд-рецепторный комплекс взаимодействует с коактиваторными и корепрессорными белками, которые либо ремоделируют хроматин, либо вступают в непосредственный контакт с базальными элементами транскрипции, повышая или уменьшая вероятность инициации транскрипции. Несмотря на то что мы обсуждаем регуляторные механизмы каждого этапа в этом динамическом процессе лишь кратко и схематично, нам хочется отослать читателя к оригинальным работам и обзорным статьям, в которых эти механизмы разбираются более подробно.

Доступность гормона

Внутриклеточные ферменты могут активировать или инактивировать стероидные гормоны для того, чтобы обеспечивать тканеспецифичные или даже клеточно-специфичные паттерны ответа на гормон. Ароматаза цитохрома Р450, которая превращает андрогены в эстрогены, экспрессируется в гонадах, головном мозге, жировой ткани, коже и плаценте [111]. У большинства особей млекопитающих женского пола уровень циркулирующего эстрадиола меняется в течение менструального или эстрального цикла. В нижней точке цикла уровень концентрации циркулирующих в крови эстрогенов обычно ниже необходимого для активации ЭР. Напротив, уровень эстрогена на пике цикла обычно достаточен для активации ЭР. Следовательно, синтез и секреция эстрогенов из яичников в кровоток является главным механизмом контроля действия эстрогенов у самок. Хотя у самцов уровень эстрогенов в плазме крови ниже концентрации, необходимой для активации ЭР, им все же требуются эстрогены для нормального осуществления репродуктивной функции и полового поведения, как это было показано на самцах мышей, лишенных ЭРα [112, 113]. Таким образом, представляется, что экспрессия копулятивного поведения самцов у многих видов млекопитающих зависит от местного превращения тестостерона в 17β-эстрадиол под действием ароматазы с последующей активацией ЭР в медиальной преоптической области головного мозга [114, 115].

Точно так же локализованная экспрессия 5α-редуктазы, которая превращает тестостерон в дигидротестостерон, играет важную роль в регуляции действия

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

андрогенов [116]. Эта реакция особенно важна, потому что дигидротестостерон связывается с АР с большей аффинностью, чем тестостерон, и очень важен для полной вирилизации наружных гениталий в ходе развития мужского организма. Интересно, что у мышей с дефицитом по 5α-редуктазе типа 1 наблюдают значительные нарушения в течении родов, что позволяет предполагать, что андрогены играют важную роль и в женской репродуктивной физиологии [117]. В полном соответствии с этими данными, у мышей с дефицитом АР в помете рождаются более мелкие детеныши, чем у мышей дикого типа [76].

Другим примером метаболизирующих стероиды ферментов, регулирующих действие стероидных гормонов, являются две изоформы 11β-гидроксистероиддегидрогеназы, оказывающие противоположно направленные действия и регулирующие местные уровни активных и неактивных форм глюкокортикоидов [118]. В то время как 11β-HSD типа 1 является редуктазой, превращающей слабые глюкокортикоиды (кортизон и 11-дезоксикортикостерон) в мощные глюкокортикоиды (кортизол и кортикостерон), 11β-HSD типа 2 является дегидрогеназой, катализирующей обратную реакцию, инактивирующую мощные глюкокортикоиды. Клинические и экспериментальные данные позволяют утверждать, что баланс активностей этих ферментов в определенной ткани может играть важную роль в нормальной и патологической физиологии глюкокортикоидных гормонов. Эти примеры иллюстрируют, как местный биосинтез или инактивация стероидных гормонов может облегчать или подавлять их действие в специфических тканях или клетках.

Экспрессия рецепторов

При всех прочих равных условиях уровень экспрессии стероидных рецепторов является главным фактором, регулирующим действие стероидных гормонов. В то время как определенные клетки или ткани нечувствительны к стероидным гормонам, потому что в них отсутствуют соответствующие рецепторы, другие клетки и ткани в большом количестве экспрессируют рецепторы и по этой причине чрезвычайно чувствительны к низким концентрациям гормонов. Помимо этого, ответ на гормон часто модулируется повышающей или понижающей регуляцией функций стероидных рецепторов. Одним из наиболее хорошо изученных механизмов сенситизации является индукция экспрессии ПР эстрогенами. В течение яичникового цикла у крыс концентрация 17β-эстрадиола медленно повышается по мере приближения овуляции, и за 4 ч до ее наступления происходит скачок секреции прогестерона [119]. Эти изменения в уровнях гормонов приводят к биохимическим изменениям в нейронах вентромедиального гипоталамуса, которые облегчают нормальное половое поведение самки. Повышение концентрации 17β-эстрадиола активирует ЭР и стимулирует транскрипцию и последующую трансляцию гена ПР, сенсибилизируя, таким образом, клетки вентромедиального гипоталамуса к приближающемуся повышению концентрации прогестерона [119, 120]. Очень важно, что такой же процесс с тем же механизмом индукции образования ПР эстрогенами наблюдают и в стромальных клетках матки, что готовит эти клетки к децидуализации в ответ на действие прогестерона и имплантации бластоциста [121]. Для клеток другого типа, клеток маточного эпителия, характерна противоположная закономерность экспрессии ПР в течение репродуктивного цикла [122]. Клетки маточного эпителия экспрессируют ПР конститутивно и в ответ на действие эстрогенов быстро снижают уровень экспрессии ПР. В настоящее время механизм, посредством которого это происходит, неизвестен. Неясно также, приводит ли снижение экспрессии ПР к десенсибилизации этих клеток в отношении гормона.

Изменение стабильности мРНК представляет собой второй механизм регуляции уровня экспрессии рецепторов в тканях. Преовуляторный подъем концентрации ЛГ снижает уровень мРНК, кодирующей белок ЭРβ в гранулезных клетках преовуляторных фолликулов у крыс [123]. Это снижение экспрессии мРНК эстрогенного β-рецептора происходит в результате уменьшения времени полувыведения транскрипта с 18 до 5 ч, а не за счет подавления транскрипции гена ЭРβ. Более того, индуцированное ЛГ снижение уровня мРНК ЭРβ можно имитировать введением форсколина, что говорит о том, что сигнал ЛГ опосредуется активацией аденилатциклазы и синтезом цАМФ. Интересно, что подобный эффект наблюдают при активации протеинкиназы С (PKC) форбол-миристоил-ацетатом (PMA). Стабильность мРНК ЭРα также регулируется в бессмертной линии клеток рака молочной железы Мичиганского фонда-7 онкологических исследований (MCF-7). В этих клетках 17β-эстрадиол уменьшает время полувыведения мРНК ЭРα с 4 ч до 40 минут, повышая активность рибонуклеазы, связанной с полирибосомами [124]. Напротив, 17β-эстрадиол повышает экспрессию мРНК ЭРα в эндометрии за счет селективного увеличения времени полувыведения мРНК с 9 до 24 ч [125]. Эти исследования демонстрируют специфичные в отношении тканей и гормонов влияния на стабильность мРНК стероидных рецепторов.

Еще один хорошо изученный механизм регуляции активности стероидных рецепторов реализуется на уровне белка. Введение определенного стероида обычно приводит к зависимому от времени снижению уровня экспрессии соответствующего рецептора в процессе, называемом гомологичной понижающей регуляцией. Соответственно, уменьшение числа рецепторов приводит к десенсибилизации в отношении действия того же стероида. Деградация рецепторов происходит вследствие их перемещения в убиквитин-протеасомы [126]. Эффекты подавления активности протеасом на действие стероидных гормонов требуют дальнейшего изучения, потому что иногда возникают парадоксальные эффекты в отношении количества и функции рецепторов. В то время как накопление ГР в результате подавления активности протеасом приводит к усилению транскрипции рецепторов, подавление деградации ЭР и ПР в протеасомах, наоборот, приводит к снижению уровня индуцируемой этими гормонами транскрипции [127, 128]. В целом регуляция экспрессии

World peace!

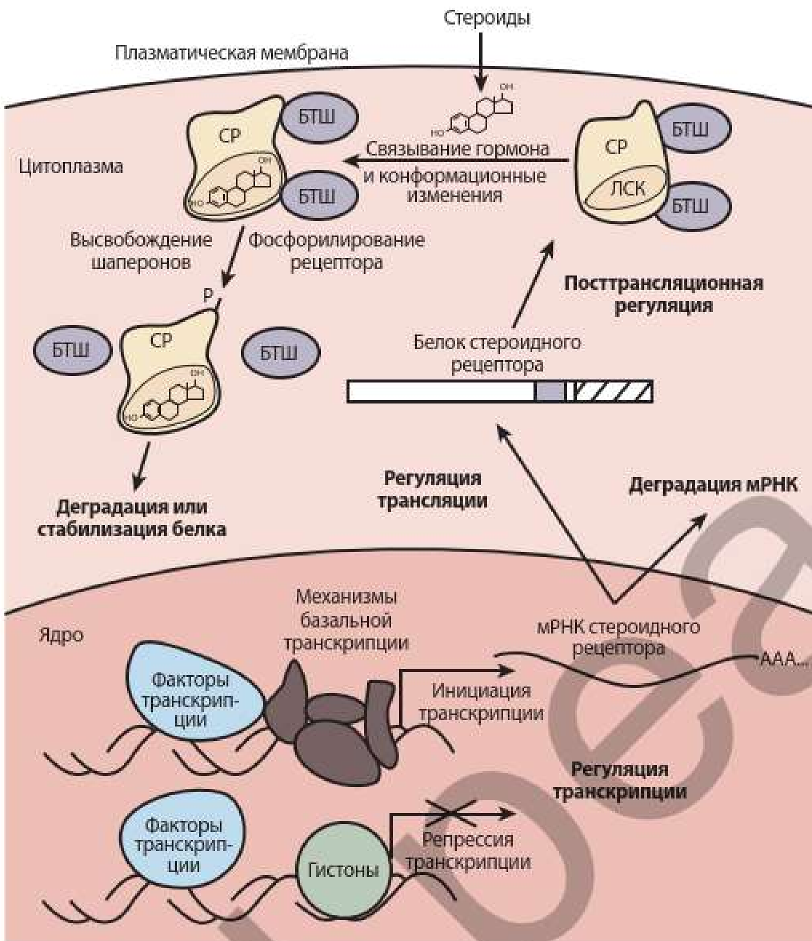


РИС. 5.5. Схема, показывающая уровни регуляции экспрессии рецепторов стероидных гормонов. ААА — полиадениловый хвост мРНК; БТШ — белок теплового шока; ЛСК — лиганд-связывающий карман; мРНК — матричная РНК; СР — стероидный рецептор

стероидных рецепторов происходит на многих уровнях — от транскрипции гена и стабильности мРНК до деградации зрелого белка (*рис. 5.5*).

Связывание гормона и изменение конформации рецептора

Разнообразные данные показывают, что индуцируемые лигандом изменения конформации стероидного рецептора играют центральную роль в превращении гормонального сигнала в транскрипционный ответ. Например, в ранних исследованиях было показано, что при обработке трипсином расщепление происходит в разных участках неактивного и активного (т.е. связанного с лигандом) рецептора, что позволяет думать, что связывание лигандом рецептора вызывает конформационные изменения, которые либо скрывают, либо открывают места, пригодные для воздействия трипсина. В других экспериментах было обнаружено, что белок-белковые взаимодействия между стероидными рецепторами и белками теплового шока нарушаются при добавлении лиганда. Этот результат также можно объяснить индуцированными лигандом конформационными изменениями, которые нарушают предполагаемый контакт между этими белками. Высвобождение молекулярных шаперонов критически важно для активации рецептора. Недавно выполненные работы подтвердили умозаключения о конформационных изменениях рецептора путем прямого исследования кристаллической структуры лиганд-связывающего домена АР, ЭР, ПР и ГР, как изолированного, так и связанного с лигандом [15, 129–131]. В частности, эти исследования показали, что лиганд-связывающий домен содержит 12 α-завитков и 4 β-тяжа, свернутых в трехслойный сэндвич (*рис. 5.6*). Также было показано, что стероидные гормоны связываются гидрофобным карманом в центре лиганд-связывающего домена и что существуют значительные различия между свободными и связанными с лигандом рецепторами.

Одно из этих структурных различий представляет основу для лиганд-индуцированного возрастания активности AF1. С-концевой завиток 12 смещается как дверца люка, закрываясь позади лиганда, когда он входит в лиганд-связывающий карман. Новое положение завитка 12, который содержит AF2, позволяет рецептору взаимодействовать с белками, называемыми *коактиваторами*, которые необходимы для зависимой от лиганда транскрипции. Несмотря на то что антагонисты гормона связывают тот же сайт, что и агонист,

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

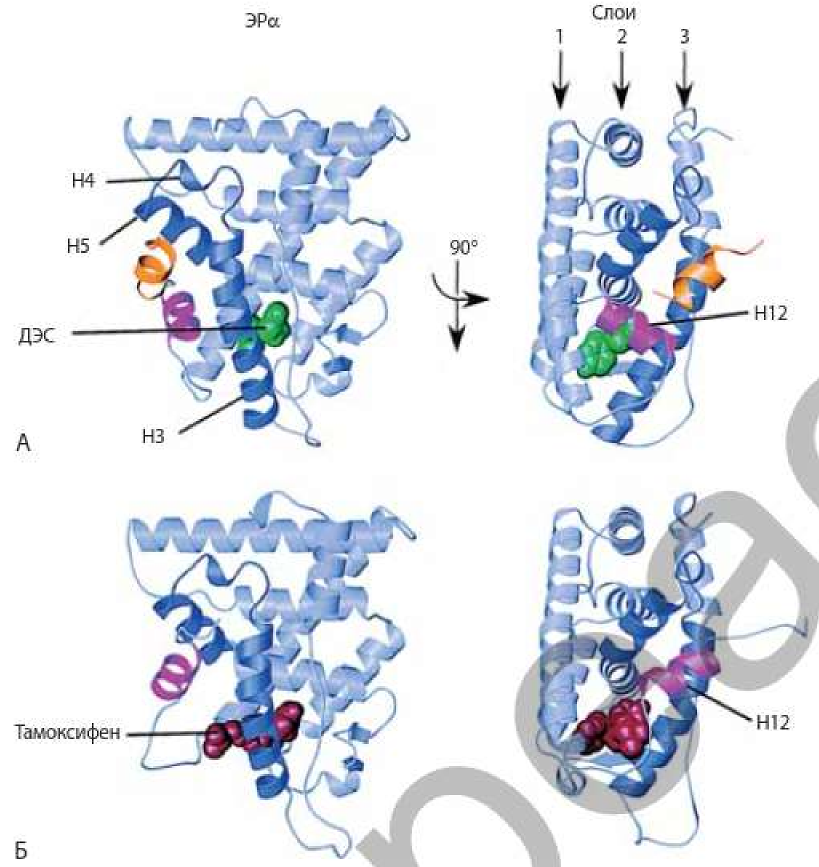


РИС. 5.6. Кристаллические структуры человеческого эстрогенного рецептора альфа, связанного с агонистом или антагонистом: **А.** Структура лиганд-связывающего домена эстрогенного рецептора (ЭРα), связанного с диэтилстильбэстролом (ДЭС, окрашен в *зеленый цвет*) и взаимодействующего с белком из связанного с ГР протеина бокса II (выделено *оранжевым цветом*); **Б.** Структура лиганд-связывающего домена ЭРα в связи с тамоксифеном (выделен *красным цветом*). Обратите внимание, что положение завитка 12 (H12) отличается при связывании с агонистом (ДЭС) от положения при связывании с антагонистом (тамоксифеном) (Из: Shiau AK, Barstad PM, Loria, et al: The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. *Cell* 95:927–937, 1998)

они индуцируют иную конформацию рецептора. Как правило, антагонисты имеют массивную боковую цепь, которая выступает из лиганд-связывающего кармана и препятствует смещению завитка 12 в положение, благоприятствующее рекрутированию коактиватора. Конформационные изменения также важны для некоторых других аспектов действия стероидных гормонов, включая кооперативность связывания гормона и димеризации рецептора. Кооперативность просто означает, что связывание гормона с мономерным рецептором облегчает связывание гормона со вторым рецептором, предположительно, благодаря димеризации рецептора.

Было также обнаружено, что стероиды оказывают противоположное действие в различных тканях женщин, находящихся в менопаузе и получающих менопаузальную гормональную терапию (например, у них отмечают снижение риска рака толстой кишки и переломов шейки бедра, но зато возрастает риск тромбоэмболии легочной артерии, острого нарушения мозгового кровообращения и рака молочной железы) [131]. Данные о том, что комбинированная терапия эстрогенами и прогестинами производит благоприятный эффект в одних тканях и вредоносный в других, подчеркивают важность разработки новых лигандов, с помощью которых удалось бы исключить эти эффекты.

Селективные модуляторы ЭР (selective ER modulators, SERM) — это соединения, которые были синтезированы для того, чтобы сохранить благоприятные эффекты эстрогенов, но при этом устранить нежелательные побочные эффекты. Тамоксифен и ралоксифен (в Российской Федерации не зарегистрирован) являются наиболее хорошо изученными в этом отношении лигандами, так как их удалось кристаллизовать в связи с ЭРα [133–135]. Ралоксифен действует как агонист эстрогена в костях, повышая минеральную плотность костной ткани, уменьшая риск переломов позвоночника у женщин, страдающих остеопорозом. Однако ралоксифен действует как антагонист эстрогенов в молочной железе и матке. Тамоксифен, с другой стороны, является антагонистом эстрогена в молочной железе и агонистом в матке, поэтому является эффективным средством лечения при раке молочной железы, но при этом он повышает риск заболевания раком эндометрия.

Была выдвинута гипотеза о том, что различия в конформации рецепторов, вызванной различными селективными модуляторами ЭР, лежат в основе специфичных тканевых эффектов этих соединений. Например, ралоксифен и тамоксифен могут способствовать выявлению различий во взаимодействиях между определенными подтипами ЭР (например, ЭРα) и специфическими для

World peace!

данной ткани коактиваторами и корепрессорами. Альтернативно данный селективный модулятор ЭР может оказывать противоположное действие на другой подтип ЭР (например, на ЭРβ не такой, как на ЭРα), который по-другому экспрессируется в других реагирующих на введение эстрогенов тканях. Именно таким является соединение тетрагидроканнабинол, лиганд, активирующий ЭРα за счет облегчения взаимодействия с коактиваторным взаимодействующим с ГР белком (GRIP) или с промежуточным фактором транскрипции-2 (TIF2) и подавляющий активность ЭРβ, препятствуя его взаимодействию с тем же коактиватором [130]. Наблюдается также прогресс в деле создания селективных модуляторов прогестероновых и андрогенных рецепторов [136, 137]. Это многообещающее направление, но пока исследователи находятся в самом начале пути. В конечном итоге важно будет исследовать структурные изменения, индуцированные разнообразными лигандами — от чистых и частичных агонистов до полных антагонистов, а также селективными стероидными модуляторами для того, чтобы определить, действуют ли они сходными или разными путями (изменяя положение завитка 12 или изменяя кооперативность связывания гормона и димеризации рецептора).

Недавние структурные исследования показали, что небольшие изменения в последовательностях нуклеотидов в ДНК могут изменить структуру ДНК-связывающего домена ГР, что позволяет предположить, что сама ДНК может служить аллостерическим модулятором структуры и функции ГР [138]. Структура целого стероидного рецептора, а не структура какого-либо изолированного домена необходима для полного понимания того, как структурные изменения, индуцируемые лигандами и ДНК, изменяют действие стероидных гормонов.

Фосфорилирование рецептора

Стероидные рецепторы — это белки, во многих местах модифицируемые фосфорилированием [139]. Эти модификации оказывают различные действия на разные рецепторы, часто в специфической манере относительно определенных клеток или тканей. Исследования с картированием сайтов фосфорилирования показали, что стероидные рецепторы, как правило, фосфорилируются в положениях серина, расположенного рядом с остатком пролина, хотя иногда фосфорилирование осуществляется в положениях остатков треонина и тирозина. Некоторые остатки фосфорилированы уже в исходном состоянии рецептора, другие же подвергаются этой модификации в ответ на связывание лиганда или на другие сигналы. К таким сигналам относят циклинзависимые киназы, киназы митоген-активированного белка (MAPK) и стресс-активируемые киназы. Например, ГР в основном фосфорилируется в фазе синтеза (S) и дополнительно фосфорилируется во второй митотической фазе роста (G2/M) по ходу клеточного цикла с участием циклинзависимых киназ [140]. Интересно отметить, что ГР может фосфорилироваться в ответ на введение глюкокортикоидов в течение S-фазы, но не в течение G2/M-фазы. Эта закономерность фосфорилирования ГР коррелирует со способностью глюкокортикоидов активировать экспрессию генов на разных стадиях клеточного цикла. Было показано, что состояние фосфорилирования ГР у мышей производит промоторный эффект в опытах с перенесением генов [141]. Мутации, затрагивающие сайты фосфорилирования, снижают транскрипционную активность, ограничивая ее минимальным промотором, содержащим простые реагирующие на глюкокортикоиды элементы, но не более сложный промотор вируса опухоли молочной железы мышей.

Помимо всеобщего признания важности определенных паттернов фосфорилирования рецепторов, в настоящее время исследователи начинают оценивать значение специфического фосфорилирования и ядерных рецепторов. Лигандзависимое фосфорилирование серина в положении 404 ГР расширяет транскрипционный профиль рецептора [142]. Кроме того, фосфорилирование серина в положении 134 ГР, являющееся лиганднезависимым, выступает в роли сенсора клеточного стресса и модулирует работу опосредуемых глюкокортикоидами сигнальных путей [143]. Мутация с заменой одного остатка серина в положении 118 ЭР снижает транскрипционную активность рецептора на 75%, но этот эффект является также клеточно- и промоторно-специфичным [144]. *In vitro* этот остаток может фосфорилироваться под действием митоген-активируемой фосфокиназы. Дополнительные исследования показали, что *in vivo* активация MAP-киназы факторами роста приводит к фосфорилированию серина в положении 118 и усилению транскрипции путем присоединения специфического коактиватора к AF1 [145]. Согласно другим сообщениям, фосфорилирование ЭР в других местах нарушает димеризацию и связывание с ДНК [144]. Фосфосерин в положении 650, в шарнирной области АР, необходим для полной активации транскрипционной активности этого рецептора [146]. Взаимодействие между ПР и нейротрансмиттером допамином в норме играет важную роль в контроле полового поведения самок мышей: экспрессия ПР и половая восприимчивость активируется допамином и в отсутствие прогестерона [147]. Подобно ЭР, ПР может фосфорилироваться независимо от лиганда у серина в положении 294 за счет активации MAP-киназ [148]. Фосфорилирование ПР в положении этого остатка приводит к деградации рецептора в протеасоме, но парадоксальным образом усиливает транскрипцию под действием этого же рецептора [149].

Подводя итог, можно сказать, что различные киназы фосфорилируют стероидные рецепторы различными механизмами, зависимыми и независимыми от связывания с лигандом. В свою очередь фосфорилирование рецепторов приводит к изменению действия гормонов. На фоне общебиологической значимости этих модификаций вызывает удивление, что изучение белковых фосфатаз и их эффектов не началось раньше.

Взаимодействие с ДНК

Стероидные рецепторы усиливают или подавляют транскрипцию генов, образуя гомодимеры, которые

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

взаимодействуют со специфическими последовательностями ДНК в промоторной области генов-мишеней [150]. Главный мотив элементов, отвечающих на действие гормона, состоит из двух последовательностей из 6 пар оснований, образующих палиндром и разделенных спейсером из трех пар оснований (например, элемент, отвечающий на действие эстрогенов, имеет следующий состав: АГГТЦА*nnn*ТГАЦЦТ, где на месте *n* может быть любой нуклеотид). Один рецептор димера контактирует с половиной сайта ДНК. Как уже было сказано выше, три аминокислоты ДНК-связывающего домена отвечают за специфическое взаимодействие между ЭР и отвечающего на действие эстрогенов элемента, но не с элементом, отвечающим на действие глюкокортикоидов (т.е. ГГТАЦА*nnn*ТГТТЦТ). Однако гормон-специфические паттерны регуляции активности генов нельзя полностью объяснить этим механизмом, потому что ГР, МР, АР и ПР располагают одинаковыми отвечающими элементами, что было подтверждено исследованиями *in vitro*.

Одно из объяснений специфичности регуляции генной экспрессии глюкокортикоидами, минералокортикоидами, андрогенами и прогестинами заключается в том, что природные отвечающие на действие гормонов элементы значительно разошлись по составу своих последовательностей от описанной выше последовательности элемента, отвечающего на действие глюкокортикоидов. Хотя вариации нуклеотидных последовательностей, как правило, снижают аффинность стероидных рецепторов к отвечающим на действие гормонов элементам, они повышают специфичность связывания. Действительно, исследование *in vitro* множества различных элементов, отвечающих на действие гормонов, указывает на то, что рецепторы различают нуклеотиды спейсерной области и последовательности, фланкирующие шестинуклеотидные мотивы, которые непосредственно взаимодействуют с рецептором [23]. Таким образом, каждый стероидный рецептор уникальным путем реагирует на элементы, отвечающие на действие гормона. Исследования, посвященные анализу активности ЭРα и ЭРβ на различных природных элементах, отвечающих на действие эстрогенов, подтверждают гипотезу о том, что стероидные рецепторы взаимодействуют с ДНК в аллостерической манере [151, 152], что было позднее подтверждено кристаллографическими исследованиями ГР [138]. В свою очередь индуцированные ДНК вариации в структуре рецепторов могут влиять на рекрутирование коактиваторов рецептором. Исследование отвечающих на действие гормонов элементов андроген-чувствительных генов позволяет по-иному объяснить специфичность действия стероидных рецепторов. АР связывает прямые повторы 6-нуклеотидных мотивов, а не инвертированные палиндромные структуры, что характерно для других стероидных рецепторов [153]. Дополнительные исследования показали, что на транскрипционную активность стероидных рецепторов влияет расстояние от элемента, отвечающего на действие гормона, до промотора [154]. Коротко говоря, взаимодействие стероидного рецептора с ДНК вносит существенный вклад в специфичность действия стероидного гормона, а также в вариабельность реакции генов на гормоны.

Взаимодействие с коактиваторами и корепрессорами

Мобилизация в геноме корегуляторов является важным моментом в усилении или ослаблении транскрипции генов [155, 156]. Рекрутирование стероидными рецепторами этих белков служит молекулярным переключателем, регулирующим организацию хроматина в области генов-мишеней. Такие коактиваторы, как белок, связывающий элемент, отвечающий на действие циклического АМФ (CREB) и р300, проявляют характеристическую гистон-ацетилазную активность. Ковалентное связывание ацетильных групп со специфическими остатками лизина модифицирует функцию нуклеосом так, что облегчается доступ к промоторам базальных факторов транскрипции. Наоборот, низкий уровень ацетилирования гистонов сочетается с уплотнениями нуклеосом и репрессией генов. Корепрессор ядерного рецептора (nuclear receptor corepressor, NCoR) — это белок, который взаимодействует с некоторыми, но не со всеми ядерными рецепторами и осуществляет репрессию транскрипции. В случае связывания ЭР и ПР с антагонистами происходит рекрутирование NCoR вместе с такими белками, как деацетилаза гистонов 3 (HDAC3), обладающая деацетилазной активностью.

Открытие дополнительных корегулирующих белков, проявляющих ферментативную активность, было приложено к относительно простой модели регуляции транскрипции за счет ацетилирования и деацетилирования. Эти белки выполняют разнообразные функции, включая метилирование, деметилирование, фосфорилирование, дефосфорилирование, поли-АДВ-рибозилирование, убиквитинирование и сумоилирование стероидных рецепторов, коактиваторов, корепрессоров и гистонов [157, 158]. В целом переходы между активацией и репрессией транскрипции данного гена представляются результатом динамичного и контекст-зависимого взаимодействия кофакторов.

Кинетика ЭР-зависимого рекрутирования корегуляторных белков промоторами была детально исследована для двух реагирующих на эстрогены генов [159–161]. Общая картина, полученная в результате этих исследований, заключается в том, что различные кофакторы участвуют в связывании и высвобождении промотора в определенной специфической последовательности. Другое важное наблюдение касается того факта, что такое рекрутирование и высвобождение кофакторов оказалось цикличным, что позволяет предполагать, что рекрутирование определенного кофактора требуется для последующего рекрутирования другого кофактора и так далее — до того, как будет собран окончательный корегуляторный комплекс. Последними этапами этого цикла являются образование преинициационного комплекса и транскрипция РНК-полимеразы. Повторение этих циклов позволяет полагать, что зависимая от стероидов транскрипция внутри клетки происходит волнообразно и может быстро модулироваться обратимыми ковалентными модификациями корегуляторных белков на каждой стадии обмена кофакторов.

Некоторые коактиваторы усиливают транскрипцию воздействием на структуры хроматина, но есть и такие

World peace!

коактиваторы, которые повышают транскрипционную активность стероидов, воздействуя на «голую» ДНК [162]. Эти белки выступают в роли молекулярных мостиков, соединяющих связанный с ДНК рецептор и структуры, отвечающие за базальную транскрипцию, стабилизируя комплекс преинициации и облегчая инициацию транскрипции. Коактиватор стероидных рецепторов 1 (steroid receptor coactivator 1, SRC-1) и GRIP1 являются двумя такими белками, представляющими растущее семейство родственных коактиваторов ядерных рецепторов. Все эти белки содержат лейцин-XXX-лейцин-лейциновый мотив (LXXXLL), где X — это любой аминокислотный остаток. Этот мотив необходим для специфического взаимодействия с AF2 различных стероидных рецепторов. Например, в то время как второй LXXXLL-мотив в составе GRIP-1 взаимодействует с ЭР и требуется для потенциации транскрипции, третий LXXXLL-мотив GRIP1 взаимодействует с ГР, потенцируя транскрипцию [15].

Несмотря на то что различные коактиваторы могут вносить свой вклад в паттерны экспрессии специфических для каждого рецептора генов, существует в некоторой степени функциональное перекрывание в действии различных представителей семейства кофакторов. Исследования позволили выявить множество других коактиваторных белков (например, белок, взаимодействующий с рецептором витамина D, vitamin D receptor interacting protein, DRIP; белок, активирующий рецептор тиреоидного гормона, thyroid hormone receptor activating protein, TRAP; брахма-родственный ген 1, который, предположительно, повышает сложность и специфичность действия стероидных гормонов) [162, 163].

Взаимодействие с другими факторами транскрипции

Стероидные рецепторы могут взаимодействовать с другими факторами транскрипции, облегчая или подавляя их активность. Интересно, что эти эффекты опосредуются прямыми белок-белковыми взаимодействиями и не требуют участия ДНК-связывающего домена стероидного рецептора. Хорошо изученным примером такого рода является антагонистическое взаимодействие между ГР и ядерным фактором κB. Эти факторы транскрипции участвуют в регуляции действия многих провоспалительных генов, причем глюкокортикоиды подавляют их экспрессию и угнетают активность ядерного фактора κB, который усиливает экспрессию гена [164]. Представляется, что Гр препятствует транскрипционной активности ЯФ-κB за счет работы множества механизмов, включающих прямое и непрямое взаимодействие с ЯФ-κB. Есть некоторые указания на то, что взаимодействие ГР-ЯФ-κB препятствует связыванию этого ядерного фактора с реагирующим на него элементом. В иных случаях ГР не блокирует связывание ДНК, но взаимодействует с трансактивным доменом p65-субъединицей ЯФ-κB. Таким образом, ГР блокирует взаимодействие ЯФ-κB с элементами механизма базальной транскрипции. Другая гипотеза состоит в том, что ГР конкурирует за ограниченное число коактиваторов, необходимых для образования моста, соединяющего ЯФ-κB с аппаратом базальной транскрипции. Необходимы дополнительные исследования для того, чтобы оценить относительную важность этих механизмов и решить вопрос о том, играют ли они значимую роль в тканевых и клеточно-специфичных паттернах антагонизма ГР и сигнальных путей ЯФ-κB.

Происходят также взаимодействия между стероидными рецепторами и фактором транскрипции AP-1 (гетеродимерами Jun:Fos). В то время как глюкокортикоиды и ГР обычно проявляют антагонизм в отношении активности AP-1, эстрогены и ЭР стимулируют его транскрипцию, взаимодействия с AP-1 [165, 166]. Механизмы, отвечающие за противоположные эффекты глюкокортикоидов и эстрогенов, в настоящее время неизвестны, но есть некоторые данные, полученные из изучения временной трансфекции и говорящие о том, что антагонизм между глюкокортикоидами и эстрогенами может быть обусловлен взаимодействием с реагирующими сайтами AP-1 [167]. Есть два пути возможного взаимодействия между ЭР и AP-1 [166]. В первом случае AP-1 стимулирует транскрипцию, рекрутируя коактиваторы CBP/p300 и p160, например GRIP1. Эстроген-ЭР-комплекс затем взаимодействует с GRIP1 за счет контакта с теми же AF1 и AF2, что и в элементах, отвечающих за действие эстрогенов. Во втором случае связывание антагонистов эстрогенов с ЭР повышает активность AP-1 без физического взаимодействия с комплексом AP-1. Считают, что антагонист-ЭР-комплекс рекрутирует корепрессорные белки, такие как NCoR, высвобождая их из связи с комплексом AP-1, восстанавливая репрессию.

Связанный с лигандом ЭР тоже способен взаимодействовать с C-концом ДНК-связывающего домена фактора транскрипции Sp-1. Однако это взаимодействие не зависит от ДНК-связывающего домена ЭР, потому что дефицитные по ДНК-связывающему домену формы ЭР способны стимулировать транскрипцию через консенсусные, богатые ГЦ сайты, связывающие Sp-1. Взятые в совокупности, эти результаты указывают на то, что белок-белковые взаимодействия критически важны для взаимного влияния ЭР и Sp-1 [168]. В другом случае перекрестного взаимодействия преобразователь сигнала и активатор транскрипции 5 (STAT5) и ГР синергически активируют транскрипцию β-гена казеина [169]. Несмотря на то что стероидные рецепторы взаимодействуют с многочисленными факторами транскрипции, каковые усиливают или ослабляют экспрессию генов в искусственных лабораторных условиях, требуется проведение дополнительных исследований для того, чтоб выявить физиологическую значимость этих механизмов в целостном организме.

Негеномное действие стероидов

- Стероидные гормоны могут регулировать клеточные функции независимо от своей способности выступать в роли факторов транскрипции.
- Негеномные эффекты рецепторов стероидных гормонов отличаются быстротой их наступления.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- Рецепторы стероидных гормонов осуществляют свое негеномное действие путем взаимодействия с другими белками клеточной мембраны или с каркасными белками, влияя на сети сигнальных путей.
- В конечном счете быстрое негеномное действие рецепторов стероидных гормонов может косвенно изменять транскрипцию в результате воздействия на клеточные сигнальные пути.

Некоторые эффекты стероидных гормонов целиком и полностью независимы от их классического геномного действия, а также от взаимодействия с другими факторами транскрипции [170]. Как правило, негеномные эффекты развиваются быстро и иногда предваряют развитие геномных эффектов, в которых гормоны выступают в роли факторов транскрипции. Интересно отметить, что эстрогены могут очень быстро осуществлять свое негеномное действие, несмотря на то что рецептор к эстрогенам исходно локализован в клеточном ядре [171]. Однако надо вспомнить о том, что около 20% клеточных эстрогенных рецепторов локализованы на плазматической мембране или в непосредственной близости от нее, и именно локализованные в этих местах рецепторы отвечают за негеномные эффекты эстрогенов [172, 173]. Более того, эти ранние стероидные эффекты нельзя блокировать такими ингибиторами транскрипции, как актиномицин D, и такими ингибиторами трансляции, как циклогексимид. Несмотря на то что негеномное действие стероидных гормонов известно на протяжении нескольких десятилетий, механизм их удалось начать выяснять лишь сравнительно недавно [174]. Ниже мы представим несколько примеров негеномного действия каждого класса стероидных гормонов. В настоящее время исследования в этой области дают наиболее волнующие результаты; эта область исследования действия стероидных гормонов развивается очень динамично.

Передача сигналов через каскады действия вторичных мессенджеров

Было высказано множество скептических замечаний относительно ранних исследований негеномных эффектов стероидных гормонов, так как в тех исследованиях использовали фармакологические дозы стероидов. В одном из первых исследований, в которых начали использовать физиологические количества стероидов, было показано, что внутривенное введение 17β-эстрадиола вызывает быстрое увеличение концентрации цАМФ в ткани матки на фоне подавления транскрипции [175]. В последующих работах, выполненных другими группами исследователей, эти данные были воспроизведены и, кроме того, было показано, что введение эстрогенов может косвенно стимулировать транскрипцию через активацию элементов, реагирующих на цАМФ [178]. Исследования, выполненные на культурах клеток рака молочной железы, показали, что сопряженный с G-белком рецептор GPR30 необходим для активации аденилатциклазы антагонистами эстрогенов [177]. Интересно, что антагонисты эстрогена могут активировать GPR30 в клетках, лишенных классических ЭР. Неясно, однако, тот же самый ли механизм отвечает за быстрые эффекты, обусловленные повышением содержания цАМФ в тканях матки после введения агонистов эстрогенов.

Было также показано, что эстрогены активируют PI3K путем, зависимым от ЭР, модулируя функции сердечно-сосудистой системы [178]. В качестве лиганда ЭР связывается с регуляторной субъединицей PI3K p85α, чем повышает активность этой киназы. Активация PI3K приводит к активации протеинкиназы B (Akt), которая уже непосредственно фосфорилирует и активирует эндотелиальную синтазу окиси азота (endothelial nitric oxide synthase, eNOS). Активированная эндотелиальная синтаза окиси азота стимулирует синтез окиси азота, которая в свою очередь вызывает расширение сосудов и снижает содержание лейкоцитов в кровяном русле. Индуцированное эстрогенами подавление аккумуляции лейкоцитов в сосудах защищает ткани от ишемии и реперфузии. Ингибиторы PI3K и eNOS блокируют это защитное действие эстрогенов. Во многом подобно тому, как эстрогены косвенно активируют транскрипцию через цАМФ, они могут также косвенно активировать транскрипцию через сигнальные пути PI3K и Akt [179]. Hafezi-Moghadam и соавт. [180] показали активацию eNOS ГР, связанным с синтазой в качестве лиганда. Коротко говоря, введением дексаметазона стимулировали PI3K и Akt, в результате чего происходила активация eNOS. Обусловленная NO вазодилатация приводила к стиханию воспаления и уменьшала размеры инфаркта миокарда после ишемии и последующей реперфузии на фоне экспериментального инфаркта миокарда у мышей.

Глюкокортикоиды оказывают быстрое воздействие на позвоночных животных разных видов [180]. Половое поведение подавляется через 10 минут после введения кортикостерона желтобрюхим тритонам. Наоборот, глюкокортикоиды усиливают лордоз у самок крыс через 5 минут после введения. Хотя точный механизм этих проявлений неизвестен, представляется, что глюкокортикоиды влияют на передачу сигналов в ЦНС за счет воздействия на N-метил-D-аспартатергические (NMDA) рецепторы. Введение кортикостерона подавляет реакцию на запах самцов у самок мышей. Этот эффект блокируется при одновременном введении с кортикостероном антагонистов NMDA [182]. Предварительная инкубация нейронов крысиного гиппокампа с глюкокортикоидами в течение 10 минут удлиняла время индуцированного NMDA повышения концентрации внутриклеточного кальция в нейронах [183]. Исследования, проведенные на крысах, показали, что внеклеточное содержание аспартата и глутамата (возбуждающих нейромедиаторов) в гиппокампе возрастает вскоре после введения кортикостерона [184].

Минералокортикоиды тоже производят быстрые негеномные эффекты, которые не блокируются ингибиторами транскрипции или трансляции. Например, введение альдостерона в физиологически значимых концентрациях (т.е. приблизительно 1 нМ) активирует Na^+/H^+-транспортер и повышает pH в клетках почечного эпителия в течение 3–20 минут после введения [185]. Помимо этого быстрого воздействия

Worldbeach!

на натрий-водородный транспортер, альдостерон индуцирует транскрипцию гена Na^+/H^+-транспортера по классическому пути стимуляции транскрипции стероидными гормонами [186]. Негеномные и геномные механизмы действия альдостерона могут, таким образом, играть важную роль в быстром и отсроченном поддержании электролитного баланса соответственно.

Альдостерон также оказывает быстрое воздействие на активность Na^+/H^+-транспортера в клетках других типов, в том числе у человека в мононуклеарных лейкоцитах, эндотелиальных клетках и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов. Глюкокортикоиды, как правило, не способны влиять на активность Na^+/H^+-транспортера, что указывает на то, что этот эффект присущ только минералокортикоидам. Активация Na^+/H^+-транспортера в клетках под влиянием альдостерона осуществляется за счет механизмов с участием фосфорилирования диацилглицерина под действием протеинкиназы С — это было показано в некоторых, хотя и не всех исследованиях [187]. После обработки клеток толстого кишечника минералокортикоидами в этих клетках быстро повышается уровень инозитолтрифосфата (IP3) и ионов кальция. В то время как низкий уровень ионов кальция в среде предотвращает повышение его внутриклеточной концентрации, истощение внутриклеточных запасов этого иона путем обработки тапсигаргином не влияло на этот эффект. Таким образом, можно утверждать, что под действием минералокортикоидов (альдостерона) кальций поступает в клетку извне, а не высвобождается из внутриклеточных хранилищ. Тем не менее, как представляется, рецепторы к минералокортикоидам не требуются для осуществления быстрой негеномной активности на уровне перемещения ионов кальция, что позволяет предполагать, что за эти эффекты отвечает какой-то неклассический рецептор, который еще только предстоит открыть [188].

Прогестерон стимулирует подвижность сперматозоидов, направленный в них ток ионов кальция и их акросомную реакцию [189, 190]. Эти эффекты, скорее всего, являются негеномными, так как развиваются в течение от нескольких секунд до считанных минут после воздействия, а также потому, что в зрелых сперматозоидах хроматин находится в полностью конденсированном состоянии, что делает транскрипцию практически невозможной [191]. Учитывая, что прогестерон обнаруживается в фолликулах, в жидкости яйцеводов и во внеклеточном матриксе яйцеклеток во время оплодотворения, он, судя по всему, может играть физиологическую роль в акросомной реакции. В любом случае, прогестерон индуцирует быстрый, направленный внутрь сперматозоидов ток ионов кальция, который блокируется веществами, связывающими кальций, или трехвалентными ионами лантана. Тапсигаргин, который вызывает повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция за счет его высвобождения из внутриклеточных хранилищ, также способен запускать акросомную реакцию. Интересно, что фосфокиназа С (PKC) также участвует в реализации индуцированного прогестероном повышения концентрации ионов кальция [192]. Одновременно с этими изменениями прогестерон активирует фосфолипазу С, вызывает быстрый гидролиз фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата и активирует синтез и секрецию тромбоцит-активирующего фактора, который сам по себе может запускать акросомную реакцию. Есть также данные в пользу того, что прогестерон может активировать и другие мембранные рецепторы, которые взаимодействуют с рецептором (хлоридным каналом) ГАМК и активируют его. В свою очередь этот канал после его активации модулирует акросомную реакцию [189].

Андрогены и эстрогены быстро активируют MAPK (например, sarcoma [Src]/Src homology 2 domain-containing [Shc]/extracellular signal-regulated kinase [ERK]) и блокируют запрограммированную клеточную смерть (апоптоз) в клетках различных типов [193]. Действие андрогенов на эти сигнальные пути опосредуется классическими АР и является результатом взаимодействия между лиганд-связывающим доменом и гомологичным доменом Src3 белка Src-тирозинкиназы. Активация андрогенами этого пути зависит от конформационных изменений Src и ее последующего взаимодействия с Shc, который связывает тирозинкиназу рецептора с внутриклеточными сигнальными белками. Более поздние исследования показали, что Shc необходим для фосфорилирования и активации ERK1/2 в ответ на действие андрогенов. Несмотря на то что сигнальный путь пока не был прослежен ниже ERK1/2, накапливающиеся данные указывают на то, что сигнальные пути MAP-киназы играют важную роль в выживании клеток [193]. Эстрогены активируют те же сигнальные пути MAP-киназы, но за счет взаимодействия между ЭР и SH2-домена Src [193]. На основании этих данных было высказано предположение о том, что перекрестные эффекты эстрогенов и андрогенов *in vivo* могут быть обусловлены, во всяком случае отчасти, взаимодействиями АР и ЭР с Src. Другой важной находкой, сделанной в ходе этого исследования, стало обнаружение того, что негеномные и геномные эффекты, опосредуемые классическими ЭР, можно разобщить, используя синтетические лиганды. Эстрен не активирует репортерный ген, содержащий отвечающий на действие эстрогенов элемент (estrogen responsive element, ERE), но защищает клетку от апоптоза. Напротив, приазол активировал репортерный ген, содержащий ERE, но оказался неспособным защитить клетку от апоптоза.

Заключение

Множественные взаимодействия между стероидными гормонами и другими сигнальными молекулами повышают сложность и многообразие действия стероидных гормонов. В последние годы большинством специалистов было признано, что физиологически значимые уровни стероидов могут активировать сигнальные пути вторых мессенджеров независимо от своего классического воздействия на экспрессию генов (*рис. 5.7*). В свою очередь эти вторые мессенджеры могут значительно изменять физиологические процессы на клеточном, органном и организменном уровне. Важно отметить, что зависимая от стероидов

Moldipeace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

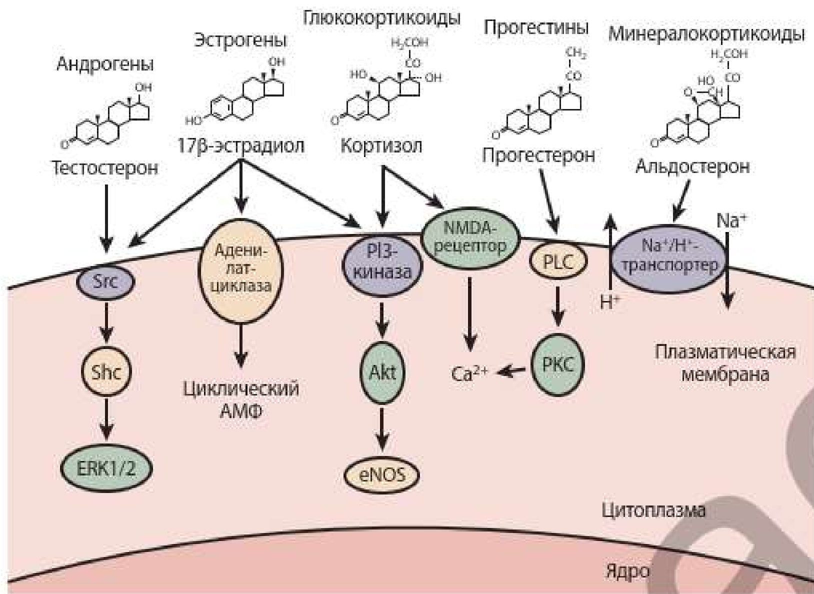


РИС. 5.7. Схематическое представление негеномных эффектов стероидов. Akt — протеинкиназа B; eNOS — эпителиальная NO-синтаза; ERK — внеклеточная, сигнал-регулируемая киназа; PI3 — фосфоинозитид-3-киназы; PKC — протеинкиназа C; PLC — фосфолипаза C; Shc — гомологичный Src домен 2; Src — индуцирующий саркому протоонкоген

активация неклассических сигнальных путей может также привести и к изменению транскрипции генов [176, 179]. Таким образом, стероидные гормоны производят строго негеномные эффекты, опосредуемые стероидными рецепторами, которые действуют как лиганды по воротному механизму действия, влияющего на факторы транскрипции. Ингибирующее и синергическое перекрестное взаимодействие с другими факторами транскрипции является другим важным механизмом действия стероидных рецепторов. Было, кроме того, показано, что стероидные рецепторы могут активироваться самыми разнообразными факторами (например, MAP-киназами, допамином) в лиганд-независимой манере.

По мере того как будут и дальше выясняться базовые механизмы действия стероидных гормонов, мы сможем разрабатывать все более прогрессивные и эффективные методы лечения заболеваний, а также средства поддержания здоровья и благополучия. Например, первостепенную важность имеет решение вопроса о том, являются ли различные механизмы действия стероидных гормонов независимыми друг от друга или подавление или активация одного механизма всегда вызывает изменения в работе других механизмов. Крайне необходимо получить такую информацию, если мы надеемся корригировать аномальные физиологические и клеточные процессы, не нарушая при этом протекание нормальных процессов.

Основная библиография

Aagaard MM, Siersbaek R, Mandrup S: Molecular basis for gene-specifi c transactivation by nuclear receptors. *Biochim Biophys Acta* 1812 (8): 824–835, 2011.

Billas I, Moras D: Allosteric controls of nuclear receptor function in the regulation of transcription. *J Mol Biol 425* (13): 2317–2329, 2013.

Chang C, Lee SO, Wang RS, et al: Androgen receptor (AR) physiological roles in male and female reproductive systems: lessons learned from ARknockout mice lacking AR in selective cells. *Biol Reprod* 89 (1): 21, 2013.

Davey RA, Grossmann M: Androgen receptor structure, function and biology: from bench to bedside. *Clin Biochem Rev* 37 (1): 3–15, 2016.

Diep CH, Daniel AR, Mauro LJ, et al: Progesterone action in breast, uterine, and ovarian cancers. *J Mol Endocrinol* 54 (2): R31–R53, 2015.

Gustafsson JA: Historical overview of nuclear receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 157: 3–6, 2016.

Hamilton KJ, Hewitt SC, Arao Y, et al: Estrogen hormone biology. *Curr Top Dev Biol* 125: 109–146, 2017.

Harris C: Animal models of altered glucocorticoid signaling. *Adv Exp Med Biol* 872: 337–352, 2015.

Oakley RH, Cidlowski JA: The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *J Allergy Clin Immunol* 132 (5): 1033–1044, 2013.

Ong GS, Young MJ: Mineralocorticoid regulation of cell function: the role of rapid signalling and gene transcription pathways. *J Mol Endocrinol* 58 (1): R33–R57, 2017.

Shanle EK, Xu W: Endocrine disrupting chemicals targeting estrogen receptor signaling: identifi cation and mechanisms of action. *Chem Res Toxicol* 24 (1): 6–19, 2011.

Trevino LS, Weigel NL: Phosphorylation: a fundamental regulator of steroid receptor action. *Trends Endocrinol Metab* 24 (10): 515–524, 2013.

Weikum ER, Knuesel MT, Ortlund EA, et al: Glucocorticoid receptor control of transcription: precision and plasticity via allostery. *Nat Rev Mol Cell Biol* 18 (3): 159–174, 2017.

Wetendorf M, DeMayo FJ: Progesterone receptor signaling in the initiation of pregnancy and preservation of a healthy uterus. *Int J Dev Biol* 58 (2–4): 95–106, 2014.

Whirledge S, Cidlowski JA: Glucocorticoids and reproduction: traffi c control on the road to reproduction. *Trends Endocrinol Metab* 28 (6): 399–415, 2017.

Полная библиография

Полный список источников см на сайте: **Expert-Consult.com**

World Peace!

ГЛАВА 6

Факторы роста и репродукция

Арманда Родригез
Мартин М. Мацук
Стефани А. Пангас

Важнейшую роль в выживании, начиная с периода раннего эмбрионального развития, играют многочисленные факторы роста. В частности, сигнальные пути представителей семейства трансформирующих факторов роста β (ТФР-β) очень важны для роста и дифференцировки клеток ряда типов, а также для регуляции развития эмбриональных стволовых клеток (embryonal stem cells, ESC). Например, активины поддерживают человеческие ESC в состоянии их тотипотентности, в то время как костные морфогенетические белки (bone morphogenetic proteins) отвечают за дифференцировку эмбриональных стволовых клеток. В ходе репродукции представители семейства ТФР-β работают совместно с сигнальными каскадами других факторов роста (например, с сайтом интеграции MMTV [WNT], эпидермальным фактором роста [ЭФР], фактором стволовых клеток [KIT], фосфоинозитид-3-киназой [PI3K] и Hippo), что позволяет поддерживать жизнь зародыша, развитие репродуктивных трактов, продукцию гамет и рождение нового поколения (*рис. 6.1*). В этой главе мы сосредоточимся на главных сигнальных путях факторов роста и их роли в развитии репродуктивного тракта млекопитающих, начиная с развития гоноцитов или первичных половых клеток (primordial germ cells, PGC), но для начала мы обратим внимание на роль ТФР-β в женской репродуктивной биологии. Обсуждение ростовых факторов важно для понимания тем, рассматриваемых в главах 8, 9, 11, 12 и 16, где обсуждается яичниковый цикл, матка, имплантация, развитие полового тракта и вопросы мужской репродукции.

Развитие яичника

- Регулируемая костными морфогенетическими белками экспрессия генов необходима для образования первичных половых клеток (PGC), их пролиферации и миграции в урогенитальный гребень.
- WNT/β-катениновый сигнальный путь весьма важен для дифференцировки и развития яичников.
- Разрыв зародышевого пузырька (germ cell cyst) с образованием яичникового резерва из примордиальных фолликулов, определяющих продолжительность фертильного возраста женщины, регулируется множеством сигнальных путей, в том числе фактором стволовых клеток (KITL), фактором роста нервов (NGF), мозговым нейротрофическим фактором (BDNF), сигнальными путями NOTCH-рецепторов, механическими мишенями рапамицина (mTOR), а также сигнальными преобразователями и активаторами (STAT).

Роль факторов роста в образовании и миграции первичных половых клеток

Образование будущих компонентов яичников и яичек млекопитающих происходит задолго до того, как становится возможным отчетливо различить бифункциональный орган (*рис. 6.2*). Факторы роста играют ключевую роль в поддержании зародышевой линии и миграции первичных половых клеток в половой гребень после их отделения от прочих клеток эмбриона. По наступлению гаструляции происходит индукция предшественников первичных половых клеток и их превращение в эпибласт в ответ на сигналы костного морфогенетического белка (BMP). Эти события были прослежены благодаря созданию мышиных генетических моделей (*табл. 6.1*) [1–4]. BMP4 и BMP8B, секретируемые внеэмбриональной эктодермой, и BMP2, секретируемый висцеральной эндодермой, необходимы для отделения предшественников первичных половых клеток (PGC) от соматических клеток эмбриона. Эти BMP в дозозависимой манере передают сигнал клеткам эпибласта через рецептор BMP, связанный с каскадом серин-треониновой киназы, в результате чего происходит фосфорилирование факторов транскрипции SMAD, SMAD1 и SMAD5. SMAD вместе с обычным своим спутником SMAD4, как было показано в исследованиях, играют важную роль в специализации первичных половых клеток (PGC). BMP2, BMP4 и BMP8B действуют на плюрипотентные клетки эпибласта между 5,5 и 6-ми сутками развития эмбриона и индуцируют их превращение в предшественники первичных половых клеток (PGC). Приблизительно на 6,25 сутки развития

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

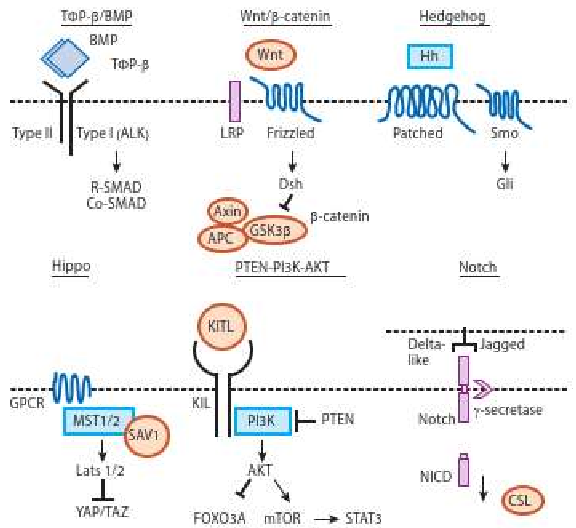


РИС. 6.1. Канонические способы передачи сигналов по шести главным путям развития яичниковых и маточных функций. *ТФР-β/BMP*: представители семейства трансформирующих факторов роста β секретируются в виде димерных белков, которые связываются с рецепторами серин-треониновых киназ типа I и II на клеточной поверхности; эти киназы фосфорилируют внутриклеточные факторы транскрипции SMAD (R-SMAD). После фосфорилирования R-SMAD образуют комплекс с обычным SMAD (co-SMAD); эти комплексы накапливаются в ядре, где регулируют активность экспрессии генов-мишеней. *WNT/β-catenin*: в отсутствие WNT β-катенин расщепляется комплексом, содержащим киназу-3 гликогенсинтазы (GKS3), аксин и фактор аденоматозного полипоза толстой кишки (APC). В присутствии WNT он связывается с рецептором Frizzled и корецептором (рецептороподобным белком липопротеина низкой плотности, low-density lipoprotein receptor-related protein [LRDP]), а β-катенин стабилизируется за счет инактивации GSK3B комплекса фосфопротеином Dishelved (Dsh). После этого β-катенин накапливается в цитозоле и переносится в ядро в составе транскрипционного комплекса, содержащего белки семейства ТФР/LEF (не показаны). *Hedgehog*: Hedgehog связывается с трансмембранным рецептором Patched, в результате чего подавляются активность рецептора Smoothened (Smo) и активация факторов транскрипции ассоциированного с глиомой онкогенного гомолога. *Hippo*: лиганды связываются со специфическими сопряженными с G-белком рецепторами (GPCR), что приводит к ингибированию сигнального пути Hippo. MST1/2 и регуляторный белок-гомолог Salvador-1 (Sav-1) фосфорилируют Lats1/2, в результате чего в свою очередь происходят фосфорилирование и подавление yes-ассоциированного белка (YAP)/TAZ. Дефосфорилирование YAP/TAZ приводит к перемещению этого белка из цитоплазмы в ядро, где он регулирует активность факторов транскрипции. *PTEN-PI3K-AKT*: Kit-лиганд (KITL) связывается с KIT, тирозинкиназой, стимулируя тем самым фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). PI3K фосфорилирует AKT, которая переносится в ядро, где ингибирует FOXO3A и активирует механическую мишень рапамицина (mTOR), а также стимулирует активность сигнального переносчика и активатора транскрипции 3 (STAT3). PTEN по механизму отрицательной обратной связи регулирует активность сигнального пути PI3K и AKT путем дефосфорилирования фосфатидилинозитол-3-фосфата и его превращения в фосфатидилинозитол-2-фосфат. *Notch*: Встроенный в плазматическую мембрану рецептор Notch связывается со своими лигандами, белками Delta-like и Jagged, расположенными на прилежащих мембранах. Это связывание стимулирует гамма-секретазный комплекс, который отщепляет внутриклеточный домен Notch (NICD). Отщепленный домен перемещается в ядро, где взаимодействует с представителями семейства факторов транскрипции DBF1, Su(H) и Lag1 (CSL). Центральные компоненты каждого из этих сигнальных путей показаны изолированно, без указания дополнительных позитивных и негативных регуляторных влияний

эмбриона в шести эпибластных клетках, прилегающих к внеэмбриональной эктодерме, начинают экспрессироваться регулируемые BMP гены специализации PGC, а также начинают экспрессироваться содержащие ПР-домены 1 (*Prdm-1;* называемые также *Blimp-1*) и *Prdm-14*. Совместно эти факторы способствуют образованию истинных предшественников PGC; это первые клетки, претерпевающие судьбоносное превращение на столь ранней стадии развития эмбриона [5]. На сроке 7,5 суток развития эмбриона обнаруживаются уже около 40 клеток, основоположниц PGC.

Табл. 6.1. Фенотипы мышей с мутациями генов, отвечающих за экспрессию белков сигнальных путей в первичных половых клетках (расположены в порядке времени активации в ходе эмбриогенеза)

Символ гена	Фенотип/данные
Bmp2	Летальны для эмбриона; снижение числа PGC
Bmp4	Летальны для эмбриона; отсутствие PGC
Bmp8b	Жизнеспособны; бесплодие самцов; уменьшение числа PGC
Smad1	Летальны для эмбриона; снижение числа PGC
Smad5	Летальны для эмбриона; снижение числа PGC
Smad4	Летальны для эмбриона; отсутствие PGC
Prdm1 (Blimp1)	Летальны для эмбриона; дефект специализации PGC
Prdm14	Бесплодие; дефект специализации PGC
Pou5f1 (Oct4)	Маркер плюрипотентности
Nanog	Маркер плюрипотентности
Sox2	Маркер плюрипотентности
Kitl	Разнообразные фенотипы в зависимости от природы мутации; дефект миграции PGC
Kit	Разнообразные фенотипы в зависимости от природы мутации; дефект миграции PGC
Tgfbr1 (ALK5)	Летальны для эмбриона; усиление миграции PGC

После того как в мышином эмбрионе происходит специализация PGC на сроке 7,5 суток, первичные половые клетки начинают экспрессировать маркеры плюрипотентности, включая POU (Pit-Oct-Unc) домен 5-го класса фактора транскрипции 1 (*Pou5f1*, также называемый *Oct4*), определяющий пол участок Y-box 2 (Sox2), *Nanog*, а также связанную с развитием плюрипотентности фосфатазу-3 (*Dppa3*, иначе называемая *Stella*) и щелочную фосфатазу (*Alpl*). Между 7,5 и 8,5 сутками эмбрионального развития в PGC происходят заметные изменения хроматина, повышается уровень триметилирования лизина в положении 27 гистона H3 (H3K27me3) и отмена диметилированных меток (H3K9me2) [6], являющихся отличительным признаком хроматина плюрипотентных стволовых клеток. H3K27me3 метки, как представляется, подавляют в соматических клетках экспрессию таких же генетических программ, как в эмбриональных стволовых клетках. Эти изменения заставляют первичную половую клетку остановиться на стадии G2 клеточного цикла, и в результате в PGC прекращается транскрипция. В течение этого времени клетка мигрирует от основания желточного мешка к половому гребню, в область задней кишки [6].

Для успешной миграции первичных половых клеток необходимы градиент внеклеточного матрикса и наличие различных хемоаттрактантов. При слишком массивном отложении внеклеточного матрикса миграция PGC замедляется. Например, подавление сигналов ТФР-β при целенаправленном удалении рецептора

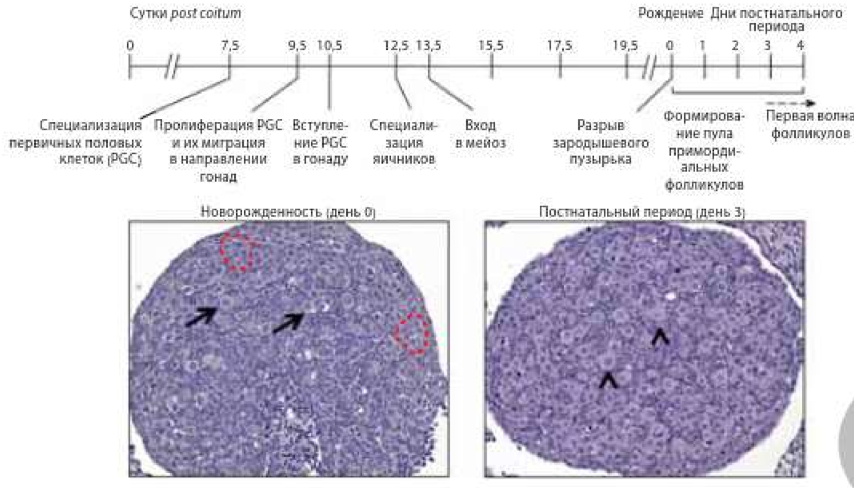


РИС. 6.2. Временная схема развития зародышевых линий от оплодотворения до рождения у мышей дикого типа. Дни *post coitum* показаны на *верхнем графике*; вехи развития указаны *ниже*. PGC — первичные половые клетки; *левый нижний рисунок* — гистологический препарат яичника новорожденной мыши (нулевой день постнатального периода). Ооциты организованы в зародышевые пузырьки (ограничены *прерывистой линией*), содержащие множество ооцитов с несколькими формирующимися примордиальными фолликулами (указаны *стрелками*). *Правый нижний рисунок* — гистологический препарат яичника мыши на третьи сутки после рождения. Большинство зародышевых пузырьков претерпели разрыв с формированием примордиальных фолликулов, которые в свою очередь образуют первичные фолликулы (*концы стрелок*)

ТФР-β типа 1 (*Tgfbr1*) приводит к усилению миграции благодаря снижению уровня индуцируемого ТФР-β синтеза коллагена типа 1 во внеклеточном матриксе [7]. Альтернативно при исследовании миграции в опытах *in vitro* было показано, что KITL — фактор роста, который связывается с KIT на первичных половых клетках (PGC), является эффективным аттрактантом, облегчающим миграцию первичных половых клеток в направлении полового гребня. В полном согласии с этой многообразной ролью путей KITL/KIT эти белки не только обеспечивают миграцию PGC, но также способствуют их выживанию и пролиферации. Сигнальные пути PI3K и SRC-киназы также участвуют в регуляции поведения PGC ниже места участия в ней KIT [8].

Специализация яичников

Пролиферация первичных половых клеток происходит на фоне их миграции к половому гребню и после колонизации. В это время гонада еще не проявляет половую дифференцировку и называется поэтому бипотенциальной или индифферентной. Необходимо участие сигнального пути костного морфогенетического белка и его воздействие на бипотенциальную гонаду для того, чтобы развилась ниша для мигрирующих первичных половых клеток. Делеция рецептора BMP типа 1 (*Bmpr2a/Alk3*) в клетках полового гребня приводит к гибели соматических клеток внутри мезенхимы мезонефрия и снижению содержания *Kitl* в целомическом эпителии, что в конечном счете ведет к снижению числа PGC и замедлению их миграции [9]. У мышей пролиферация PGC прекращается между 10,5 и 11,5 сутками эмбрионального развития, что соответствует 8–9-й неделе беременности у человека. Экспрессия гена *Bmp7* необходима для пролиферации зародышевых клеток, и у мышей, дефицитных по этому гену, число зародышевых клеток сильно уменьшено после 11,5 суток развития эмбриона [10]. Активин может замещать BMP7 в человеческих эмбрионах, так как BMP7 не экспрессируется в яичниках человека, а сигнальные пути BMP альтернативно вызывают апоптоз зародышевых клеток [11]. Активин способствует выживанию пролиферирующих зародышевых клеток человека до вступления первичных половых клеток в мейоз [12].

Дифференцировка бипотенциальной гонады и ее превращение в яичник требуют участия множества сигнальных входов, включая активность пути WNT/β-катенин. Частичная реверсия пола у мышей XX наблюдается с полным отсутствием *Wnt4*, катализируемого WNT пути активирующего белка *R-spondin 1* (*Rspo1*), или фоллистатина (*Fst*), антагониста сигнальных путей BMP и активина. Утрата функции *RSPO1* у пациентов с генотипом XX приводит к полной реверсии пола с женского на мужской, в то время как дупликация участка хромосомы, содержащего *WNT4* и *RSPO1* у больных с генотипом XY, приводит к полной реверсии пола с мужского на женский. Точно такая же реверсия пола с мужского на женский обнаруживается у мышей с избыточной экспрессией β-катенина. β-Катенин является главным действующим началом в специализации яичника, так как интегрирует сигналы, инициируемые семействами факторов роста WNT и ТФР-β. Активация сигнальных путей WNT делает возможными стабилизацию и перемещение в ядро β-катенина, который в свою очередь взаимодействует с рядом факторов транскрипции из семейства TCF/LEF, осуществляющих транскрипцию специфических генов [13]. Повышение уровня β-катенина препятствует экспрессии SOX9, транскрипционного фактора, который стимулирует развитие яичек, индуцируя развитие клеток Сертоли. Помимо этого, β-катенин повышает экспрессию *Fst*, который проявляет специфическую для женского пола экспрессию на 11,5 сутки эмбрионального развития.

Яичники особей, полностью дефицитных по *Wnt4* или *Fst,* образуют целомический сосуд, подобный таковому в яичке, а при рождении зародышевые клетки

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

утрачиваются. В яичниках особей с отсутствием гена *Wnt4* повышается экспрессия гена *Inhbb* (активина В), и в яичниках особей, полностью дефицитных по гену *Fst,* также экспрессируется *Inhbb*. Генетические перекресты между мышами, дефицитными либо по *Wnt4*, либо по *Fst*, препятствуют развитию целомического сосуда и позволяют сохранить нормальное развитие яичника. Это указывает на то, что экспрессия *Inhbb* (через подавление под влиянием Wnt4) или его активность (под антагонистическим влиянием фоллистатина) должны быть ограничены для того, чтобы осуществилась полноценная специализация яичника [14–16]. *Bmp2* также экспрессируется по женскому пути после 11,5 суток эмбрионального развития, хотя дефицитные по *Bmp2* мыши погибают до этого времени; функция этого гена пока остается не вполне ясной.

Образование яичникового резерва

В ходе эмбрионального развития ооциты внутри яичника образуют кластеры, называемые пузырьками зародышевых клеток (см. рис. 6.2). Эти кластеры образуются за счет агрегации и клонального деления клеток [17, 18]. Прохождение мейоза в ооцитах останавливается на фазе диплотен в профазе I, когда зародышевые клетки замыкаются соматическими в индивидуальные фолликулы, называемые примордиальными. Ооциты остаются в примордиальных фолликулах до их высвобождения и завершения мейоза I в ходе овуляции, после чего формируется яичниковый резерв, величина которого, как полагают, окончательно определяет продолжительность периода фертильности. Разрыв пузырьков зародышевых клеток происходит у мышей во время рождения, а у людей во втором триместре беременности. У мышей большая часть зародышевых клеток внутри пузырька погибает, а в примордиальном фолликуле остается одна треть [19]. Массивная гибель зародышевых клеток происходит и у человека, выживают приблизительно 1 млн из 6 млн, которые, как полагают, изначально присутствуют в яичниках плода.

Механизм того, как ооциты замыкаются в примордиальные фолликулы, остается неясным, хотя известно, что для этого требуется работа множества сигнальных путей, в частности тех факторов, которые опосредуют взаимодействие яйцеклеток с зародышевыми клетками (*рис. 6.3*). В разрыве зародышевого пузырька участвуют сигнальные пути — KITL, NGF, BDNF, Notch-Jagged, АМГ, mTOR и STAT [20, 21]. Один из механизмов образования примордиального фолликула предусматривает, что разрыв зародышевого пузырька происходит под действием Rac1, Rho-ГТФазы, за счет индукции переноса в ядро передатчика сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3), что приводит к активации транскрипции ооцит-специфических генов, включая *Jagged1, Nobox, Cdf9* и *Bmp15* в культуре клеток яичников мыши. Другой механизм предполагает, что сигнальные молекулы mTOR регулируют активность KITL, что облегчает разрыв гнезда зародышевых клеток и последующую сборку примордиального фолликула. Удаление генов *Tsc1* и *Tsc2*, негативных регуляторов активности комплекса mTOR 1 (mTORC1), из ооцитов нарушает дифференцировку прегранулезных клеток и приводит к преждевременной активации примордиального фолликула и истощению пула фолликулов в раннем зрелом возрасте. Подавление mTORC1 является критически важным звеном в поддержании достаточного объема пула резервных фолликулов [22, 23]. Обработка соматических клеток ингибиторами mTOR препятствует проникновению соматических клеток в зародышевые пузырьки в культивируемых *in vitro* яичниках. Следовательно, сигнальный путь mTOR критически важен для двунаправленного сообщения между соматическими клетками и ооцитами, облегчающего разрыв зародышевого пузырька и сборку фолликула [21, 24]. Некорректно протекший разрыв зародышевого пузырька может привести к образованию фолликулов, содержащих множество ооцитов (к образованию *полиовулярных фолликулов*), хотя влияние этого события на фертильность не вполне определено. У мышей с мутациями, касающимися семейства ТФР-β, например с дефицитом активина βА (*Inhba*), с избыточной экспрессией α-субъединицы ингибина и отсутствием экспрессии *Bmp15,* часто наблюдают образование полиовулярных фолликулов. Помимо этого, образование полиовулярных фолликулов может происходить при экспозиции новорожденных мышей к эстрогенам или эстрогеноподобным веществам, которые подавляют экспрессию яичникового активина, нарушая тем самым регуляцию хода разрыва зародышевого пузырька [25–27].

Источник происхождения соматических клеток, окружающих каждый примордиальный фолликул и становящихся со временем гранулезными клетками фолликула, активно обсуждается. Клетки Сертоли и гранулезные клетки могут происходить из инвазивных клеток целомического эпителия в ходе развития гонад, хотя сроки их специализации могут быть различными [28, 29]. Для дифференцировки в яичках клеток Сертоли требуется определяющий развитие яичка фактор SRY для регуляции активности фактора транскрипции *Sox9*. В яичниках вилообразный бокс 2

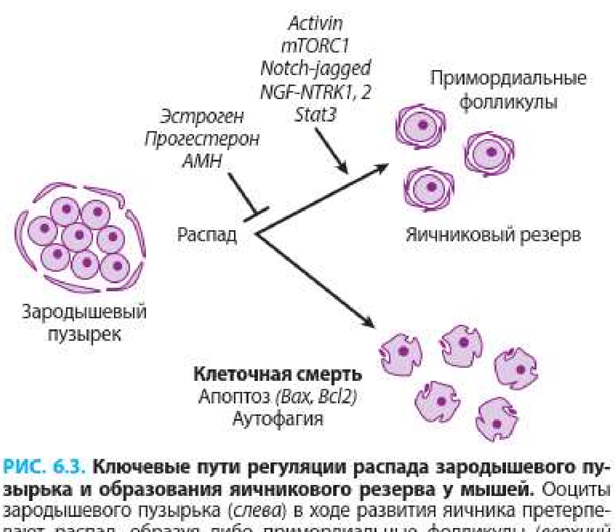


РИС. 6.3. Ключевые пути регуляции распада зародышевого пузырька и образования яичникового резерва у мышей. Ооциты зародышевого пузырька (*слева*) в ходе развития яичника претерпевают распад, образуя либо примордиальные фолликулы (*верхний путь*), либо погибая (*нижний путь*). Множество дремлющих примордиальных фолликулов составляет то, что называют истинным яичниковым резервом. Показаны некоторые ключевые системы передачи сигналов, регулирующих эти процессы. АМГ — антимюллеров гормон

World peace!

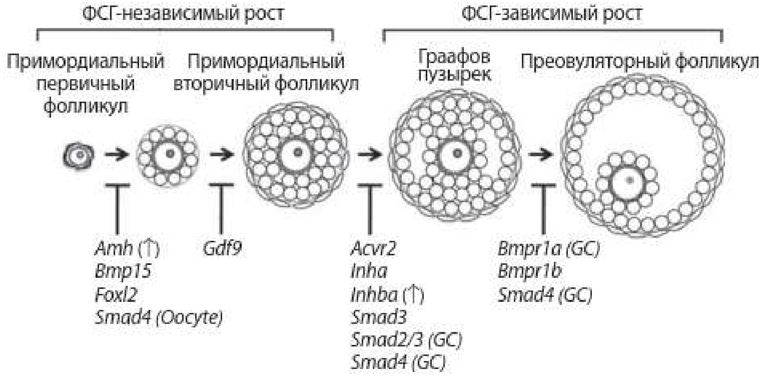


РИС. 6.4. Схема развития яичникового фолликула. Дремлющие примордиальные фолликулы рекрутируются в пул растущих фолликулов и вначале образуют «первичные» фолликулы по мере того, как гранулезные клетки переходят в клетки кубовидного эпителия и начинают пролиферировать, охватывая яйцеклетку. Множественные слои гранулезных клеток и присоединение слоев текальных клеток характеризуют образование «вторичных» фолликулов. После этого формируется граафов пузырек, и на этой стадии фолликул претерпевает дальнейшую дифференцировку и вступает в стадию третичного фолликула под воздействием гипофизарных гонадотропинов. Экспериментальная блокада развития фолликулов на мышиных моделях описана в тексте. *Стрелки*, расположенные над названиями генов, указывают наиболее быстрый переход

(*Foxl2*) поддерживает дифференцировку гранулезных клеток отчасти за счет подавления экспрессии *Sox9* [30]. Мутации в генах *FOXL2* сочетаются у человека с рядом заболеваний. Ген *FOXL2* мутирует у женщин с синдромом блефарофимоза, птоза и эпикантуса (BPES), который в одной из своих форм сочетается с первичной яичниковой недостаточностью. Мыши, полностью дефицитные по *Foxl2*, стерильны; у них мелкие недоразвитые яичники, а также наблюдаются нарушения сборки и роста примордиальных фолликулов (*рис. 6.4*). FOXL2 взаимодействует с различными факторами транскрипции, в том числе с SMAD2 и SMAD3, что позволяет осуществлять контроль за транскрипцией генов во внеяичниковых клетках, например, за счет регуляции генов *FSHβ*, *FST* и регуляции синтеза рецепторов ГнРГ в клетках передней доли гипофиза [31–33]. В развивающемся мышином яичнике BMP2 и FOXL2 совместно повышают экспрессию гена *Fst* [34]. Одна соматическая миссенс-мутация в FOXL2 сочетается практически со всеми опухолями, исходящими из гранулезных клеток [35], а эти опухоли встречаются у людей весьма редко. Данная мутация вызывает замену одной аминокислоты в ДНК-связывающем домене FOXL2, но функциональные последствия этой замены пока не вполне ясны.

Фолликулогенез в яичниках

- Представители надсемейства ТФР-β, GDF9, BMP15, АМГ, активин и ингибин совместно регулируют рост и развитие фолликулов в яичнике.
- Секретируемые ооцитом факторы роста (GDF9 и BMP15), а также представители ЭФР-семейства (амфирегулин, эпирегулин и бетацеллюлин) модулируют расширение яйценосного бугорка и созревание ооцита.

Развитие фолликула в яичнике

После образования покоящиеся примордиальные фолликулы представляют собой весь резерв ооцитов для циклов созревания и овуляции на протяжении всего репродуктивного возраста женщины. Этот источник не восполняется и не обновляется у млекопитающих, хотя в культурах удавалось получать подобные зародышевым стволовые клетки, способные дифференцироваться в ооциты [36]. После рекрутирования когорта примордиальных фолликулов проходит определенное число стадий развития фолликула, самые ранние из которых не зависят от действия гонадотропинов (см. рис. 6.4) [37]. Фосфоинозитид-3-киназы является ключевым ферментом, отвечающим за активацию ооцита внутри фолликула. Активация PI3K-сигнального пути за счет делеции негативного регуляторного белка *Pten* или утраты ингибирующего фактора транскрипции *Foxo3a* приводит к глобальной активации фолликула и стерильности у мышей [38]. Необходимость PI3K-сигнала в ооцитах может быть ограничена примордиальной стадией развития фолликула, потому что условная делеция у мышей гена *Pten*, начиная со стадии первичного фолликула, не влияет на репродуктивные функции [39]. Другие ооцит-специфические каскады активации факторов транскрипции регулируют раннее развитие ооцита. К таким факторам относят *Nobox*, *Sohlh1*, *Sohlh2* и *Figla*, которые инициируют специфичные для ооцита паттерны генной экспрессии. Мутации в генах *NOBOX* и *FIGLA* или в генах их нижерасположенных мишеней, таких как *GDF9* и *BMP15*, отвечают за развитие у женщин первичной яичниковой недостаточности [40].

Вслед за активацией примордиального фолликула гранулезные клетки подвергаются превращению из чешуйчатых в кубовидные, образуя «первичные фолликулы» (см. рис. 6.4). Пролиферация гранулезных клеток продолжается, а второй слой соматических клеток, состоящий из текальных клеток, рекрутируемых из стромы яичника, формирует слой, прилежащий к базальной оболочке снаружи, к самому внешнему слою гранулезных клеток, и в результате образуются «вторичные фолликулы». Представитель семейства специфичных для ооцитов факторов ТФР-β, фактор 9 роста и дифференцировки (*Gdf9*) нужен на этой стадии развития фолликула, так как у мышей, дефицитных по *GDF9*, развитие останавливается на стадии перехода от первичного ко вторичному фолликулу, и текальная оболочка не образуется (см. рис. 6.4; *табл. 6.2*). Текальные клетки необходимы для стероидогенеза, так как

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Таблица 6.2. Мышиные модели для лигандов семейства трансформирующих факторов роста β (в алфавитном порядке)

Мутантный ген	Репродуктивный фенотип	Состояние фертильности
Amh	Избыточная активация примордиальных фолликулов	Нормальная
Bmp6	Подавление овуляции	Снижение
Bmp7	Уменьшение числа первичных половых клеток	N.A.*
Bmp15	Нарушение овуляции и оплодотворения	Нормальная или сниженная
Gdf9	Остановка развития на стадии первичного фолликула	Бесплодие
Fst	Потеря ооцитов при рождении	N.A.
Fst (условно)	Уменьшение числа растущих фолликулов, нарушения овуляции и оплодотворения	От сниженной до бесплодия
Inha	Бесплодие, аномальный рост фолликулов, стромальные опухоли полового тяжа	Бесплодие
Inhba (условно)	Увеличение числа полиовулярных фолликулов	Сниженная
Inhbb	Нарушения лактации	Бесплодие
Inhba Inhbb (условно)	Повышение числа граафовых пузырьков и накопление желтых тел	Бесплодие
Tgfb2	Повышение числа ооцитов после рождения	N.A.*

N.A. — данные недоступны в связи с ранней эмбриональной или перинатальной летальностью.

они продуцируют андрогены, необходимые для синтеза эстрогенов, а также образуют дополнительные факторы роста и питательные вещества, необходимые для роста фолликула [41]. Прекращение развития фолликулов при делеции гена *Gdf9* происходит вследствие избыточной продукции ингибина α (*Inha*), одной из субъединиц, которая необходима для продукции белкового гормона ингибина, антагониста активина. У мышей с отсутствием обоих генов — *Inha* и *GDF9* — развиваются многослойные фолликулы с морфологически отчетливым слоем клеток, напоминающих текальные. Однако на самом деле эти якобы текальные клетки у мышей с данным генетическим дефектом никогда полностью не дифференцируются и являются функционально неполноценными, так как не экспрессируют ключевые гены, такие, например, как ген *17α-гидроксилазы* (*CYP17*), ген рецептора к ЛГ *Lhcgr* и *Kit* [42].

Еще один дополнительный представитель семейства ТФР-β — АМГ (антимюллеров гормон), также важен в качестве регулятора раннего развития фолликула, в частности, в связи с его способностью ингибировать активацию примордиального фолликула (см. табл. 6.2). АМГ был открыт благодаря его функции в определении пола и способности вызывать регрессию мюллерова протока в ходе развития мужского репродуктивного тракта (см. раздел «Регрессия мюллеровых протоков»). В яичнике АМГ экспрессируется в гранулезных клетках растущих фолликулов до того момента, когда они становятся зависимыми от ФСГ на поздней стадии, на стадии развития граафова пузырька. Мыши с полным отсутствием гена, отвечающего за продукцию АМГ, вначале имеют такую же численность потомства, как и мыши дикого типа, но затем в их яичниках происходит резкое уменьшение числа примордиальных фолликулов в сравнении с числом растущих фолликулов. Это позволяет предположить, что АМГ по механизму отрицательной обратной связи регулирует активацию примордиальных фолликулов [43]. У женщин содержание АМГ в сыворотке крови проявляет тесную корреляцию с числом граафовых пузырьков, и тот и другой показатель снижаются по мере старения. Таким образом, АМГ можно считать полезным клиническим маркером яичникового резерва и использовать для диагностики некоторых женских заболеваний. Рамки клинического применения были расширены за счет использования этого показателя для мониторинга яичникового резерва, ответа *in vitro* на искусственное оплодотворение, рецидивов опухолей из гранулезных клеток и для диагностики первичной яичниковой недостаточности [44, 45].

Координация и взаимодействие между клетками разных типов в фолликуле является залогом нормального развития фолликула [46]. Множественные сигнальные пути испытывают чрезвычайно важные влияния со стороны таких факторов, как WNT-β-катенин, сигналы стероидных гормонов и влияние со стороны факторов KIT-KITL [1, 47]. Фолликулы на стадии, предшествующей образованию третичного фолликула, контролируются преимущественно внутрияичниковыми факторами, независимыми от действия гипофизарного ФСГ (см. рис. 6.4). Мыши с делецией гена, отвечающего за экспрессию β-субъединицы ФСГ (*Fshb*), бесплодны, и в их яичниках не образуются граафовы пузырьки. Подобную блокаду развития фолликулов наблюдают также у мышей с делецией генов активинсвязывающего рецептора — *Acvr2a*. Эта мутация подавляет продукцию ФСГ, так как теряется сигнал активина, стимулирующего секрецию ФСГ в гипофизе. Введение экзогенных гонадотропинов мышам с делецией *Fshb* приводит к овуляции, восстанавливая нормальный фенотип [48] и показывая, как независимость от гонадотропинов на ранних стадиях развития фолликула сменяется зависимостью на поздних стадиях роста фолликула (см. рис. 6.4).

В недавних исследованиях были обнаружены дополнительные сигнальные пути, реализуемые фактором Hippo, и установлено их значение для фолликулогенеза (см. рис. 6.1) [49–51]. Сигнальный путь Hippo весьма консервативный и был открыт сначала у дрозофил. Этот фактор контролирует размеры органов и клеточный гомеостаз. Было высказано предположение об участии его в возникновении некоторых болезней у человека, в частности рака [52]. Различные компоненты этого сигнального пути, включая крупные гомологи супрессоров опухоли (LATS1, LATS2), протеинкиназа-20 стерильности млекопитающих 1 (mammalian sterile 20-like protein kinase, MST1) и yes-ассоциированный белок (yes-associated protein, YAP1) экспрессируются в мышиных ооцитах в примордиальных, первичных,

World peace!

вторичных и третичных фолликулах, а также в соматических гранулезных клетках [51, 53]. Экспрессия данных компонентов зависит от стадии и возраста мыши. При отсутствии гена *Lats1* в яичниках увеличивается число погибших половых клеток и уменьшается число примордиальных фолликулов и активированных фолликулов в сравнении с яичниками мышей дикого типа [50]. Мутации белка YAP сочетаются с синдромом поликистозных яичников, ановуляторными циклами, гиперандрогенией и аномальным ростом яичниковых фолликулов [54]. Далее в яичниках женщин, страдающих первичной яичниковой недостаточностью, наблюдали рост граафовых пузырьков после фрагментации яичников, которая позволяла нарушить сигнальный путь Hippo, и обработки их ингибиторами PTEN и активаторами PI3K для стимуляции AKT после пересадки [49]. Зрелые ооциты из фрагментированного яичника извлекали для оплодотворения *in vitro* (IVF-ET), после чего оплодотворенную яйцеклетку имплантировали в матку, добиваясь рождения здорового ребенка [49]. Вместе эти факты позволяют утверждать, что сигналы Hippo ограничивают рост фолликулов, что может оказаться полезным в создании альтернативных методов лечения бесплодия у больных с первичной яичниковой недостаточностью или с другими заболеваниями, когда не срабатывают стандартные методы искусственного оплодотворения.

Активин является гомодимером, состоящим из двух β-субъединиц, являющихся у млекопитающих продуктами транскрипции одного из четырех генов, в первую очередь *Inhba* или *Inhbb*, которые продуцируют активин A (гомодимеры βA:βA), активин B (βB:βB) и активин AB (βA:βB). Ингибин является антагонистом активина и образуется за счет димеризации продуктов гена *Inhba* или *Inhbb* с отличной α-субъединицей, продуктом гена *Inha* (α:βA, ингибин A или α:βB для ингибина B). Активин и ингибин были открыты в результате обнаружения их способности стимулировать (активин) или подавлять (ингибин) секрецию ФСГ в гипофизе [55]. В настоящее время известно, что они являются мощными регуляторными белками с аутокринными, паракринными и эндокринными функциями, участвующими в поддержании гомеостаза во многих тканях эмбриона и взрослого человека, в том числе и в яичниках. Ингибин конкурирует с активином за связывание с рецепторами последнего и с корецептором бетагликаном [56, 57]. Сигнальные пути активина можно ингибировать также фоллистатином — белком, который с высокой аффинностью связывается с рецепторами активина, вытесняя его из этой связи.

Субъединицы активина, кодируемые генами *Inhba* и *Inhbb*, экспрессируются главным образом в гранулезных клетках, хотя рецепторы локализованы как в гранулезных клетках, так и в текальных клетках и ооцитах [58]. Яичниковый активин стимулирует пролиферацию клеток, а также может модулировать действие ФСГ и регулировать стероидогенез. Мыши с делецией гена *Inhba* и гена *Fst* погибают вскоре после рождения от дефектов в строении мозгового и лицевого черепа [59–61]. Самки мышей, полностью дефицитные по гену *Inhbb*, приносят нормальное здоровое потомство, но детеныши не выживают, так как у матери нарушена лактация [62]. Тканеспецифичная делеция (условная) гена *Inhba* и гена *Fst* была осуществлена в гранулезных клетках (*табл. 6.3*; см. также табл. 6.2). Поэтапное удаление генов обеих субъединиц активина (т.е. условная делеция *Inhba* с одновременной тотальной утратой *Inhbb*) приводит к стерильности самок [63]. У дефицитных по активину мышей наблюдают увеличение третичных фолликулов, но при этом нарушение хода овуляции, что позволяет предполагать, что роль активина на стадии, предшествующей образованию граафова пузырька, либо ограничена, либо дублируется другими факторами. Удивительно, что в яичниках при дефиците активина с возрастом образуется больше желтых тел и наблюдается повышение секреции двух гормонов репродуктивной оси — ФСГ и прогестерона. Желтые тела, временные эндокринные структуры, продуцирующие прогестерон, необходимый для наступления беременности, теряют способность к атрезии при дефиците активина, что поддерживает гипотезу о важной роли активина именно на финальной стадии развития фолликулов.

Активность одного ключевого гена, регулируемого представителем семейства трансформирующих факторов роста β — гена *Ctgf* (фактора роста соединительной ткани, connective tissue growth factor), снижается в яичниках при дефиците активина [63]. Условная делеция *Ctgf* также приводит к нарушению овуляции и увеличению числа персистирующих желтых тел, как и при дефиците активина в яичнике [64]. Дополнительные данные позволяют предполагать, что FOXO1/3 взаимодействует с сигнальными путями активина и BMP2 в гранулезных клетках, регулируя продукцию ФСГ в гипофизе и стимулируя созревание фолликулов на стадии, предшествующей образованию граафова пузырька, и на ранней стадии его функционирования [65].

Фоллистатин и ингибин являются двумя антагонистами активина. Условная делеция гена фоллистатина в гранулезных клетках приводит к бесплодию у мышей (см. табл. 6.2) [66]. Делеция гена α-субъединицы ингибина (*Inha*) также приводит к бесплодию и нарушению роста фолликулов и, что важно, вызывает развитие опухолей половых тяжей (см. табл. 6.2) [67, 68]. Продукция активина этими опухолями приводит к смерти от раковой кахексии в раннем взрослом состоянии у дефицитных по *Inha* самцов и самок мышей [69]. Развитие опухолей у дефицитных по гену *Inha* мышей можно замедлить удалением гена *Acvr2a*, делецией одного из подавляющих продукцию активина транскрипционных факторов (*Smad3*; см. ниже) или избыточной экспрессией фоллистатина. Данные модели поддерживают гипотезу о стимулирующей рост роли активина в гранулезных клетках и в патогенезе стромальной опухоли полового тяжа.

SMAD2 и SMAD3 являются основными транскрипционными факторами, которые опосредуют сигналы активина — ТФР-β и GDF9. Вероятно, в процессе развития гранулезных клеток имеет место значительная функциональная избыточность этих белков, так как условная делеция либо *Smad2*, либо *Smad3* не приводит к репродуктивным нарушениям (см. табл. 6.3).

World book, please!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 6.3. Фенотипы мышей с делециями в клетках яичников генов транскрипционных факторов SMAD

Ген	Cre-элемент	Клеточно-специфическая делеция	Репродуктивный фенотип	Состояние фертильности
Smad1	*Amhr2cre*	Гранулезная клетка	Отсутствует	Норма
Smad2	*Amhr2cre*	Гранулезная клетка	Отсутствует	Норма
Smad3	*Amhr2cre*	Гранулезная клетка	Отсутствует	Норма
Smad4	*Amhr2cre*	Гранулезная клетка	Уменьшение числа третичных фолликулов и частоты овуляций, дефекты клеток яйценосного бугорка, усиление стимуляции желтого тела, повышение уровня прогестерона	Сниженная фертильность, в течение первых 6 месяцев жизни фертильность снижается на 50%
Smad4	*Gdf9-icre*	Ооцит	Уменьшение размеров помета	Снижение фертильности
Smad4	*Zp3-cre*	Ооцит	—	Норма
Smad5	*Amhr2cre*	Гранулезная клетка	Отсутствует	Норма
Smad8	*Knockout*	Глобально	Отсутствует	Норма
Smad2 Smad3	*Amhr2cre*	Гранулезная клетка	Уменьшение числа граафовых пузырьков и овуляций, дефекты клеток яйценосного бугорка	Снижение фертильности; на 5-м месяце жизни развивается бесплодие
Smad1 Smad8	*Amhr2cre*	Гранулезная клетка	Отсутствует	Норма
Smad5 Smad	*Amhr2cre*	Гранулезная клетка	Отсутствует	Норма
Smad1 Smad5	*Amhr2cre*		Опухоли гранулезных клеток	Снижение фертильности; затем на 4–6-м месяце жизни развивается бесплодие
Smad1 Smad5 Smad8	*Amhr2cre*		Опухоли гранулезных клеток	Снижение фертильности; затем на 4–6-м месяце жизни развивается бесплодие
Smad1 Smad5 Smad4	*Amhr2cre*		Повышение частоты атрезии фолликулов, уменьшение размеров опухолей гранулезных клеток и редукция метастазов	Стерильность

Однако одновременная условная делеция *Smad2*/*Smad3* в гранулезных клетках мыши приводит к снижению фертильности и плодовитости, а также к снижению числа фолликулов, вступающих в стадию граафова пузырька, и фолликулов, подвергшихся преждевременной лютеинизации. Кроме того, нарушается расширение яйценосного бугорка, т.е. процесс образования внеклеточного матрикса и утрата связей ооцита с бугорком, каковая происходит в ходе овуляции (см. ниже) [70]. Фенотип после делеции *Smad2*/*Smad3* подобен фенотипу, который возникает после клеточноспецифичной условной делеции *Smad4* [71], хотя при последней возрастает частота атрезии фолликулов, не вступивших в стадию третичного фолликула, что заставляет предполагать, что зависимый от SMAD4, но не связанный со SMAD2/3, путь может играть важную роль в предупреждении преждевременной атрезии незрелых фолликулов.

Несколько костных морфогенетических белков экспрессируются на преантральной и антральной стадиях развития фолликулов в ооцитах (*Bmp6* и *Bmp15*), гранулезных клетках (*Bmp2*) и текальных клетках (*Bmp4* и *Bmp7*). У мышей с целенаправленной делецией *Bmp6* имеются небольшие изменения в плодовитости; возможно, BMP6 регулирует некоторые аспекты овуляции [72]. BMP15 играет важную роль в плодовитости овец (см. следующий раздел) и может взаимодействовать с GDF9, в то время как у мышей, лишенных *Bmp15*, но сохраняющих один аллель *Gdf9*, наблюдают уменьшение численности помета в сравнении с мышами, у которых имеет место только делеция *Bmp15* [73]. Условная делеция в яичниках генов обоих BMP-рецепторов — *Bmpr1a* и *Bmpr1b* — приводит к развитию гранулезоклеточных опухолей, как и в результате делеции расположенных ниже BMP-сигнала белков SMAD — *Smad1* и *Smad5*. Анализ гистологических и гормональных данных, а также экспрессии генов у мышей с делециями *Smad1*/*Smad5* показывает картину, напоминающую картину ювенильной гранулезоклеточной опухоли у человека [74]. Мыши с делециями *Smad1*/*Smad5* погибают от метастатической болезни, а не от ракового кахектического синдрома, как у мышей с делецией гена *Inha*. Это позволяет предположить, что при опухолях, вызванных делецией *Smad1*/*Smad5*, не происходит избыточная экспрессия активина. Тем не менее активированные фосфорилированием SMAD2 и SMAD3 обнаруживают при опухолях, обусловленных делециями *Smad1*/*Smad5* или *Inha*, так же как и у человека при ювенильных гранулезоклеточных опухолях, а это позволяет предполагать, что активный SMAD2/3 путь играет консервативную роль в возникновении и прогрессировании гранулезоклеточных опухолей. Одновременная делеция *Smad4* у мышей с делецией *Smad1*/*Smad5* (что создает тройную условную делецию *Smad1*/*Smad5*/*Smad4*) приводит к замедлению роста гранулезоклеточных опухолей с повышением в них доли апоптоза, что поддерживает гипотезу о том, что SMAD4-зависимый сигнал, опосредуемый, вероятно, через ТФР-β, важен для стимуляции прогрессирования опухоли [75].

World peace!

Расширение яйценосного бугорка и овуляция

За преантральным ростом фолликула следует антральная стадия (стадия формирования граафова пузырька или третичного фолликула), которая характеризуется образованием полости (граафова пузырька), наполненной жидкостью (см. рис. 6.4). Под влиянием гипофизарных гонадотропинов третичные фолликулы проходят окончательную дифференцировку, овуляцию, а затем образуют желтое тело. Вследствие образования пузырька преовуляторный фолликул содержит две независимые популяции гранулезных клеток: линию муральных гранулезных клеток, выстилающих стенку фолликула и расположенных ближе всего к теке, и сосудистую, так как клетки яйценосного бугорка окружают ооцит и связаны с ним для выполнения своих функций (*рис. 6.5*). Вклад ростовых факторов в функции муральных клеток и клеток яйценосного бугорка становится особенно заметным на фоне всплеска секреции ЛГ. Рецептор к ЛГ (*Lhcgr*) экспрессируется преимущественно в муральных гранулезных клетках, что позволяет им реагировать на усиленную секрецию ЛГ, каковая запускает каскад событий, приводящих к возобновлению мейоза в ооците, расширению яйценосного бугорка, разрыву фолликула и окончательной дифференцировке гранулезных и текальных клеток, приводящей к образованию желтого тела. Расширение яйценосного бугорка, которое представляет собой продукцию богатого гиалуроном внеклеточного матрикса, окружающего ооцит, инициируется всплеском секреции ЛГ и является необходимым условием нормальной овуляции и успешного оплодотворения. Однако поскольку гранулезные клетки лишены рецепторов к ЛГ и ХГ, но все же реагируют на повышение секреции ЛГ, этот гормон, вероятно, оказывает на судьбу гранулезных клеток опосредованное, непрямое действие.

Каким образом всплеск секреции ЛГ приводит к индукции генов-мишеней в клетках яйценосного бугорка, генов, экспрессия которых важна для расширения бугорка? Conti и сотрудники показали, что всплеск секреции ЛГ вызывает быстрое повышение активности представителей семейства ЭФР-подобных факторов, амфирегулина (AREG), эпирегулина и бетацеллюлина (BTC) именно в муральных гранулезных клетках преовуляторных фолликулов (см. рис. 6.5) [76]. Эти лиганды синтезируются как мембранные белки и высвобождаются с клеточной поверхности в жидкость, наполняющую фолликул путем протеолитического отщепления. Похожие на эпидермальный фактор роста ЭФР белки активируют рецептор ЭФР (ЭФРР) на поверхности клеток бугорка, опосредуя воздействие всплеска секреции ЛГ, стимулируя расширение бугорка и созревание ооцита. Воздействие этих ЭФР-подобных факторов на расширение бугорка реализуется за счет повышения активности генов, кодирующих гиалуронансинтазу 2 (*Has2*), белок-6, индуцированный фактором некроза опухоли (*Tnfaip6*), пентраксин 3 (*Ptx3*) и простагландинсинтазу 2 (*Ptgs2*), продукты которых необходимы для образования и стабилизации внеклеточного матрикса бугорковых клеток (см. ниже). Транскрипты *Areg*, *Ereg* и *Btc* также обнаруживаются в комплексах ооцитов с бугорковыми клетками после всплеска секреции ЛГ, что подтверждает гипотезу о том, что петля аутокринной регуляции поддерживает высокую экспрессию ЭФР-подобного фактора роста в клетках яйценосного бугорка. Эти данные имеют значение не только для мышей, так как в фолликулярной жидкости пациенток, которым выполняют экстракорпоральное оплодотворение, обнаруживается высокое содержание амфирегулина [77, 78].

Несмотря на то что ЭФР-подобные факторы играют важную роль в росте яйценосного бугорка и созревании ооцитов, секретируемые ооцитами факторы роста также весьма важны для роста и расширения яйценосного бугорка. *In vitro* расширение изолированных комплексов бугорков и ооцитов может происходить при добавлении в среду эпидермального фактора роста (а также ФСГ или аналогов цАМФ). Для роста бугорка требуется ооцит, так как при удалении ооцита из комплекса яйценосный бугорок теряет способность к расширению, если в среду добавить только ФСГ или ЭФР [46]. Расширение комплексов восстанавливается, если добавить в культуру

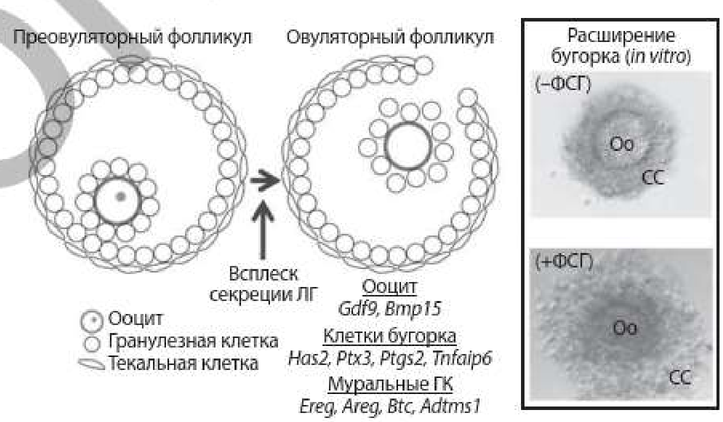


РИС. 6.5. Овуляция и расширение яйценосного бугорка у мыши. Перед всплеском секреции ЛГ преовуляторный фолликул содержит ооцит (Оо), окруженный клетками яйценосного бугорка (CC) и отделенный от муральных гранулезных клеток жидкостью, наполняющей полость, называемую граафовым пузырьком. После всплеска секреции ЛГ клетки бугорка осуществляют расширение и внедряются в гиалуроновый матрикс, а комплекс, состоящий из вещества бугорка и ооцита, выталкивается из фолликула. На правом рисунке показан пример расширения яйценосного бугорка *in vitro* с использованием интактных мышиных комплексов ооцита и матрикса бугорка и обработки препарата фолликулостимулирующим гормоном. Указаны гены, которые играют важную роль в расширении яйценосного бугорка

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

чистые ооциты или среду, в которой инкубировали очищенные ооциты, а это доказывает, что в расширении яйценосных бугорков участвуют также и факторы роста, присутствующие в ооцитах. Как уже было сказано выше, развитие фолликулов прекращается у мышей, лишенных гена *Gdf9*, на первой стадии развития. Однако рекомбинантный GDF9 активирует экспрессию генов *Has2, Ptgs2, Ptger2, Tnfaip6* и *Ptx3* в культурах гранулезных клеток [79, 80]. Введение мышиных ооцитов с мелкими интерферирующими РНК *Gdf9*, но не мелкими интерферирующими РНК *Bmp15*, подавляет экспрессию *Has2* и *Ptgs2* и расширение бугорка, если лишенные ооцитов комплексы инкубируют с генно-модифицированными ооцитами [81].

Матрикс бугорковых клеток содержит незаменимую сеть гиалуронана и белков. Гиалуронановые цепи образуют структурный остов бугоркового матрикса, а эти цепи стабилизируются за счет взаимодействия с другими матриксными белками. TNFAIP6 катализирует образование ковалентных перекрестных связей между гиалуронаном и тяжелой цепью поступающего из сыворотки ингибитора интер-α-трипсина (IαI), а PTX3 стабилизирует матрикс бугорка за счет взаимодействия с IαI. PTGS2 синтезирует рецептор к простагландину E_2 и простагландину EP2 (PTGER2); этот фермент работает выше TNFAIP6. Несмотря на то что в яичники, в которых отсутствует экспрессия *Has2*, пока не были смоделированы в опытах с генно-модифицированными мышами, важность активации других, регулируемых ЭФР/GDF9/BMP-15 генов для расширения яйценосного бугорка очевидна. Целенаправленное разрушение *Ptgs2*, рецептора 2 простагландина Е (*Ptger2*), *Tnfaip2* или *Ptx3* приводит к нарушению или к полному прекращению расширения яйценосного бугорка и выраженному нарушению фертильности, в то время как полностью дефицитные по *Tnfaip6* самки мышей полностью стерильны. Делеция *Has2* в культурах комплексов бугорков и ооцитов подавляет расширение бугорка. Биосинтез IαI в печени требует присутствия легкой цепи α1-микроглобулина/бикунина (кодируемого геном *Ambp*) для осуществления правильной сборки и секреции, и у лишенных гена *Ambp* самок нарушается расширение яйценосного бугорка и развивается нарушение фертильности. Таким образом, секретируемые ооцитом факторы роста (GDF9 и BMP15), а также ЭФР-подобные факторы роста (AREG, EREG и BTC) объединяются для индукции целого ряда генов, которые необходимы для расширения яйценосного бугорка и поддержания фертильности у млекопитающих.

Мутации у мышей, овец и людей сыграли важную роль в идентификации ключевых функций GDF9, BMP15 и их последующих генных продуктов в осуществлении расширения яйценосного бугорка. Сигнал GDF9 реализуется за счет гетеродимерного комплекса типа 1 и рецепторов типа 2, которые фосфорилируют SMAD2/3, а комплекс с SMAD4 и условная делеция *Smad2* и *Smad3* или *Smad4* в гранулезных клетках, использующих *Amhr2-cre*, нарушают расширение яйценосного бугорка *in vivo* и подавляют фертильность (как уже было сказано выше) [70, 71].

Недавно проведенные исследования показали, что рекомбинантные мышиные и человеческие гетеродимеры GDF9:BMP15 являются более биологически активными, чем гомодимеры GDF9 и BMP15, в расширении яйценосного бугорка *in vitro*. Далее гетеродимеры GDF9:BMP15 активируют преимущественно путь SMAD2/3, вероятно, через рецепторный комплекс BMPR2-ALK4-ALK6 в мышиных и человеческих гранулезных клетках [82]. Спонтанные мутации *BMP15* и *GDF9* или рецепторов BMP типа 1, *BMPR1B/ALK6* у овец оказывают модулирующее воздействие на овуляцию (*табл. 6.4*). В большинстве случаев гетерозиготные мутации в гене *BMP15* или *GDF9* повышают частоту овуляций, а гомозиготные нуль-особи являются стерильными. Яичники гомозиготных мутантных овец выглядят сходно с яичниками мышей с делецией гена *Gdf9*; развитие фолликулов в обоих случаях останавливается на первой стадии. Частичная иммунологическая нейтрализация GDF9, BMP15 или их комбинация у овец повышает частоту овуляций и численность ягнят в помете, а это указывает на то, что и GDF9, и BMP15 участвуют в регуляции этого процесса [83]. Генетические варианты были выявлены и у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (*BMP15* или *GDF9*) или при рождении дизиготной двойни (*GDF9*).

Несмотря на то что существуют убедительные данные в пользу того, что GDF9 достаточно для того, чтобы выполнять функции CEEF (cumulus expansion-enabling factor; фактор, облегчающий экспансию бугорка), имеется, однако, неясность относительно того, является ли GDF9 единственным CEEF [84]. Считается, что BMP15 тоже участвует в регуляции расширения яйценосного бугорка и стимулирует экспрессию ЭФР-подобных факторов роста в клетках бугорка *in vitro* [85]. Несмотря на то что нарушения фертильности у мышей с генотипом $Bmp15^{-/-}$ выражены очень слабо, а мыши

Табл. 6.4. Мутации, влияющие на частоту овуляций и плодовитость у овец, касающиеся BMP15 и GDF9

Ген	Мутация	Порода	Домен белка	Тип мутации
GDF9	FecGH	Belclare, Cambridge	Зрелый	Замещение
BMP15	FecGE	Santa Ines*	Зрелый	Замещение
	FecXB	Belclare	Зрелый	Замещение
	FecXI	Inverdale	Зрелый	Замещение
	FecXH	Hanna	Зрелый	Преждевременная остановка
	FecXG	Galway	Prepro	Замещение; преждевременная остановка
	FecXL	Lacaune	Зрелый	Замещение
	FecXR	Rasa Aragonesa	---	Преждевременная остановка
BMPR1B	FecB	Booroola** Merlino Hu, Han Garole Javenise Thin-tail	Киназный домен	Замещение

*У гетерозигот нормальная частота овуляций; у гомозигот частота овуляций увеличивается; **У гетерозигот и гомозигот частота овуляций увеличена; у гетерозигот увеличение составляет половину увеличения у гомозигот по сравнению с диким типом.

с генотипом *Gdf9*$^{+/-}$ фенотипически нормальны, у двойных мутантов из инбредной линии 129SvEV с генотипом *Gdf9*$^{+/-}$ *Bmp15*$^{-/-}$ наблюдают бесплодие, связанное с нарушением расширения яйценосного бугорка [73]. Совместное культивирование *Gdf9*$^{+/-}$ *Bmp*$^{-/-}$ ооцитов с ООХ-бугорковыми комплексами не обеспечивает расширение яйценосного бугорка в присутствии ФСГ, а клетки бугорка отличаются низким уровнем активации митоген-активируемой протеинкиназы, что позволяет предположить, что BMP15 действует синергически с GDF9 в качестве CEEF [86]. Считается, что BMP15-сигнал передается через рецептороподобную киназу активина типа 1 (ALK6), известную также под названием BMPR1B, активируя при этом сигнальные пути SMAD1/5/8 [87]. Самки мышей с генотипом *Bmpr1b*$^{-/-}$ бесплодны вторично по причине нарушения расширения яйценосного бугорка, несмотря на парадоксальное повышение экспрессии *Ptgs2* [88]. Наконец, BMP15 обнаруживают в фолликулярной жидкости пациенток, которым выполняют экстракорпоральное оплодотворение; это соединение связано с усилением способности к оплодотворению и нормальным развитием эмбриона [89].

Несмотря на то что прямую связь BMP15 с расширением яйценосного бугорка у человека не наблюдали непосредственно в комплексах ооцита с бугорком, в других исследованиях наблюдали сочетание высокого уровня *HAS2* и *PTGS2* в клетках человеческого бугорка с улучшением состояния эмбриона [90, 91]. Поскольку *BMP15* и *GDF9* вместе и одновременно экспрессируются в клетках комплексов бугорка и ооцита [92], относительный вклад каждого гомодимера или гетеродимера в расширение яйценосного бугорка у человека только предстоит определить. Исследования, проведенные на мышах с генотипами *Bmp15*$^{-/-}$ и *Gdf9*$^{+/-}$ *Bmp15*$^{-/-}$, позволяют, однако, предположить, что оба этих ростовых фактора влияют на способность ооцитов к развитию после оплодотворения [86, 93].

NRIP1, известный также как RIP140, выступает в роли корегулятора из надсемейства ядерных рецепторов. Самки мышей с генотипом *Nrip1*$^{-/-}$ вторично бесплодны вследствие отсутствия овуляций; однако неразорвавшиеся фолликулы этих мышей образуют желтые тела, несмотря на присутствие ооцита [94]. Более детальный гистологический анализ нулевых по *Nrip* яичников показал нарушение расширения яйценосного бугорка, а это позволяет предполагать, что NRIP1 также является важным медиатором этого процесса, так же как и овуляции. Исследование экспрессии генов показало, что после стимуляции гонадотропинами у мышей с делецией гена *Nrip* не происходит индукция многих генов, важность которых для расширения яйценосного бугорка обсуждалась выше. К этим генам относятся ЭФР-подобные ростовые факторы (*Areg, Ereg* и *Btc*), *Has2, Ptgs2, Tnfaip6, Cspg2* (версикан), в то время как активируются многие гены, участвующие в усилении межклеточной адгезии (чем и затрудняют расширение бугорка). Активность *Nrip1* наиболее драматично усиливается в муральных гранулезных клетках после введения PMSG (pregnant mare serum gonadotropin, сывороточного гонадотропина беременной кобылы), имитирующего введение ФСГ, в то время как активность *Cebpb* повышается только после совместного введения PMSG с ХГЧ [94–96]. Поскольку и ФСГ, и ЛГ активируют сигнальные пути cAMP/PKA/CREB, влияя на экспрессию генов, то повышение содержания NRIP1 и C/EBPB в периовуляторный период может модулировать транскрипцию многих генов-мишеней, чьи реакции опосредованы механизмами с участием цАМФ.

Временной ход лютеинизации важен для нормальной репродуктивной функции, и тот факт, что образование желтого тела происходит после овуляции, говорит в пользу роли образующихся в ооците ингибиторов, которые предотвращают преждевременную лютеинизацию. Как уже было сказано выше, секретируемые ооцитами факторы (oocyte-secreted factors, OSF) противодействуют сигналам ФСГ, которые стимулируют разграничение двух популяций гранулезных клеток в третичном фолликуле. В частности, сигналы OSF реализуются через Smad2/3, препятствуя опосредованной ФСГ индукции овуляторных (*Lhcgr*) и стероидогенных (*Cyp11a1*) маркеров клеток бугорка, расположенных рядом с ооцитом [97], что позволяет предположить, что такие представители семейства ТФР-β, как GDF9, могут быть важными ингибиторами лютеинизации. Подтверждение этой гипотезы можно найти в наблюдениях за мышами с условной делецией гена, кодирующего общий SMAD, *Smad4*, в гранулезных клетках преантральных фолликулов [71]. Несмотря на то что яичники с делецией *Smad4* характеризуются рядом фолликулярных дефектов (см. разделы выше), включая нарушения расширения яйценосного бугорка и овуляции, можно было наблюдать ряд мелких и крупных фолликулов с лютеинизированными клетками, окружающими ооцит. Эти данные становятся еще более отчетливыми после введения экзогенного гонадотропина (PMSG), но только у животных старше 3 недель. На молекулярном уровне, в отличие от мышей контрольной группы, гранулезные клетки стимулированных PMSG мышей с делецией гена *Smad4* проявляли более высокую активность генов, имеющих отношение к стероидогенезу и лютеинизации, включая *Lhcgr, Cyp11a1, Hsd17b7, Star*, секретируемого белка frizzle (*Sfrp4*) и гена рецептора простагландина $E_{2\alpha}$ (*Ptgfr*). Хотя, возможно, что потеря фактора SMAD4 препятствует адекватному ответу гранулезных клеток на сигналы BMP/ТФР-β/активина из окружающей стромы, которые также могут подавлять лютеинизацию. Eppig и сотрудники представили убедительные данные в пользу того, что активация ооцит-секретируемым фактором сигнальных путей SMAD очень важна для предупреждения преждевременной дифференцировки гранулезных клеток [97].

Мы попытались представить наиболее важные медиаторы овуляции, расширения яйценосного бугорка и лютеинизации, но, помимо них, в этих процессах в преовуляторных фолликулах принимают участие и другие факторы. Мутантные модельные мыши, на которых были проиллюстрированы механизмы действия и эффекты ряда факторов, приведены в *табл. 6.5*.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 6.5. Мышиные модели с дефектами периовуляторного периода (в алфавитном порядке)

Мутантный ген	Репродуктивный фенотип	Фертильность
α1-Микроглобулин/бикунин (*Amhp*)	Нарушение овуляции и целости комплекса ооцита и яйценосного бугорка	Нарушена
Амфирегулин (*Areg*)	Подавление расширения яйценосного бугорка, задержка возобновления мейоза	Нарушена
Костный морфогенетический белок 15 (*Bmp15*)	Нарушения расширения яйценосного бугорка и овуляции	Нарушена
Рецептор костного морфогенетического белка, тип 1B (*Bmpr1b*)	Дефект эстральной цикличности, расширения яйценосного бугорка и развития желез эндометрия	Нарушена
CCAAT/enhancer-binding protein β (*Cebpb*)	Подавление овуляции, неспособность образовывать желтое тело	Бесплодие
Эпирегулин (*Ereg*$^{wa2/wa2}$:*гипоморф*)	Подавление расширения яйценосного бугорка; нарушения при возобновлении мейоза; нарушения овуляции	Нарушена
Лютеинизирующий гормон β (*Lhb*)	Блокада фолликулогенеза; раннее наступление третичной фазы	Бесплодие
Рецептор лютеинизирующего гормона/человеческого хорионического гонадотропина (*Lhhcgr*)	Блокада фолликулогенеза; раннее наступление третичной фазы	Бесплодие
Белок, взаимодействующий с ядерным рецептором (*Nrip1;* RIP40)	Нарушение овуляции; яичники накапливают лютеинизированные и неразорвавшиеся фолликулы	Бесплодие
Гомолог 4 MAD (*Smad4*) (cKO)	Преждевременная лютеинизация; отсутствие овуляции вследствие изоляции ооцитов в желтом теле	Нарушена
Прогестероновый рецептор (*Pgr,* ПР)	Отсутствие овуляций; отсутствие желтых тел	Бесплодие
Простагландин-эндопероксидсинтаза 2 (*Ptgs2*)	Нарушения овуляции, расширения яйценосного бугорка и имплантации	По большей части бесплодие
Рецептор 2 простагландина E, подтип EP2 (*Ptger2*)	Нарушения расширения яйценосного бугорка; дефекты оплодотворения	Нарушена
Пентраксин 3 (*Ptx3*)	Нарушения цельности комплекса ооцита и яйценосного бугорка и нарушения овуляции	Нарушена
Белок 6, индуцируемый фактором некроза опухоли альфа (*Tnfaip6*)	Нарушения образования матрикса бугорка, что приводит к нарушению расширения комплекса ооцита с бугорком	Бесплодие

Формирование репродуктивных трактов

- В ходе мужской половой дифференцировки сигнальные пути АМГ и WNT/β-катенин стимулируют и осуществляют регрессию мюллеровых каналов (протоков).
- Продолжающаяся экспрессия Wnt и отсутствие сигнального пути АМГ допускают образование и поддержание существования мюллеровых каналов в репродуктивном тракте.

У млекопитающих пол организма определяется двумя связанными механизмами: во-первых, хромосомный пол заставляет недифференцированную гонаду приобрести специфический гонадный пол (первичная половая дифференцировка), что в свою очередь отвечает за определение фенотипического пола (вторичная половая дифференцировка). Индивиды-носители Y-хромосомы, таким образом, генетически считаются самцами; ген *Sry* локализован в Y-хромосоме и, как было убедительно показано, необходим для дифференцировки гонады в яички [98–100]. Продукция специфических мужских гормонов и ростовых факторов яичками приводит к экспрессии типичных мужских половых признаков.

До половой дифференцировки эмбрионы млекопитающих обоего пола обладают недифференцированной гонадой и двумя парами репродуктивных каналов (протоков): вольфовыми (производным мезонефроса) протоками и мюллеровыми (производными парамезонефроса) протоками. Мужские и женские репродуктивные тракты и почки первично развиваются из промежуточной мезодермы. У людей вольфовы протоки впервые появляются на стадии Карнеги 10 (что соответствует E9 стадии у мышей) в виде мезенхимальных гребней, которые отшнуровываются от промежуточной мезодермы и претерпевают превращение из мезенхимальной ткани в эпителиальную с образованием двух полых эпителиальных каналов. Из вольфовых протоков образуются семявыносящие протоки и семенные канальцы мужской репродуктивной системы. Зачатки мюллеровых протоков образуются путем инвагинации целомического эпителия через мезонефрос на стадии Карнеги 16 (соответствует E11,5 стадии у мышей), растут до соприкосновения с вольфовыми протоками и, наконец, растут в направлении клоаки (в зависимости от присутствия вольфова протока). На стадии E15,5 мюллеровы протоки дифференцируются в яйцеводы (маточные трубы), матку и верхний отдел влагалища (*рис. 6.6*) [101–103].

За последние 15 лет использование мышей с делециями соответствующих генов позволило идентифицировать главные регуляторы образования репродуктивного тракта (*табл. 6.6*). Например, мужские и женские особи мышей с полной гомозиготной делецией гена парного бокса *Pax2* совершенно лишены половых трактов [104]. Мыши, нулевые по гену *Emx2,* демонстрируют начало образования вольфовых протоков, но на стадии E11,5 они подвергаются дегенерации, в то время как у самок мышей, нулевых по *Emx2,* на стадии E13 вольфовы протоки отсутствуют [105]. Наконец, у самок мышей, у которых отсутствует транскрипционный фактор

World peace!

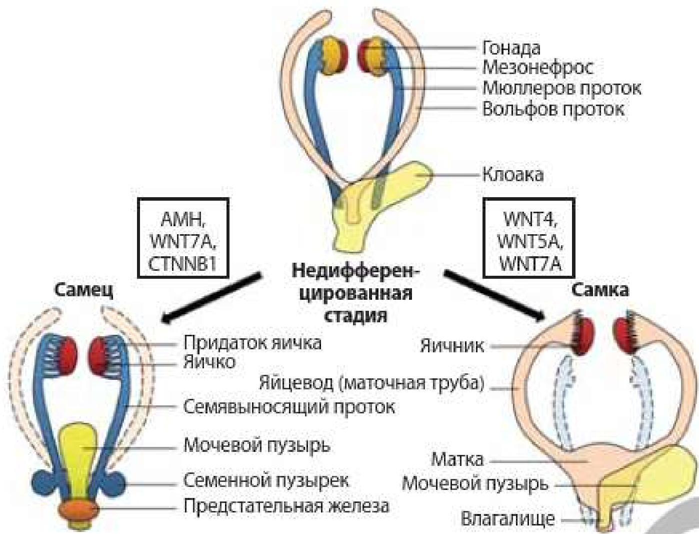


РИС. 6.6. Половая дифференцировка репродуктивной системы. На недифференцированной стадии мужские и женские эмбрионы располагают бипотенциальными гонадами, а также вольфовыми и мюллеровыми протоками. В зависимости от присутствия или отсутствия гена *Sry* у самцов и самок соответственно гонады и протоки дифференцируются в мужские или женские репродуктивные органы. Экспрессия Wnt7a в мюллеровом протоке индуцирует продукцию рецептора (АМРГ2) антимюллерова гормона (АМГ) и индуцирует ответ на него мюллерова протока. Если имеет место экспрессия гена *Sry*, то недифференцированная гонада становится яичком, которое продуцирует АМГ, чем способствует регрессии мюллерова протока. Яичко также допускает поддержание существования вольфова протока благодаря продукции тестостерона. Если *Sry* не экспрессируется, то мюллеров проток сохраняется и развивается в женский репродуктивный тракт; этот процесс требует экспрессии различных участников сигнального пути Wnt. В то же время поскольку недифференцированная гонада превращается в яичник, тестостерон не продуцирует и существование вольфова протока не поддерживается, то он регрессирует

Табл. 6.6. Главные гены, участвующие в развитии репродуктивных трактов (в алфавитном порядке)

Ген	Фенотип
Emx-2	Для нулевых мышей характерна летальность при рождении; у мужских и женских особей отсутствуют почки, матка, гонады и половые тракты
Lim-1	У нулевых мышей наблюдают летальность на стадии эмбрионов; у женских особей отсутствует мюллеров проток
Pax-2	У нулевых мышей наблюдают летальность в период новорожденности; у мужских и женских особей отсутствуют почки, матка и половые тракты

Lim1 и которые переживают стадию E10, полностью отсутствуют производные структуры мюллеровых протоков [106].

Регрессия мюллеровых протоков

Мюллеровы протоки регрессируют у самцов на фоне вторичной половой дифференцировки, что у мышей происходит на стадии E13 и E14. АМГ — представитель надсемейства ТФР-β, как было убедительно показано, отвечает за регрессию мюллеровых протоков у самцов [107–110]. АМГ секретируется клетками Сертоли фетальных яичек, в то время как его рецепторы (АМРГ2) у мышей экспрессируются в мезенхиме мюллерова протока на стадии около E15 [108, 111]. У самок вследствие того, что гонады дифференцируются в яичники, где не образуются клетки Сертоли, продуцирующие АМГ, мюллеров проток не побуждается к регрессии и таким образом сохраняется. АМГ необходим и достаточен для регрессии мюллерова протока; самцы мыши, гомозиготные по мутантной аллели *Amh* или по его рецептору типа 2 (*Amhr2*), располагают нормально развитым мужским половым трактом, но также и маткой, и яйцеводами (*табл. 6.7*) [108]. У таких мышей вырабатываются нормальные сперматозоиды, но в большинстве эти мыши бесплодны, потому что женские репродуктивные органы препятствуют нормальному переносу сперматозоидов. Более того, если АМГ продуцируется у мышиных самок, производные мюллерова протока у них отсутствуют [112]. Учитывая важность этого белка для достижения правильной половой дифференцировки, не удивительно, что его экспрессия подчиняется строгой регуляции. SRY необходим для активации экспрессии гена, содержащего бокс SRY (*Sox9*), а SOX9 и стероидогенный фактор 1 (SF-1) совместно регулируют транскрипцию *Amh* [113]. Помимо этого, было высказано предположение, что гомолог опухоли Вильмса (WT-1) в синергизме с SF-1 активирует транскрипцию *Amh*, а критически важный ген *DAX-1* участка X-хромосомы DSS-AHC противодействует этому синергизму [114].

Если экспрессия любого из рецепторов типа 1 — *Acvr1* (*Alk2*) или *Bmpr1a* (*Alk3*) — целенаправленно и условно подавляется, мезенхима мюллерова протока не регрессирует у самцов мышей; проявляется фенотип нулевых по *Amh* и *Amhr2* мышей; это указывает на то, что два рецептора действуют избыточно в передаче сигнала АМГ [115]. Помимо этого, три BMP-специфичных SMAD (SMAD1, SMAD5 и SMAD8) могут активировать регрессию мюллерова протока в разной степени, и мыши, утратившие эти гены в комбинации, сохраняют производные мюллерова протока [115].

Были получены некоторые данные в поддержку гипотезы о том, что сигналы АМГ взаимодействуют с сигнальными путями WNT, регулируя регрессию

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 6.7. Гены, участвующие в регрессии и развитии мюллерова протока (в алфавитном порядке)

Ген	Фенотип
Amh	У нулевых самцов имеется полный репродуктивный тракт и нормальные сперматозоиды, но есть также матка и яйцеводы; самки фертильны, яичники увеличены. У самок с избыточной экспрессией *Amh* наблюдают слепое влагалище при отсутствии матки и яйцеводов
Amhr2	У нулевых самцов присутствует нормальный мужской репродуктивный тракт, но есть также матка и яйцеводы
Alk2, Alk3	У *Alk2* и *Alk3* нулевых мышей наблюдают летальность в эмбриональном периоде; условное удаление этих генов в мезенхиме мюллерова протока (двойное кондиционированное удаление *Alk2* и *Alk3*) приводит к сохранению мюллерова протока у самцов
Ctnnb1	У нулевых мышей наблюдают летальность в эмбриональном периоде; у самцов с условным удалением гена из мезенхимы мюллерова протока сохраняется мюллеров проток
Smad1, Smad5, Smad8	У мышей, нулевых по *Smad1* и *Smad5*, наблюдают летальность в эмбриональном периоде; мыши, нулевые по *Smad8*, жизнеспособны и фертильны. Делеция *Smad5*, *Smad1/Smad5* или *Smad5/Smad8* в мезенхиме мюллерова протока приводит к частичному сохранению мюллерова протока. При тройной условной делеции *Smad1/Smad5/Smad8* у мышей полностью сохраняется мюллеров проток
Wif1	Делеция *Wif1* в мужском урогенитальном гребне подавляет апоптоз и нарушает регрессию мюллерова протока
Wnt7a	У нулевых мышей наблюдают частичную перинатальную летальность; у нулевых самцов не происходит регрессии мюллерова протока. Самки бесплодны из-за аномалий в развитии матки и яйцевода
Wnt4	У нулевых мышей наблюдают летальность в период новорожденности; у нулевых самок наблюдают маскулинизацию; у них сохраняется вольфов проток и отсутствует мюллеров проток
Wnt5a	У нулевых мышей наблюдают перинатальную летальность; у самок происходит укорочение хвостового отдела репродуктивного тракта и аномальное развитие маточных желез

мюллеровых протоков (см. табл. 6.7) [116]. Сигналы WNT играют роль как выше, так и ниже места действия АМГ. В частности, WNT7A, который также участвует в развитии мюллеровых протоков, должен присутствовать в эпителии протока для осуществления экспрессии *Amhr2* в окружающей мезенхиме мюллерова протока.

Таким образом, WNT7A обеспечивает ответ мюллерова протока на действие АМГ; соответственно, мюллеров проток не может регрессировать у самцов мышей с нулевой мутацией гена *Wnt7a* [117]. В каноническом пути WNT связывание лигандов WNT с аффинными рецепторами вызывает накопление в ядре β-катенина (*CTNNB1*); β-катенин образует комплекс с кофакторами, стимулируя активацию генов-мишеней на нижерасположенных сигнальных путях [13]. Когда условно убирают ген *Ctnnb1* в мезенхиме мюллеровых протоков самцов мышей, проток не регрессирует. Отсутствие CTNNB1 в мезенхиме не нарушает экспрессию *Amhr2* в тех клетках, а это указывает на то, что сигнал WNT7A не страдает, и что другой WNT отвечает за активацию CTNNB1 в мезенхиме во время регрессии протока [118]. WNT4 является подходящим кандидатом, так как АМГ необходим и достаточен для экспрессии *Wnt4* в мезенхиме протока самцов во время его регрессии [119]. Однако у самцов без WNT4 в мезенхиме мюллеровых протоков его регрессия не нарушается [119]. Стоит заметить, что эти результаты были получены с использованием моделей с целенаправленными делециями (*Amhr2-Cre*), в которых активность белка Cre была недостаточно высокой для того, чтобы рекомбинировать флоксированную аллель *Wnt4* в достаточной мере [118, 119]. Далее проведенные исследования показали, что АМГ индуцирует экспрессию *Wif1*, ингибитора сигнального пути WNT/β-катенин в мезенхиме, окружающей мюллеров проток [120]. Удаление *Wif1* нарушает регрессию мюллерова протока в урогенитальном гребне *in vitro*, что дополнительно подтверждает, что сигнальные пути WNT/β-катенин и АМГ регулируют регрессию мюллерова протока у мужских плодов мышей [120].

Развитие мюллерова протока

Женский репродуктивный тракт у млекопитающих состоит из яйцеводов (фаллопиевых труб, маточных труб), матки, шейки матки и верхней части влагалища (см. рис. 6.6). Для разных видов млекопитающих характерны вариации морфологии репродуктивного тракта, которые возникают в первую очередь благодаря разнице в развитии мюллерова протока. Помимо этих морфологических различий, процессы, обеспечивающие продолжение рода у млекопитающих, опираются на согласованную деятельность следующих групп органов: оплодотворение ооцита сперматозоидом происходит в яйцеводе (маточной трубе); имплантация эмбриона и его развитие происходит в матке (за исключением яйцекладущих млекопитающих); в родах плод проходит через шейку матки и влагалище [103].

Отсутствие белка SRY создает пермиссивные условия, позволяющие гонаде превратиться в яичник (первичная половая дифференцировка; см. предыдущий раздел «Дифференцировка яичника»); поскольку яичники не продуцируют тестостерон или АМГ, то не поддерживается развитие вольфовых протоков, и они регрессируют, в то время как отсутствие АМГ допускает развитие и сохранение мюллеровых протоков. Было также показано, что WNT4 важен для образования мюллеровых протоков, и у самцов и самок мышей, нулевых по WNT4, мюллеровы протоки отсутствуют [121]. Ген *Wnt4* экспрессируется в мезонефросе на стадии E9,5–11 развития мышиного эмбриона, но не в канальцах туловищной почки или в вольфовых протоках. *Wnt4* также обнаруживают в мезенхиме недифференцированной гонады на стадии E11; в ходе первичной половой дифференцировки экспрессия *Wnt4* снижается в мужской гонаде, но сохраняется на прежнем уровне в женской гонаде. Мюллеровы протоки формируются на стадии E12 из участка целомического эпителия, где имеет место экспрессия *Wnt4*; этот ген экспрессируется в мезенхимных клетках, окружающих мюллеровы протоки, в течение всей внутриутробной жизни плода [121].

WorldPeace!

Нулевые по гену *Wnt4* мыши погибают вскоре после рождения вследствие почечной недостаточности [122]. В отсутствие WNT4 у новорожденной самки мыши наблюдают маскулинизацию гонад, отсутствие мюллерова протока и полное развитие вольфова протока, что отчетливо указывает на реверсию полового фенотипа [121]. Отсутствие мюллерова протока можно объяснить либо блокадой его формирования, либо типичной для самцов регрессией, происходящей у самок с реверсией половых признаков. Исследование нулевых по гену *Wnt4* мышей на ранних стадиях эмбрионального развития показало, что WNT4 отвечает за начальные фазы образования мюллерова протока у представителей обоих полов [122]. В отсутствие WNT4 у самок обнаруживается отсутствие способности к подавлению развития клеток Лейдига и гонадного стероидогенеза [122]. Присутствие этих специфичных для самцов феноменов у женщин ведет к сохранению вольфовых протоков.

WNT7A является еще одним представителем семейства факторов WNT, играющим центральную роль в развитии женского репродуктивного тракта [117]. Ген *Wnt7a* экспрессируется в эпителиальных клетках по всей длине мюллерова протока у самцов и у самок, когда проток формируется на стадии E12,5. Он продолжает экспрессироваться в производных мюллерова протока в течение всей жизни самки; у самцов экспрессия *Wnt7a* прекращается с регрессией мюллерова протока. Мышиные самцы и самки, гомозиготные по мутантным аллелям *Wnt7a*, стерильны [117]. Причиной стерильности самок является дефектная дифференцировка производных мюллерова протока; отсутствуют яйцеводы, стенки матки истончены в связи с атрофией стромального и эпителиального компонентов, имеют место дефект образования маточных желез и гиперплазия миометрия. Яйцеводы и матка мутантных самок проявляют признаки частичной постериоризации: яйцеводы своей морфологией напоминают матку, а матка проявляет черты сходства с влагалищем [117]. Соответственно, экспрессия генов *Hoxa10* и *Hoxa11*, которые отвечают за правильное расположение половых органов в переднезаднем направлении, прекращается после рождения [123]. Таким образом, после того как WNT4 инициирует процесс образования протоков, требуется участие WNT7A для регуляции морфогенеза производных структур протоков.

WNT5A является третьим представителем семейства WNT, который обильно экспрессируется в матке и играет важную роль в ее развитии и постнатальном росте [124]. У самок мышей репродуктивный тракт при рождении является незрелым и претерпевает процесс окончательной дифференцировки в течение первых двух недель постнатальной жизни. Взаимодействие между эпителиальным и мезенхимальным компонентами играет исключительно важную роль в регуляции дифференцировки матки. В частности, эпителий в ходе развития проявляет себя весьма пластичной тканью, а его дифференцировка стимулируется сигналами, возникающими в строме. Ген *Wnt5a* активно экспрессируется в маточной мезенхиме и регулирует стромально-эпителиальные взаимодействия в процессе роста матки. Мыши с полной делецией гена *Wnt5a* погибают при рождении вследствие дефектов развития переднезадней оси тела [125]. Задние структуры репродуктивного тракта (шейка матки и влагалище) отсутствуют у новорожденных мутантов по гену *Wnt5a*, а рога матки отличаются патологически малыми размерами. Если репродуктивный тракт новорожденных мышей с нулевой мутацией *Wnt5a* пересадить взрослой мыши дикого типа, в матке не развиваются железы, что позволяет думать, что WNT7A и WNT5A играют не избыточную роль в формировании маточных желез.

Роль факторов роста в биологии матки

- Белок индийского ежа (Indian Hedgehog, IHH) и начальный транскрипционный фактор куриного яичного альбумина II (Chicken Ovalbumin Upstream Transcription Factor II, COUP-TFII) опосредуют зависимое от прогестерона подавление эстрогенных сигналов в эпителии матки, необходимое для подготовки к имплантации эмбриона.
- Сигналы ТФР-β и BMP через пути ALK2, ALK3 и ALK5 рецепторов критически важны для регуляции реакций маточной децидуальной оболочки на ранних сроках беременности.
- Индуцированная эпидермальным ростовым фактором активация сигнальных путей PI3K и MAPK модулирует инвазию трофобласта в децидуальную оболочку матери и его пролиферацию, в то время как многочисленные представители надсемейства ТФР-β, включая Nodal, ингибируют этот процесс.

Регуляция восприимчивости матки

Успешная репродукция — залог выживания биологических видов. У млекопитающих женская зигота высвобождается из яичника во время овуляции и оплодотворяется сперматозоидом в репродуктивном тракте. После оплодотворения в зиготе начинается процесс клеточного деления и дифференцировки, который приводит к имплантации в стенку матки компетентной структуры, бластоцисты, состоящей из двух, отличных друг от друга, клеточных популяций: массы внутренних клеток и трофобласта. Для завершения развития эмбриону требуется поддерживающая структура, обеспечивающая питание и защиту в течение периода вынашивания. У млекопитающих такой структурой является матка, и в качестве первого шага эмбрион должен вступить в физический контакт с маткой и начать молекулярное взаимодействие, которое в конечном счете приводит к имплантации. В зависимости от вида животных используются разные способы имплантации: у крыс и мышей эпителий просвета матки претерпевает апоптоз для облегчения инвазии эмбриона в стенку матки; у приматов эпителий просвета матки остается интактным, а эмбрион проникает между эпителиальными клетками, чтобы достичь стромальной ткани [126, 127]. Имплантация эмбриона происходит в течение ограниченного периода времени, называемого «окном восприимчивости». Для успешного выполнения имплантации требуется в высшей степени согласованная деятельность развивающегося эмбриона

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

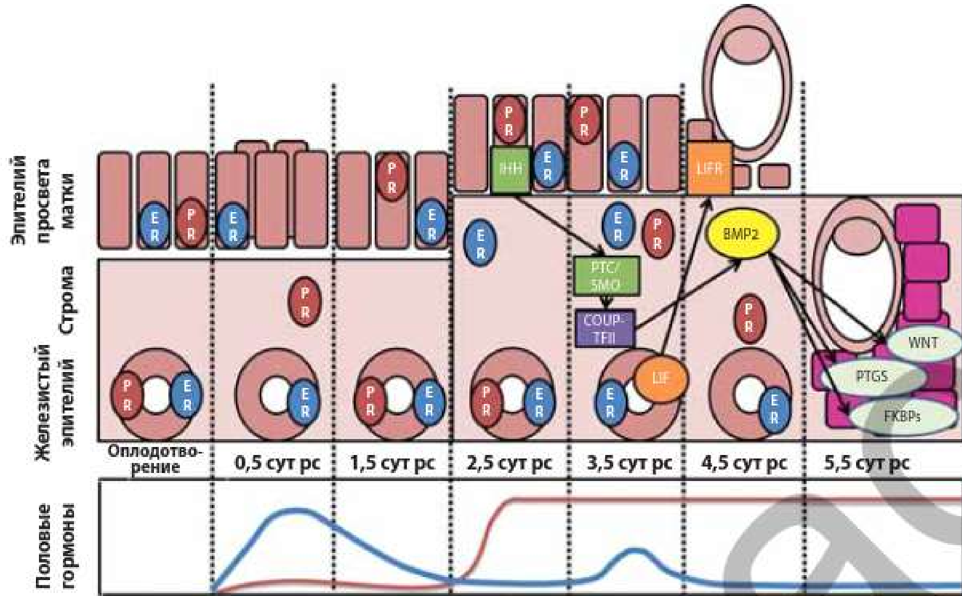


РИС. 6.7. Молекулярная регуляция имплантации эмбриона у мыши. Рецепторы к эстрогенам и прогестерону по-разному экспрессируются в эпителиальном и люминальном компартментах матки до имплантации и контролируют восприимчивость матки, регулируя активность расположенных ниже сигнальных путей, где работает множество факторов. На 2,5-е сутки post coitum (сутки рс) усиление секреции прогестерона в яичниках (P4) стимулирует экспрессию Ihh в маточном эпителии. IHH действует на прилегающий стромальный компартмент, где вызывает продукцию белка COUP-TFII на 3,5-е сутки рс, который в свою очередь активирует экспрессию гена *Bmp2* на 4,5-е сутки рс. Пик уровня эстрогенов на 3,5-е сутки рс стимулирует экспрессию фактора, ингибирующего лейкемию (leukemia inhibitory factor, Lif), в железистом эпителии; LIF передает сигнал через свой рецептор LIFR в люминальный эпителий и запускает молекулярные и клеточные изменения, которые делают эпителий восприимчивым к принятию эмбриона. Когда на 4,5-е сутки рс эмбрион вступает в контакт со стенкой матки, стромальные клетки начинают пролиферировать и дифференцироваться в децидуальные клетки. BMP2 действует на последующие сигнальные пути факторов WNT, PTGS2 и FK-500-связывающих белков (продуктов гена FKBR), которые регулируют децидуальную реакцию в стромальных клетках

и матки, которая должна быть восприимчивой для приема эмбриона в нужный момент времени.

Половые гормоны эстрогены (в частности, 17β-эстрадиол [E_2]) и прогестины (в частности, прогестерон [P_4]) продуцируются в яичниках циклическими волнами и вызывают глубокие изменения в матке в разные фазы эстрального (у мышей) или менструального (у человека) цикла (*рис. 6.7*). P_4 и E_2 действуют на матку, связывая и активируя ядерные рецепторы — ПР и ЭР соответственно. После активации ядерные рецепторы перемещаются в ядро и стимулируют транскрипцию генов, расположенных ниже на пути регуляции. Восприимчивость матки изменяется циклически, и описать изменения восприимчивости можно терминами — пререцептивное, рецептивное и нерецептивное (рефрактерное) состояния. В пререцептивной фазе матка неспособна к имплантации эмбриона, но готовится к его появлению. В течение так называемой *секреторной фазы* как у мышей, так и у людей до имплантации наблюдают повышение концентрации P_4 в сыворотке крови. P_4 действует на эндометрий, стимулируя его полную дифференцировку и делая его благоприятной средой для потенциально имплантированного эмбриона. В течение этого периода развиваются трубчатые железы и спиральные артерии, а эндометрий становится толстым и губчатым. Для достижения рецептивной фазы необходим кратковременный подъем концентрации E_2 в сыворотке крови. Окно восприимчивости имеет продолжительность от 24 до 36 ч у мышей (четвертый день и утро пятого дня от начала беременности), а у женщин окно восприимчивости продолжается около 4 дней (от 20-го до 23-го дня менструального цикла). Если за это время имплантация эмбриона не происходит, то эндометрий либо реабсорбируется (у мышей), либо изгоняется в виде менструального кровотечения (у человека), что знаменует окончание эстрального (менструального) цикла. После дегенерации эндометрий вступает в пролиферативную фазу и регенерирует под влиянием E_2, что знаменует начало нового цикла.

Молекулярные механизмы, которые регулируют восприимчивость матки и имплантацию эмбриона были тщательно исследованы, а для прояснения роли, которую играют в этих процессах различные факторы, были созданы мышиные модели с необходимыми целенаправленными мутациями. В этом разделе мы обсудим главные сигнальные пути, которые, как было показано, участвуют в регуляции беременности на ее ранних сроках у млекопитающих.

Имплантация эмбриона

Эстрогены и прогестерон, действуя на матку, запускают изменения, которые делают ее восприимчивой к имплантации эмбриона (см. рис. 6.7). Было показано, что одним из механизмов, необходимых для достижения состояния восприимчивости, является подавление активности ЭР в маточном эпителии под влиянием стромальных ПР. Таким образом, для того чтобы матка вошла в рецептивное состояние, эстрогены и прогестерон регулируют ход преимплантационных событий, регулируя взаимодействие между

Табл. 6.8. Гены, участвующие в регуляции имплантации эмбриона (в алфавитном порядке)

Ген	Фенотип
Alk2	У нулевых по данному гену мышей наблюдают летальность в эмбриональном периоде; условная делеция гена в матке мыши приводит к стерильности вследствие задержки имплантации эмбриона и нарушенной децидуализации
Alk3	У нулевых по данному гену мышей наблюдают летальность в эмбриональном периоде; условная делеция *Alk3* в матке приводит к стерильности из-за нарушения прикрепления эмбриона к стенке матки и нарушенного хода децидуализации
Alk5	У нулевых по данному гену мышей наблюдают летальность в эмбриональном периоде; условная делеция *Alk5* в матке приводит к нарушению фертильности и дефектам имплантации и децидуализации
Bmp2	У мышей, нулевых по данному гену, наблюдают летальность в эмбриональном периоде; условная делеция *Bmp2* в матке приводит к стерильности из-за неспособности маточной стромы к децидуализации
Ihh	Мыши, нулевые по данному гену, погибают до родов или непосредственно после рождения. У самок с условной делецией *Ihh* в матке наблюдают нарушение прикрепления бластоцисты к эпителию. Нарушена и децидуализация
Nr2f2 (COUP-TFII)	У нулевых по данному гену мышей наблюдают летальность в эмбриональном периоде; условная делеция *COUP-TFII* в матке приводит к стерильности самок; нарушены прикрепление эмбриона и децидуализация
Wnt4	У нулевых по данному гену мышей наблюдают летальность в период новорожденности; условная делеция *Wnt4* в матке приводит к тяжелому нарушению фертильности вследствие аномальной имплантации эмбриона

стромальным и эпителиальным компартментами. *Ihh* был идентифицирован как ген, активность которого дифференциально регулируется прогестероном в люминальном и железистом эпителии матки в ходе преимплантационного периода [128]. IHH осуществляет свое действие, связываясь с рецептором Patched-1 (PTCH-1) и блокируя его подавляющее действие на другой рецептор, Smoothened (SMO; см. рис. 6.1 и *табл. 6.8*) [129]. При отсутствии подавления активности SMO активируется транскрипция семейства ассоциированных с глиомой онкогенных гомологов (GLI) [58] и орфанного ядерного рецептора COUP-TFII (или ядерного рецептора подсемейства 2, группы F, элемент 2, NR2F2). Так как *Ihh* экспрессируется в клетках эпителия матки, а COUP-TFII в строме, то их сигнальные пути играют центральную роль во взаимодействии стромы и эпителия матки [130]. В частности, IHH необходим для прикрепления эмбриона к маточному эпителию; мыши, у которых отсутствует экспрессия *Ihh* в матке, стерильны [131]. При делеции гена *COUP-TFII* в тканях матки получают фенотип, который наблюдают у мышей с отсутствием *Ihh*; в этой ситуации повышается активность ЭР в эпителии стенки матки [130]. Таким образом, IHH и COUP-TFII играют центральную роль в регуляции восприимчивости матки, опосредуя зависимое от прогестерона подавление активности ЭР.

COUP-TFII также стимулирует экспрессию еще одного важного фактора, участвующего в регуляции процессов в ранних фазах беременности — BMP2 [130]. В опытах с гибридизацией *in situ* было показано, что ген *Bmp2* экспрессируется в строме матки в момент имплантации эмбриона; мыши, у которых не экспрессируется BMP2, стерильны.

У мышей дикого типа прикрепление эмбриона к эпителию матки запускает волну интенсивной пролиферации и дифференцировки в стромальном компартменте в ходе процесса, называемого децидуализацией. Роль BMP2 в регуляции децидуализации была исследована в клетках, полученных путем биопсии человеческого эндометрия. Так же как и у мышей, у человека присутствие BMP2 необходимо в стромальных клетках эндометрия для индукции их дифференцировки в децидуальные клетки [132]. В полном согласии с моделью, в которой IHH изначально регулирует активность сигнального пути BMP2, мыши, у которых отсутствуют IHH или COUP-TFII, неспособны к децидуализации. В ходе децидуализации BMP2 активирует несколько расположенных ниже мишеней, включая FK-506-связывающий белок 2 (FKBP3), FKBP4 и FKBP5 [132]. Эти белки модулируют активность ПР, действуя как кошапероны рецепторов стероидных гормонов [132]. Как уже было сказано выше, FOXO1 взаимодействует с BMP2 в гранулезных клетках яичников, модулируя фолликулогенез; однако взаимодействие между этими факторами транскрипции в матке остается малопонятным. Было показано, что FOXO1 облегчает связывание элемента 4 интерферонного регуляторного фактора (IFR4) в стромальных клетках человеческого эндометрия (HESC), регулируя транскрипционный ответ в децидуальной оболочке *in vitro*; следовательно, можно предположить, что FOXO1 и BMP2 облегчают активность ПР, индуцирующих децидуализацию [133]. BMP2 также необходим для индукции экспрессии *Wnt4* и *Wnt6* во время децидуализации; у мышей с делецией гена *Wnt4* в матке невозможна инвазия эмбриона в эндометрий и децидуализация [132, 134]. При выключении гена *WNT4* дифференцировка клеток человеческого эндометрия сильно страдает, показывая, что роль WNT4 в децидуализации одинакова у мышей и людей [135]. Более того, помимо своей роли в развитии матки в ходе эмбрионального развития, WNT4 продолжает участвовать и в постнатальном развитии матки; мыши с делецией гена *Wnt4* демонстрируют аномальную стратификацию люминального эпителия и уменьшение числа маточных желез [134]. Во многих исследованиях изучали роль различных рецепторов типа 1 из семейства ТФР-β. Условная делеция рецепторов активин-подобной киназы (activin-like kinase, ALK) выполнялась с использованием модели с воздействием на прогестероновые рецепторы Cre-рекомбиназы (*PR-cre*) [136–138]. Делеция *Alk2* или *Alk3* вызывает стерильность у самок мышей в результате неправильного прикрепления бластоцисты и нарушенной децидуализации [136–138]. *In vitro* делеция гена *Alk2* в стромальных клетках человеческого эндометрия показала, что BMP могут передавать сигнал

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

через ALK2 для того, чтобы регулировать активность *CEPBP* и *PGR* в ходе децидуализации [138]. Условная делеция гена *Alk5* у мышей приводит к нарушению фертильности вследствие дефектов преимплантации, в том числе нарушения экспрессии генов ключевых регуляторов децидуализации — *Bmp2* и *Wnt4* [136].

Регуляция пролиферации, инвазии и миграции трофобласта

Трофодерма — это наружный слой бластоцисты. Первичная роль клеток трофобласта заключается в дифференцировке с образованием фетальной части плаценты — органа, который позволяет плоду соединиться с материнской маткой, получать питательные вещества и гормоны, удалять метаболиты и осуществлять газообмен. Эпителиальные клетки различных типов возникают из трофобластных родительских клеток; у человека через 6 дней после оплодотворения можно различить две популяции клеток трофобласта. Внутренний слой состоит из пролиферирующих мононуклеарных клеток, называемых цитотрофобластами. Эти клетки способны к дальнейшей дифференцировке и слиянию друг с другом с образованием наружного, непролиферирующего слоя синцитиотрофобласта. Синцитиотрофобласт покрыт ворсинками (у мышей аналогом ворсинок является лабиринт), которые увеличивают площадь газообмена и доставку питательных веществ. Кроме того, эта популяция клеток проявляет эндокринную активность. Вневорсиночный цитотрофобласт (extravillous cytotrophoblast, EVT; у мышей называемый гигантоклеточным трофобластом) возникает из ворсинок и отвечает за активное внедрение в материнскую децидуальную оболочку и разрыв маточных капилляров для создания сообщения между материнским кровообращением и внеклеточной жидкостью эмбриона (*рис. 6.8*) [139–142].

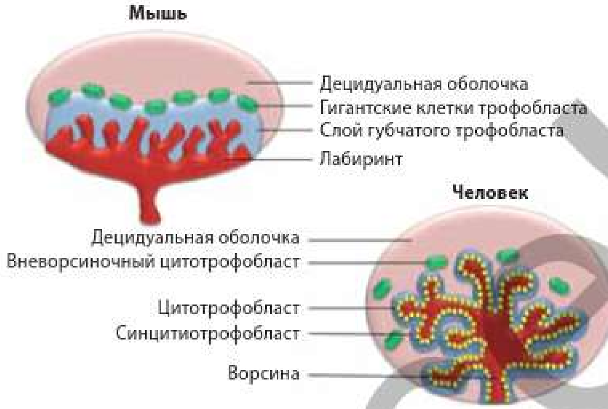


РИС. 6.8. Схематическое изображение фетально-материнского контакта у мыши и человека. Плацента состоит из двух основных частей: материнской децидуальной оболочки и трофобласта эмбрионального происхождения. Во время имплантации вневорсиночный цитотрофобласт у человека и гигантоклеточный трофобласт у мыши внедряются в ткань матки и модифицируют сосудистое русло матери, чтобы получать питательные вещества для растущего плода по мере течения беременности

Клетки децидуальной оболочки, клетки естественные киллеры матки [143] и макрофаги секретируют ряд факторов, регулирующих пролиферацию и инвазию трофобласта в месте контакта матери и эмбриона. Активность трофобласта тонко регулируется балансом веществ, производящих различные эффекты (*табл. 6.9*). Факторы, которые играют роль в этой регуляции активности трофобласта, можно разделить на три основные группы: 1) факторы, стимулирующие пролиферацию вневорсиночного цитотрофобласта (ВВЦ); 2) факторы, стимулирующие миграцию и инвазию ВВЦ; 3) факторы, которые ингибируют пролиферацию, инвазию и миграцию трофобласта. Трофобласт также является активным источником факторов; в частности, он секретирует матриксные металлопротеиназы (ММП), которые разрушают внеклеточный матрикс и облегчают проникновение трофобласта в эндометрий. Инвазия трофобласта осуществляется с опорой на точный контроль баланса между ММП и их ингибиторами (TIMP), с одной стороны, и между активатором плазминогена типа урокиназы (urokinase-type plasminogen activator, uPA) и его ингибиторами (PAI-I и PAI-II) — с другой стороны. Ключевой протеазой, участвующей в инвазии, является uPA, так как она может действовать как независимо, так и активировать другие протеазы. Было показано, что взаимодействие между uPA и ее рецептором (uPAR) на клеточной поверхности регулирует местный протеолиз и облегчает инвазию и миграцию трофобласта. Более того, в человеческом

Табл. 6.9. Факторы, синтезируемые в маточно-плацентарном комплексе, эффекты, оказываемые ими на инвазию, пролиферацию и миграцию трофобласта, а также внутриклеточные молекулярные пути, которые они регулируют

Фактор	Экспрессия	Инвазия	Пролиферация	Миграция	Дальнейший путь
КСФ-1	Трофобласт, плацента, децидуальная оболочка	↔	↑	n.d.	MAPK, JAK/STAT
DECORIN	Децидуальная оболочка	↓	↓	↓	—
ЭФР	Плацента, децидуальная оболочка	↑	↑	↑	MAPK, PI3K
HGF	Плацента	↑	n.d.	↑	PI3K, MAPK,iNOS
ИФР-2	Трофобласт	↑	↔	↑	G, MAPK
ИФРСБ-1	Децидуальная оболочка	↑	↔	↑	FAK,MAPK
IL-11	Децидуальная оболочка, плацента, трофобласт	↑	↔	↑	JAK/STAT
LIF	Децидуальная оболочка, плацента	↑	↑	n.d.	JAK/STAT
NODAL	Плацента, трофобласт	↓	↓	↓	SMAD2/3
ТФР-β	Децидуальная оболочка, трофобласт	↓	↓	↓	SMAD2/3

n.d. — не определено; ТФР-β — трансформирующий фактор β.

вневорсиночном цитотрофобласте обнаруживается поляризованная экспрессия рецепторов к uPA, которая осуществляется на фоне инвазии трофобласта. Система uPA–uPAR у грызунов другая, потому что мыши с делецией гена uPA не страдают нарушениями фертильности или функции плаценты [144].

Иммуногистохимический анализ и исследования *in situ* показали, что в месте фетально-материнского контакта экспрессируются несколько факторов роста и цитокинов. Рецептор к эпидермальному фактору роста (Эфрр) экспрессируется клетками человеческого трофобласта, а его лиганды (ЭФР, AREG и трансформирующий фактор роста α [*Tgfa*]) усиленно широко экспрессируются в клетках плаценты и матки. ЭФР стимулирует пролиферацию, инвазию и миграцию ВВЦ. Подтверждением важной роли сигнальных путей ЭФР в плацентации является эмбриональная летальность мышей с делецией *Эфрр* в результате нарушения роста плаценты (хотя этот фенотип наблюдают только в некоторых линиях мышей) [145, 146]. Используя клетки одной линии инвазивного вневорсиночного цитотрофобласта (HTR8/Svneo), ЭФР стимулирует транскрипцию генов *Mmp9* и *Timp1* путем активации фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и митоген-активированной протеинкиназы (MAPK) [147]. Колониестимулирующий фактор 1 (КСФ-1) оказывает на пролиферацию клеток трофобласта влияние, сходное с влиянием эпидермального фактора роста [148].

Инсулиноподобный фактор роста 2 (ИФР-2), образующийся в трофобласте, и образующийся в децидуальной оболочке белок 1, связывающий инсулиноподобный фактор роста ИФРСБ-1, связывают свои соответствующие рецепторы на EVT и независимо стимулируют миграцию и инвазивность трофобласта аутокринным и паракринным путем соответственно. Было показано, что оба фактора действуют независимыми путями: в то время как ИФР-2 связывает ИФРСБ-2 и вызывает активацию MAPK и ингибирование G-белков в клетках EVT, ИФРСБ-2 действует за счет связывания интегрина α5β1 своим RGD-доменом и запуска активности FAK и стимуляции сигнальных путей MAPK. Другим ключевым сигнальным путем, регулирующим инвазию трофобласта, является фактор роста гепатоцитов (HGF). Было показано, что HGF также стимулирует подвижность опухолевых клеток за счет активации STAT3, описаны эффекты воздействия HGF и STAT3 на инвазию трофобласта, хотя пока не были получены доказательства активации STAT3 в клетках трофобласта, индуцируемой HGF. Фактор роста гепатоцитов секретируется плацентой и, действуя паракринным путем, связывается со своим рецептором на клетках трофобласта. Регуляция HGF процесса инвазии была показана как *in vitro*, когда HGF стимулирует инвазию трофобласта в дозозависимой манере, так и *in vivo*, так как мыши с делецией *Hgf* страдают летальной недостаточностью плаценты (см. обзор Fitzgerald и соавт. [142]).

Интерлейкин-11 является другим экспрессируемым в децидуальной оболочке цитокином, который активирует белки STAT, опосредующие его сигнал. Самки мышей с делецией гена рецептора α интерлейкина-11 (*ИЛ11ra1*) стерильны вследствие нарушения децидуализации, которое в конце концов приводит к бесконтрольной инвазии трофобласта. STAT3 активируется за счет фосфорилирования со стороны LIF, что ведет к повышению секреции TIMP1 и TIMP2 и усилению инвазивности клеток человеческого EVT в культуре [150]. Активность STAT3 должна регулироваться весьма тонко, чтобы трофобласт мог установить надежную функциональную связь с материнскими кровеносными сосудами, но при этом не нарушил бы кровообращение в матке и плаценте. Было показано, что одним из важных механизмов контроля активации STAT3 является регуляция по принципу отрицательной обратной связи со стороны LIF за счет подавления сигналов цитокина 3 (SOCS3). Важность этого сигнального пути в предупреждении неконтролируемой инвазии трофобласта продемонстрирована исследованиями на мышах с делецией гена SOCS3, которая приводит к летальности в эмбриональном периоде из-за недостаточности плаценты.

Несколько представителей надсемейства ТФР-β образуются в децидуальной оболочке и трофобласте в течение беременности и, как было показано, ингибируют инвазию и пролиферацию EVT, действуя аутокринным и паракринным путем. ТФР-β1, -2 и -3 вызывают снижение секреции матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) и uPA, а Nodal, действуя через свой рецептор ALK7 типа 1, как было показано, подавляет активность MMP2 и MMP9 и стимулирует активность TIMP1 [143]. Более того, было доказано, что Nodal подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток человеческого трофобласта через зависимые от SMAD2/3 механизмы [151]. Другим фактором, регулирующим инвазию, пролиферацию и миграцию EVT по механизму отрицательной обратной связи, является связывающий ТФР-β протеогликан декорин (DCN). Этот фактор локализован совместно с ТФР-β во внеклеточном матриксе децидуальной оболочки, хотя было показано, что его ингибирующее действие не зависит от ТФР-β, когда оба фактора тестировали на линиях растущих клеток вневорсиночного цитотрофобласта [152]. Декорин действует как резервуар неактивного ТФР-β, а протеолитическое действие EVT приводит к высвобождению трансформирующего фактора роста β и его активации, что ограничивает избыточную инвазию в децидуальную оболочку. Эффекты ТФР-β также модулируются регуляторным фактором 2 убиквитинации SMAD (SMURF2), E3-убиквитинлигазы с доменом HECT, мишенью которой являются рецепторы к ТФР-β и SMAD, их белки в результате подвергаются деградации; ген *Smurf2* активно экспрессируется в ворсинах человеческой плаценты в первом триместре беременности, а при избыточной экспрессии в клетках EVT в культуре он усиливает миграцию и инвазию, снижая уровень белка рецептора типа 1 к ТФР-β [153]. Сигнальный путь ТФР-β через рецептор типа 1 (ALK5) стимулирует рекрутирование и дифференцировку маточных клеток естественных киллеров, а также ремоделирование материнских спиральных артерий в ходе плацентации у мышей [136].

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Сигнальные пути факторов роста в мужской репродукции

- Сигнальные пути ТФР-β/Activin/Nodal регулируют образование тестикулярного тяжа и дифференцировку мужских половых клеток.
- Факторы BMP модулируют активность клеток Сертоли (BMP7, BMP8a и BMP8B) и подвижность сперматозоидов (BMP7, BMP8a, BMP8b и BMP4) в мужском половом тракте.
- Соматические клетки в результате дифференцировки превращаются в клетки Сертоли в тестикулярном тяже в гонадах индивидов с генотипом XY.

В ходе эмбриогенеза мужские половые клетки останавливаются в митозе и не вступают в мейоз до момента рождения. Этим они отличаются от женских половых клеток, мейоз которых у мышей начинается на стадии E13,5. Вход в мейоз требует входящих сигналов, которые порождаются как внутри, так и вне половых клеток. Инициация мейоза начинается у мышей на E13,5 день эмбрионального развития в виде волны, проходящей в направлении спереди кзади по яичникам, подчиняясь воздействию ретиноевой кислоты (RA), которая продуцируется в мезонефросе [154, 155]. В яичниках RA индуцирует экспрессию *Stra8* (стимулируемого ретиноевой кислотой гена 8) в половых клетках [155]. Половые клетки мышей с полной делецией *Stra8* не вступают в мейоз и не экспрессируют маркеры мейоза *Dmc1* и *Spo11* [156, 157]. Экспрессии *Stra8* у самцов препятствует экспрессия *Cyp26b1*, который разрушает RA [154, 157]. Потеря *Cyp26b1* в яичках приводит к параллельному повышению экспрессии *Stra8* в половых клетках, как это происходит при нормальном развитии яичников и еще раз подтверждает правильность гипотезы о важности RA-сигнала как регулятора активности *Stra8* и срока начала мейоза [154]. Вероятно, есть и другие гены, которые поддерживают подавление активности *Stra8* в мужских половых клетках до рождения и предупреждают преждевременное начало мейоза. К таким генам относят *Nanos2*, белок, связывающий РНК [158], и *Nodal*, представителя семейства ТФР-β [159]. Экспрессия фактора *роста фибробластов 9 (ФРФ-9)* в яичках стимулирует экспрессию корецептора фактора Nodal, Cripto, который в свою очередь стимулирует активность Nodal. Половые клетки у мышей, дефицитных по фактору Nodal, характеризуются уменьшением экспрессии маркера плюрипотентности и преждевременной дифференцировкой клеток в сравнении с гонадами мышей дикого типа [160]. Таким образом, Nodal является ключевым сигнальным фактором, регулирующим эффективность тестикулярных половых клеток млекопитающих за счет экспрессии генов *Nanog, Sox2* и *Oct3/4* по ходу развития плода [160].

Ингибирование сигнала продукта гена *Alk4/7* в мужских половых клетках снимает остановку митоза на стадии E12,5, а это позволяет предполагать, что сигналы факторов Activin/Nodal необходимы для дифференцировки мужских половых клеток [161]. Образование тестикулярного тяжа нарушается, дифференцировка половых клеток дезорганизуется, а пролиферация клеток Сертоли тормозится в культуре гонад XY, обработанной ингибиторами *Alk4/5/7* или *Alk5* [161]. Эти данные позволяют утверждать, что передача сигнала ТФР-β через ALK5 регулирует формирование тестикулярного тяжа, а Activin/NODAL сигнал усиливает пролиферацию клеток Сертоли [161]. Далее фоллистатиноподобный фактор 3 (follistatin-like 3, FSTL3), гликопротеиновый ингибитор активина, ограничивает пролиферацию клеток Сертоли и половых клеток внутри яичек, чем принимает участие в регуляции роста тестикул [162]. Усиление сигнального пути AKT выявляют у мышей с делецией гена *Fstl3*, но механизм этой активации остается неясным [162].

В дополнение к роли факторов роста в образовании и миграции первичных половых клеток (PGC), в развитии мужского полового тракта и определении пола, сигнальные пути факторов роста, кроме того, участвуют в деятельности яичек и придатков яичка. В частности, BMP7, BMP8a и BMP8b экспрессируются в тестикулярных половых клетках в ходе сперматогенеза, регулируют активность клеток Сертоли и важны для поддержания мужской фертильности [163, 164]. Эти факторы BMP вместе с фактором BMP4 функционируют в придатке яичка и регулируют подвижность сперматозоидов. Мутации у мышей, касающиеся генов *Bmp7, Bmp8a* и *Bmp8b*, приводят к дефектам в головке и хвосте эпидидимиса, в то время как гетерозиготные мутации в *Bmp4* специфически приводят к дегенерации эпителия в теле эпидидимиса [163–165].

Активин и ингибин не только участвуют в регуляции образования опухолей из гранулезных клеток яичников, но также играют ключевую роль в формировании яичек и опухолей из клеток Сертоли. Эти представители семейства ТФР-β обнаруживаются в ходе образования яичек в клетках разных типов. Активин А и активин В экспрессируются в мужских соматических клетках, а фактор Nodal широко экспрессируется в мужских половых клетках [161]. Отсутствие гена *Ihha* приводит к развитию опухоли из клеток Сертоли, в то время как делеция генов *Smad1* и *Smad5*, или *Inha* и *Amh* (или *Amh2*), приводит к развитию опухолей из клеток Лейдига и клеток Сертоли у мышей [59, 166]. Ключевая роль передачи сигналов активина через SMAD3 в регуляции развития этих тестикулярных опухолей становится ясна, если учесть, что самцы с делецией генов *Inha/Smad3* не страдают такими опухолями (в отличие от самок, у которых SMAD3 и SMAD4 играют избыточную роль в гранулезных клетках) [167].

Заключение

В этой главе мы обсудили, как различные факторы роста взаимодействуют в регуляции множества аспектов репродукции у млекопитающих. Использование мышиных моделей вместе с высокопроизводительными методами получения и анализа данных привело к накоплению значительного объема полезной информации о том, как происходит регуляция фертильности; сигнальные пути нескольких факторов роста, таких как ТФР-β, WNT, Hedgehog, ЭФР, ИФР, PI3K/AKT, Hippo

World Peace!

и Notch, играют, как было показано, критически важную роль в репродуктивной биологии, а их взаимодействие и кооперация являются сложной проблемой, которая в настоящее время интенсивно изучается. Учитывая роль, которую, предположительно, эти факторы играют в патогенезе некоторых репродуктивных заболеваний (например, синдрома поликистозных яичников, первичной недостаточности яичников, рака яичников, преэклампсии и эндометриоза), цель всех этих исследований заключается в том, чтобы использовать полученные в их ходе знания для улучшения диагностики бесплодия и разработки новых методов его лечения.

Благодарности

Авторы хотят поблагодарить доктора Катерину Клементи за ее вклад в написание предыдущей версии этой главы. Исследования лаборатории Пангас и Мацука были поддержаны Национальным институтом детского здоровья и развития человека Юнис Кеннеди (HD07495, HD32067, HD33438, HD36289, HD57880, HD60496 и HD088412 на поддержку доктора Мацука, HD076980 на поддержку доктора Пангас и T32 HD007165 на поддержку Аманды Родригес), а также Национальным институтом рака — CA138628 для доктора Пангас.

Основная библиография

Chang H, Brown CW, Matzuk MM: Genetic analysis of the mammalian TGF-β superfamily. *Endocr Rev* 23: 787–823, 2002.
Conti M, Hsieh M, Zamah AM, et al: Novel signaling mechanisms in the ovary during oocyte maturation and ovulation. *Mol Cell Endocrinol* 356 (1–2): 65–73, 2012.
Edson MA, Nagaraja AK, Matzuk MM: The mammalian ovary from genesis to revelation. *Endocr Rev* 30 (6): 624–712, 2009.
Feng CW, Bowles J, Koopman P: Control of mammalian germ cell entry into meiosis. *Mol Cell Endocrinol* 381 (1): 488–497, 2014.
Hernandez Gifford JA: The role of WNT signaling in adult ovarian folliculogenesis. *Reproduction* 150 (4): R137–R148, 2015.
Knofl er M: Critical growth factors and signalling pathways controlling human trophoblast invasion. *Int J Dev Biol* 54 (2–3): 269–280, 2010.
Kobayashi A, Behringer RR: Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals. *Nat Rev Genet* 4 (12): 969–980, 2003.
Lala PK, Chakraborty C: Factors regulating trophoblast migration and invasiveness: possible derangements contributing to pre-eclampsia and fetal injury. *Placenta* 24 (6): 575–587, 2003.
Matzuk MM, Burns KH: Genetics of mammalian reproduction: modeling the end of the germ line. *Annu Rev Physiol* 74: 503–528, 2012.
Matzuk MM, Burns KH, Viveiros MM, et al: Intercellular communication in the mammalian ovary: oocytes carry the conversation. *Science* 296: 2178–2180, 2002.
Matzuk MM, Lamb DJ: The biology of infertility: research advances and clinical challenges. *Nat Med* 14: 1197–1213, 2008.
Paria BC, Reese J, Das SK, et al: Deciphering the cross-talk of implantation: advances and challenges. *Science* 296 (5576): 2185–2188, 2002.
Richards JS, Pangas SA: New insights into ovarian function. *Handb Exp Pharmacol* 198: 3–27, 2010.
Tanaka SS, Nishinakamura R: Regulation of male sex determination: genital ridge formation and Sry activation in mice. *Cell Mol Life Sci* 71 (24): 4781–4802, 2014.
Wang H, Dey SK: Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models. *Nat Rev Genet* 7 (3): 185–199, 2006.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ГЛАВА 7

Нейроэндокринный контроль менструального цикла

Джэнет Э. Холл

Репродуктивная ось

- Генетические данные, полученные в ходе обследования пациенток с врожденной недостаточностью секреции гонадотропинов, позволили углубить наше понимание онтогенетических и физиологических аспектов регуляции секреции ГнРГ.
- Важными регуляторами синтеза ГнРГ и медиаторами передачи сигналов по петле отрицательной обратной связи к нейронам, секретирующим ГнРГ, являются кисспептин, нейрокинин B (NKB) и динорфин.
- Дифференциальный контроль секреции ЛГ и ФСГ требует интеграции амплитуды и частоты импульсов секреции ГнРГ в систему отрицательной обратной связи, регуляторами которой выступают эстрадиол и ингибины.

Нормальная репродуктивная функция женского организма заключается в повторении циклов развития фолликула, овуляции и подготовке эндометрия к имплантации на случай, если в ходе данного цикла произойдет зачатие. Этот паттерн регулярных яичниковых циклов достигается точной функциональной и временной интеграцией возбудительных и тормозных сигналов, исходящих из гипоталамуса, гипофиза и яичников (*рис. 7.1*). Репродуктивная система работает по классической эндокринологической схеме. Главный гормон — гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) — секретируется в виде импульсов в гипоталамусе, откуда проникает в систему воротного кровообращения гипофиза. ГнРГ регулирует синтез и последующее высвобождение ФСГ и ЛГ из гонадотропных клеток передней доли гипофиза в общее кровообращение. ФСГ и ЛГ стимулируют развитие фолликула в яичнике, овуляцию, образование желтого тела и координированную секрецию эстрадиола, прогестерона, ингибина A и ингибина B. Ключевым элементом этой системы является модулирующий эффект от воздействия яичниковых стероидов и ингибинов на секрецию гонадотропинов. Яичниковые стероиды влияют на амплитуду и/или частоту импульсной секреции ГнРГ, воздействуя на KNDy-нейроны, расположенные в регуляторной цепи выше нейронов ГнРГ в гипоталамусе [1–4]. Кроме

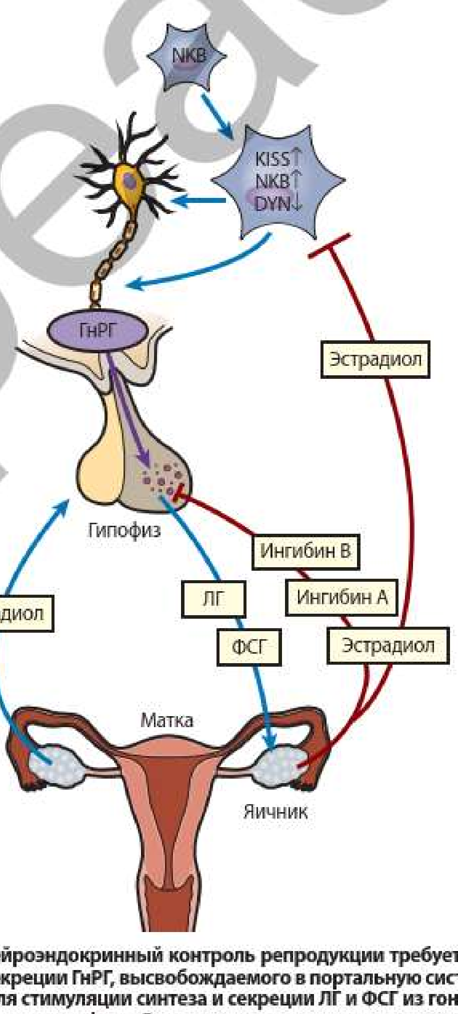


РИС. 7.1. Нейроэндокринный контроль репродукции требует импульсной секреции ГнРГ, высвобождаемого в портальную систему гипофиза для стимуляции синтеза и секреции ЛГ и ФСГ из гонадотропных клеток гипофиза. Гонадотропины в свою очередь стимулируют развитие фолликула и секрецию гонадных стероидов и пептидов. Как показано на рисунке *справа*, отрицательная обратная связь эстрадиола и прогестерона на гипоталамическую секрецию ГнРГ опосредуется кисспептином (KISS), нейрокинином B (NKB) и динорфином (DYN), которые высвобождаются KNDy-нейронами срединного возвышения. Кроме того, ингибин A, ингибин B и эстрадиол по механизму отрицательной обратной связи действуют непосредственно на гипофиз. Как показано на рисунке *слева*, повышение уровня эстрадиола по механизму положительной обратной связи вызывает всплеск секреции гонадотропина перед овуляцией на фоне обычного паттерна стимуляции со стороны ГнРГ

World peace!

того, яичниковые стероиды и ингибины действуют так же и на гипофизарном уровне. Ограничение секреции ФСГ по механизму отрицательной обратной связи критически важно для развития одного зрелого ооцита, что является характерным отличительным признаком репродуктивных циклов у человека. Помимо контроля по механизму отрицательной обратной связи, менструальный цикл имеет одну уникальную эндокринную особенность: его правильное протекание зависит от положительной обратной связи, по механизму которой эстрогены индуцируют всплеск секреции ЛГ, который необходим для овуляции.

Нейроэндокринные составляющие репродуктивной оси

Гонадотропин-рилизинг-гормоны

Рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона (ЛГ-РГ) был выделен, охарактеризован и синтезирован в 1971 г. (см. главу 1) [5]. Центральная роль этого декапептида в сохранении вида стала главной причиной того, что за открытие этого гормона Шелли и Гийемен получили в 1977 г. Нобелевскую премию по физиологии и медицине. Ученые ожидали, что вскоре будут открыты отдельные рилизинг-гормоны для ЛГ и ФСГ. Однако последующие исследования показали, что и ЛГ, и ФСГ секретируются в ответ на стимуляцию со стороны единственного гормона, открытого в 1971 г., — декапептида, который в связи с этим и получил наименование «гонадотропин-рилизинг-гормон» (вместо первоначального ЛГ-РГ) [5].

ГнРГергические нейроны дифференцируются в обонятельной плакоде, через решетчатую пластинку проникают в передний мозг, откуда мигрируют в медиобазальный гипоталамус, где образуют связи с портальной системой гипофиза в срединном возвышении, части тубероинфундибулярной системы [6]. Начальное плечо этой миграции пролегает вдоль волокон обонятельного, вомероназального и терминального нервов. У человека в областях головного мозга, связанных с регуляцией секреции гонадотропинов, присутствуют около 7000 нейронов, экспрессирующих ГнРГ [7]. В отличие от других нейронов, секретирующих другие рилизинг-гормоны, ГнРГергические нейроны не собраны в отдельные ядра, а равномерно распространены по всей медиобазальной области гипоталамуса, а также рассеяны по преоптической области [8].

Генетические исследования пациентов с изолированным дефицитом гонадотропинов (ИДГ) с сопутствующим поражением обонятельных нервов и аносмией (синдром Каллмана) или без такового (нормосмический идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм) привели к беспрецедентному росту наших знаний о сложном нейроэндокринном контроле репродукции. В популяции больных этим редким заболеванием были обнаружены мутации в более чем 35 генах [6]. Уточнение их функций в исследованиях на животных моделях и в клеточных культурах позволило разделить эти функции на несколько групп.

К генам, участвующим в ранней миграции и направлении роста аксонов ГнРГергических нейронов в гипоталамусе, относят: ген Кальман 1 (*KAL1*) [9]; ген белка 7, связывающего хромодоменную геликазу ДНК (chromodomain helicase DNA binding protein 7, *CHD7*) [10]; ген определяющей пол области Y-10 (*SOX10*) [11]; ген семафорина 3A (*SEMA3A*) [12, 13]; ген белка фасцикуляции и удлинения из зета-семейства цинкового пальца 1 (*FEZF1*) [14]; ген богатого лейцином трансмембранного белка 3 фибронектина (*FLRT3*) [15]; ген рецептора D интерлейкина-17 (*ИЛ17RD*) [15].

К генам, участвующим в контроле секреции ГнРГ, относят гены кисспептина и его рецептора (*KISS1/KISS1R*) [16–18], тахикинина 3 и его рецептора (*TAC3/TACR3*) [19], гонадотропин-рилизинг-гормона 1 (*GNRH1*) [20, 21], дозозависимого фактора реверсии пола 1 (*DAX1*), также известного под названием ядерного рецептора подсемейства 0, группы β, элемент 1 (*NR0B1*) [23–26], прокинетицина 2 и его рецептора (*PROK2/PROKR2*) [27, 28], гепарансульфата 6-O-сульфотрансферазы 1 (*HS6ST1*) [29], домена повторов 11 (*WDR11*) [30], тирозинкиназы рецептора AXL (*AXL*) [31], синаптонуклеарного рецептора NMDA и фактора миграции нейронов (*NSMF*) [32], фосфатазы 6 двойной специфичности (*DUSP6*) [15], белка *SPRY4* [15] и фактора роста фибробластов 17 (*ФРФ-17*) [15].

И наконец, к генам, участвующим в стимуляции гонадотропных клеток, открытым в результате исследования больных с изолированным дефицитом гонадотропинов, относят *DAX1* и ген, кодирующий рецептор к гонадотропин-рилизинг-гормону (*ГнРГ*) [33]. Вполне вероятно, что это далеко не полный список.

У млекопитающих, включая человека, одновременно экспрессируется более чем одна молекулярная форма ГнРГ (*табл. 7.1*) [34]. В то время как ген ГнРГ располагается в хромосоме 8p, а гормон воздействует на свой рецептор, кодируемый геном, расположенным в хромосоме 4, ген ГнРГ II расположен в локусе 20p.13 и воздействует на свой уникальный рецептор, кодируемый геном, расположенным в хромосоме 1. ГнРГ II широко экспрессируется как внутри головного мозга, так и вне его. Вероятно, он играет роль в регуляции полового поведения низших видов животных. Этот гормон является мощным стимулятором ЛГ и ФСГ на животных моделях как *in vitro*, так и *in vivo*, но роль этого гормона у человека неизвестна. Есть некоторые данные, полученные на низших животных, указывающие на то, что у них экспрессируется также ГнРГ III (он вначале был выделен у миноги), который преимущественно стимулирует секрецию ФСГ [35]. Однако у человека нуклеотидная последовательность, кодирующая ГнРГ III, в геноме не обнаружена [34], поэтому можно думать, что у человека ГнРГ III не играет никакой роли в репродукции.

Табл. 7.1. Аминокислотные последовательности ГнРГ I, ГнРГ II и ГнРГ III у млекопитающих

ГнРГ I (млекопитающие)	pGlu-His-Trp-Ser-**Tyr-Gly-Leu-Arg**-Pro-Gly-NH_2
ГнРГ II (куры I)	pGlu-His-Trp-Ser-**His-Gly-Trp-Tyr**-Pro-Gly-NH_2
ГнРГ III (миноги III)	pGlu-His-Trp-Ser-**His-Asp-Trp-Lys**-Pro-Gly-NH_2

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Импульсный характер секреции гонадотропин-рилизинг-гормона

Отличительным признаком репродуктивной системы является абсолютная необходимость импульсной секреции ГнРГ в портальную систему гипофиза для осуществления нормальной секреции гонадотропинов. Ставшие классическими исследования Knobil и сотрудников впервые продемонстрировали, что прерывистая стимуляция гипофиза приводит к секреции ЛГ и ФСГ, в то время как постоянная стимуляция со стороны ГнРГ приводит к снижению уровня секреции гонадотропинов [36]. В изолированных ГнРГергических нейронах сохраняется характеристическая импульсная секреция [37], но внешние стимулы, как представляется, могут модифицировать и изменять секрецию ГнРГ, влияя как на амплитуду, так и на частоту импульсов секреции ГнРГ.

Нейромодуляторы секреции гонадотропин-рилизинг-гормона

Несмотря на то что в контроле секреции ГнРГ у животных участвует целый ряд нейротрансмиттеров, было показано, что у человека этот контроль осуществляют лишь некоторые из них [38]. Хотя есть данные о стимулирующей роли α-адренергической системы в некоторых животных моделях, маловероятно, что эти нейроны принимают участие в регуляции менструального цикла у человека. Роль допаминергической системы остается пока не выясненной, но в нескольких исследованиях было показано, что в ответ на введение антагонистов допамина больным с гипоталамической аменореей происходит повышение частоты импульсной секреции ЛГ, а это позволяет думать, что допамин, возможно, угнетает секрецию ГнРГ у женщин [39, 40].

Кисспептин

На животных моделях с делециями генов было показано, что для систем, контролирующих секрецию ГнРГ, характерна значительная избыточность. В настоящее время, однако, твердо установлено, что сигнальный путь кисспептина играет ключевую роль в качестве начального модулятора секреции ГнРГ. Так же как в случае генов, контролирующих миграцию нейронов ГнРГ в ходе онтогенетического развития, роль кисспептина в репродукции была впервые открыта в исследованиях больных с ИДГ, у которых были идентифицированы мутации в гене, кодирующем кисспептиновый рецептор (*KISS1R*), ранее называвшийся рецептором 54, сопряженным с G-белком (*GPR54*), что было подтверждено в опытах на мышах с соответствующими делециями [16, 17]. Кисспептин является чрезвычайно мощным стимулятором ЛГ, а действие последнего блокируется антагонистом ГнРГ, что указывает на то, что действие ЛГ осуществляется под влиянием ГнРГ [41, 42]. Считают, что система кисспептина играет ведущую роль в наступлении пубертата, а также участвует в петле отрицательной обратной связи, по механизму которой в срединном возвышении работают эстрогены [2]. Исследование эффектов введения кисспептина людям (для этого использовали различные изоморфы, подкожный, болюсный внутривенный и внутривенный капельный способ введения) продемонстрировало значительную разницу в ответе ЛГ в зависимости от фазы цикла и гормонального статуса испытуемых [43]. Ответ на кисспептин проявляется особенно отчетливо в поздней фолликулярной, преовуляторной и лютеиновой фазах менструального цикла, а также у женщин, находящихся в менопаузе; при этом ответ на кисспептин является неустойчивым в ранней фолликулярной фазе, когда ответ ЛГ бывает сниженным, а иногда и отсутствует.

У грызунов и овец было показано, что на уровне гипоталамуса и гипофиза имеет место регуляция по механизму положительной обратной связи со значительным усилением секреции ГнРГ в середине цикла одновременно с пиком гонадотропиновой секреции [44, 45]. У грызунов, как это было убедительно показано, кисспептин отвечает за обусловленное по механизму положительной обратной связи повышением секреции эстрогенов усиление секреции ГнРГ в передневентральном отделе перивентрикулярного ядра [1]. Взаимодействие передневентрального отдела перивентрикулярного ядра с супрахиазматическим ядром у грызунов может объяснить циркадный ритм в появлении пика гонадотропиновой секреции перед эструсом [46].

Несмотря на убедительные данные, полученные на животных моделях, вероятно, что кисспептиновый контроль секреции ГнРГ не играет особой роли в пике гонадотропинов в середине цикла у женщин. Проведенные исследования демонстрируют очень малое число кисспептиновых нейронов в соответствующих структурах гипоталамуса женщин [47], а данные, обсуждаемые ниже, показывают, что для повышения секреции ЛГ в середине цикла не требуется пик секреции ГнРГ у женщин с дефицитом этого рилизинг-гормона [48], и позволяют предполагать, что в норме у женщин отсутствует пик секреции ГнРГ [49, 50].

Нейрокинин B

Нейрокинин B (НКВ), который кодируется геном тахихинина 3 (*TAC3*), и его собственный рецептор NK3R, кодируемый геном *TACR3*, также, как полагают, в норме участвуют в контроле секреции ГнРГ, что было подтверждено в генетических исследованиях больных с изолированным дефицитом гонадотропинов [19]. Нейрокинин B стимулирует секрецию ЛГ, действуя на нейроны, секретирующие ГнРГ [51–53]. *TAC3* и *KISS* вместе локализованы у человека, так же как и у других видов [54], по большей части в дугообразном (аркуатном) ядре и срединном возвышении. Есть убедительные данные в пользу того, что влияние нейрокинина B на секрецию ГнРГ опосредуется в первую очередь за счет кисспептина. Агонисты нейрокинина B стимулируют секрецию гонадотропинов [55], в то время как антагонисты NKB3 ингибируют секрецию ЛГ, чего, впрочем, не наблюдают на фоне высокой концентрации эстрогенов, как, например, в преовуляторной фазе [56]. Интересно, что система NKB3/NK3R играет роль в патогенезе приливов в состояниях с дефицитом эстрогенов [56–58].

Эндогенные опиоиды/Динорфин

Существуют убедительные данные об участии эндорфинов в передаче сигналов по петле отрицательной

World peace!

обратной связи, по которой опосредуется влияние прогестерона на импульсную секрецию ГнРГ у женщин; эти данные были получены на фоне введения женщинам блокатора опиоидных рецепторов налоксона [59, 60]. Однако налоксон связывает не только мю-, но также каппа- и гамма-рецепторы; таким образом, эти ранние исследования нельзя считать исчерпывающими. Было установлено, что динорфин, связывающий опиоидные каппа-рецепторы, является ключевым медиатором действия прогестерона в петле отрицательной обратной связи [61]. У различных видов животных и человека было показано, что кисспептин, нейрокинин В и динорфин одновременно экспрессируются в клетках аркуатного ядра и срединного возвышения; данные клетки теперь называют KNDy-нейронами. Эти нейроны экспрессируют рецепторы к эстрогенам, прогестерону и андрогенам и, как полагают, опосредуют отрицательное влияние половых стероидов на секрецию ГнРГ; причем накапливается все больше данных за то, что они также участвуют в инициации и терминации секреции ГнРГ, в результате чего эта секреция приобретает импульсный характер [62]. ГАМК также, вероятно, участвует в реализации регуляции секреции ГнРГ эстрогенами по механизму отрицательной обратной связи на уровне аркуатного ядра и срединного возвышения [63, 64].

Семейство RF-амидных пептидов

Семейство RF-амидных пептидов (RFRP) у млекопитающих является ортологами гонадотропин-ингибирующего гормона (ГнИГ), который впервые был обнаружен в гипоталамусе перепела [65, 66]. У человека нейроны, экспрессирующие RFRP-1 и RFRP-3, отправляют проекции к нейронам, экспрессирующим ГнРГ [68, 69]. RFRP секретируются в портальную систему гипофиза [67], а их рецептор, сопряженный с G-белком рецептора 147 (GPR147), присутствует не только в гипоталамусе, но и на гонадотропах [68]. Вкупе с данными, полученными в опытах на животных и экспериментах с клеточными культурами, эти данные позволяют предположить, что функция RFRP заключается в гипоталамической и гипофизарной регуляции секреции ЛГ и ФСГ. Интересно, что RFRP, по некоторым данным, увеличивают потребление корма у овец без уменьшения расхода энергии [69]. Трехчасовая инфузия синтетического аналога ГнРГ приводила к небольшому уменьшению секреции ЛГ у женщин в менопаузе, но не подавляла секрецию ЛГ в ответ на импульсное высвобождение кисспептина у мужчин [70]. Для окончательного уточнения роли RFRP у мужчин и женщин необходимы дополнительные исследования.

Влияние сна и циркадных ритмов на секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона у женщин

На деятельность эндокринной системы оказывают сильное влияние сон и эндогенные циркадные ритмы, являющиеся врожденными ритмами, которые существуют в отсутствие сна и влияний других факторов окружающей среды. Суточные ритмы секреции ЛГ и гонадных стероидов были хорошо описаны как у мужчин, так и у женщин. Однако в опытах с контролируемыми сном и влияниями окружающей среды не удалось показать эндогенный циркадный ритм секреции ЛГ и ФСГ в ранней фолликулярной фазе цикла (*рис. 7.2*) и у женщин в менопаузе, несмотря на отчетливое присутствие циркадных ритмов температуры тела, уровня в крови кортизола и ТТГ [71, 72].

Напротив, получены убедительные данные о том, что сон непосредственно влияет на импульсную секрецию ЛГ и, предположительно, на таковую ГнРГ. В исследованиях, в которых влияние сна отделяли от влияния времени суток, было показано, что в пубертатном периоде у мальчиков и девочек импульсная секреция ЛГ возрастает во сне [73, 74]. Более недавние исследования указывают на то, что импульсы секреции

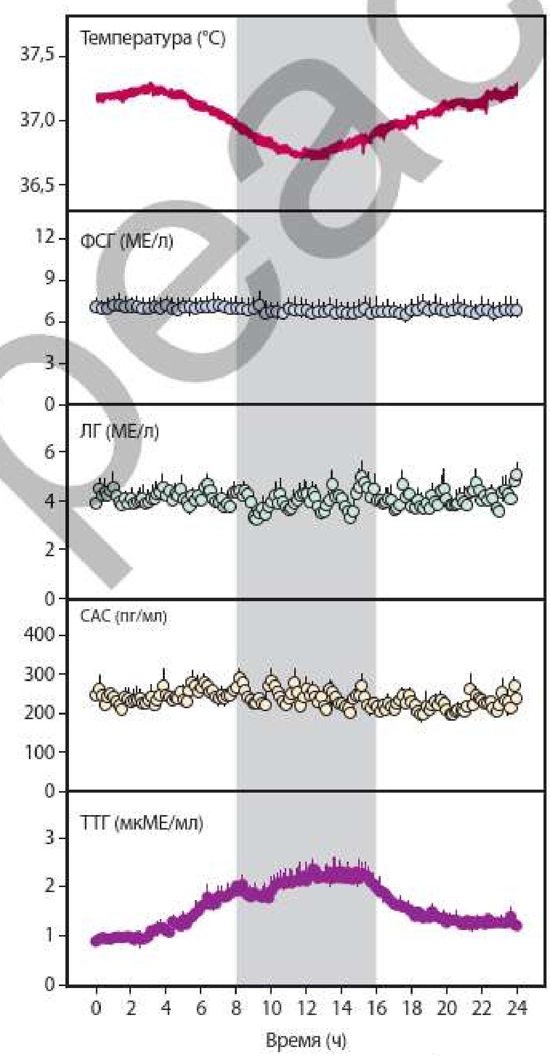


РИС. 7.2. Средние значения (+ стандартная ошибка среднего значения) температуры, ФСГ, ЛГ, свободной α-субъединицы (САС) и ТТГ в ранней фолликулярной фазе у женщин (n = 11) на фоне рутинной деятельности при обычной освещенности, положении тела, естественных периодах бодрствования и на фоне обычных приемов пищи в течение 24 ч. Результаты этих исследований указывают на то, что уровень гонадотропинов остается постоянным на протяжении суток в отсутствие сна при сохранении эндогенного циркадного ритма температуры тела и ТТГ. Индивидуальные кривые подогнаны под начало естественного сна через 8 ч с момента начала отбора проб и измерения температуры, хотя на самом деле испытуемые не спали в течение 24 ч (С изменениями из: Klingman KM, Marsh EE, Klerman EB et al: Absence of circadian rhythms of gonadotropin secretion in women. *J Clin Endocrin Metab* 96:1456–1561, 2011)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

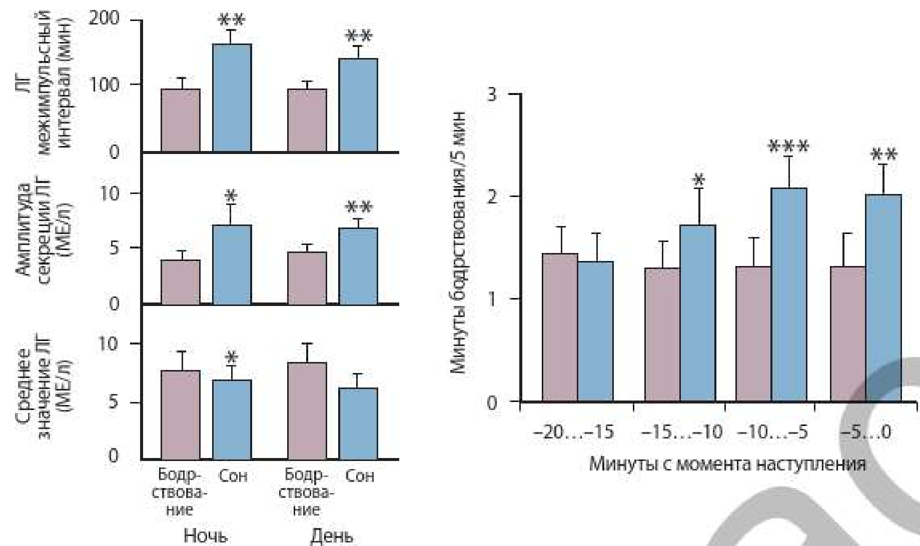


РИС. 7.3. Сон специфически сочетается с замедлением импульсов секреции ЛГ, как показано на рисунке *слева*. Межимпульсные интервалы становятся длиннее, а амплитуда выше во сне у здоровых женщин (синие колонки) в сравнении с состоянием бодрствования (*фиолетовые колонки*), независимо от того, спят ли испытуемые днем или ночью. Как показано в *правой части* рисунка, состояние бодрствования возникает на 5–10 минут раньше, чем начинается импульс секреции ЛГ (*синие колонки*); в такой ситуации пик секреции выше, чем в случаях, когда бодрствование сочетается с импульсом секреции случайным образом (*фиолетовые колонки*). *p < 0,05; **p < 0,005; ***p < 0,0001 (С изменениями из: Hall JE, Sullivan JP, Richardson GS: Brief wake episodes modulate sleep-inhibited luteinizing hormone secretion in the early follicular phase. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2050–2055, 2005)

чаще всего предшествуют наступлению периода медленных волн [75], а последующие исследования продемонстрировали, что в этой популяции даже при сне с перерывами 20 минут накопленного сна достаточно для наступления импульса секреции ЛГ [75]. Результаты этих исследований позволяют предположить, что факторы, обусловленные периодом медленных волн, стимулируют секрецию ГнРГ или что существует более высоко расположенный регулятор секреции ГнРГ и глубокого сна при наступлении пубертата.

Парадоксально, но с наступлением зрелости репродуктивной системы и установлением менструального цикла происходит заметное замедление импульсной секреции ЛГ в ночное время в раннюю фолликулярную фазу цикла [77, 78]. Исследования с реверсией сна у женщин продемонстрировали, что ночное замедление импульсной секреции в раннюю фолликулярную фазу связано со сном, а не с временем суток [79]. Важно, что во время сна короткие периоды пробуждения сочетаются с началом импульса секреции ЛГ (*рис. 7.3*), в то время как в период медленных волн наблюдают подавление импульсов этой секреции [79]. Предварительные данные, касающиеся характеристик лютеиновой фазы в соотношении с ночной частотой импульсов в ранней фолликулярной фазе, позволяют предположить, что предварительная экспозиция к прогестерону сенсибилизирует генератор импульсов ГнРГ к ингибирующим эффектам сна в ранней фолликулярной фазе. В этом отношении интересно, что частота импульсов секреции ГнРГ, определяемая по импульсам секреции свободной α-субъединицы, также является более низкой во сне, чем у женщин в менопаузе, уровень гонадных стероидов у которых почти такой же как в раннем пубертатном периоде [79a]. Несмотря на то что влияние сна меньше у нормально менструирующих женщин, эти данные позволяют думать, что ингибирующее влияние сна на частоту импульсов секреции ЛГ обусловлено не только предыдущей экспозиции к прогестерону, но и другими факторами, в формировании которых принимает участие зрелая репродуктивная ось.

Гонадотропин-продуцирующие клетки гипофиза

ЛГ и ФСГ синтезируются в гонадотропах, число которых составляет от 7 до 15% от общего числа клеток гипофиза. Иммуногистохимические исследования, проведенные на крысах, указывают на то, что приблизительно 70% гонадотропов дают положительную реакцию на окрашивание как ЛГ, так и ФСГ, в то время как остальные клетки в равных долях окрашиваются либо при окраске на ЛГ, либо на ФСГ. По мере приближения гонадотропного всплеска в проэструсе (у животных) монохромные клетки начинают экспрессировать βЛГ и βФСГ, а в популяции клеток, экспрессирующих гормон роста, начинают экспрессироваться субъединицы гонадотропинов [79b].

Биосинтез интактных гонадотропинов включает:

1) трансляцию β-субъединиц ЛГ и ФСГ и общей для обоих гонадотропинов субъединицы α;
2) посттрансляционную модификацию и свертывание;
3) соединение α- и β-субъединиц;
4) модификацию олигосахаридных остатков на ЛГ и ФСГ по мере их транспорта в аппарат Гольджи.

ФСГ секретируется в конститутивной манере с небольшим запасанием. ЛГ и свободная α-субъединица пакуются, в отличие от ФСГ, в гранулы и запасаются. ЛГ и свободная α-субъединица гонадотропинов секретируются затем в ответ на стимуляцию ГнРГ гонадотропных клеток. В гипофизе и сыворотке сосуществуют множественные изоформы ЛГ и ФСГ, различающиеся

World peace!

Табл. 7.2. Уровень содержания гонадных стероидов влияет на время полувыведения ЛГ, но не свободной α-субъединицы гормона

	Лютеинизирующий гормон		Свободная α-субъединица	
	Исход. ср. знач. (МЕ/л) ± SEM	$T_{1/2}$ (мин.) ср. знач. ± SEM	Исход. ср. знач. (пг/мл) ± SEM	$T_{1/2}$ (мин). ср. знач. ± SEM
Постменопауза	62 ± 3*	139 ± 35*,***	774 ± 45*	51 ± 26
РФФ, ПФФ, РЛФ	10 ± 1	57 ± 28	266 ± 44	41 ± 12
ПСЦ	56 ± 11*	78 ± 20***	627 ± 122**	41 ± 19

*p < 0,0001 для РФФ, ПФФ, РЛФ; **p < 0,001 для ПСЦ; ***p < 0,01 для РФФ, ПФФ и РЛФ.
РФФ — ранняя фолликулярная фаза; РЛФ — ранняя лютеиновая фаза; ПФФ — поздняя фолликулярная фаза; ПСЦ — пик середины цикла.

углеводной структурой и электрическим зарядом. Более простые формы как ЛГ, так и ФСГ дают большую эффективность *in vitro*, но более короткий период полураспада в кровообращении, в то время как для менее простых форм верно обратное [80]. Большее число остатков сиаловой кислоты в молекуле ФСГ удлиняет время ее полувыведения [81], в то время как большее число сульфатированных N-ацетилгалактозаминовых олигосахаридов, связанных с аспарагином в молекуле ЛГ, сочетается с ускорением ее клиренса благодаря связыванию со специфическим печеночным рецептором [82]. Степень присоединения сульфоновых групп и сиаловой кислоты к ЛГ и ФСГ варьирует в зависимости от фазы менструального цикла также и при отсутствии гонадных стероидов; у женщин в менопаузе наблюдают преимущественное связывание ЛГ с сиаловой кислотой [83]. Число сиаловых и сульфоновых остатков в ЛГ и ФСГ у женщин отчетливо коррелирует с клиренсом этих гормонов [84]. Таким образом, резкое снижение секреции ЛГ после блокады рецепторов ГнРГ мощным антагонистом является намного более продолжительным у женщин в менопаузе в сравнении с секрецией у женщин в фолликулярной фазе менструального цикла и на фоне пика секреции в середине менструального цикла [85], в то время как исчезновение свободной α-субъединицы, которая лишена прикрепленных к ее скелету олигосахаридных остатков, не подвержено влияниям отсутствия гонадных функций (*табл. 7.2*).

Были получены данные о том, что секреция гонадотропинов модулируется фактором или факторами, связанными с ожирением. Уровень концентрации ЛГ в сыворотке проявляет обратно пропорциональную зависимость от индекса массы тела как у здоровых женщин, так и у женщин, страдающих синдромом поликистозных яичников [86]. Дальнейшие исследования показали, что ингибирующее воздействие ожирения на секрецию ЛГ при синдроме поликистозных яичников опосредуется на уровне гипоталамуса, но сочетается с ослаблением ответа гипофиза на ГнРГ и укорочением времени полувыведения эндогенного (но не экзогенного) ЛГ [87, 88]. Эти последние данные находятся в согласии с повышением сульфонированных изоформ ЛГ и ФСГ как функции увеличения индекса массы тела у женщин с синдромом поликистозных яичников [83]. Недавно проведенные исследования показали, что у страдающих ожирением мужчин и женщин и не страдающих синдромом поликистозных яичников сочетанная инфузия инсулина и липидов с гепарином, приводящая к повышению концентрации свободных жирных кислот и триглицеридов в сыворотке крови, подавляет секрецию ЛГ и ФСГ [89]. Вкупе эти данные позволяют предположить, что влияние ожирения на секрецию ЛГ гипофизом опосредуется эффектами инсулина и свободных жирных кислот.

Дифференциальный контроль секреции лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона

Несмотря на то что ЛГ и ФСГ секретируются из клеток одного и того же типа, они выполняют отчетливо разные функции в регуляции физиологической активности яичников. Это различие в функциях отражается в разных паттернах секреции в ходе нормального репродуктивного цикла. Разница в контролирующих функциях ЛГ и ФСГ достигается за счет дифференциального контроля синтеза и секреции ЛГ и ФСГ специфическими паттернами стимуляции со стороны ГнРГ и определяется, кроме того, тем, что контроль синтеза ФСГ осуществляется за счет системы активин–фоллистатин, а дифференциальная регуляция по принципам обратной связи секреции ЛГ и ФСГ в гипофизе осуществляется яичниковыми стероидами и ингибинами. Понимание контроля секреции ЛГ и ФСГ критически важно для понимания динамики менструального цикла.

Гонадотропин-рилизинг-гормон

ФСГ секретируется вместе с ЛГ в ответ на острую стимуляцию ГнРГ, но относительная роль ГнРГ в общем контроле синтеза ФСГ намного меньше, чем в контроле синтеза ЛГ. При блокаде рецепторов ГнРГ специфическим антагонистом секреция ЛГ уменьшается на 90%, в то время как секреция ФСГ — всего на 40–60% [90]. Синтез и секреция ЛГ и ФСГ дифференциально контролируются амплитудой и частотой стимулов со стороны ГнРГ [91, 92]. ЛГ в высшей степени чувствителен к повышению дозы ГнРГ, в то время как чувствительность ФСГ существенно ниже. При физиологической частоте импульсов секреции ГнРГ происходит синтез и секреция всех трех субъединиц гонадотропных гормонов, однако отклонения вверх или вниз от базальной частоты импульсов оказывают различные воздействия на ЛГ и ФСГ (*табл. 7.3*). Замедление частоты импульсов ГнРГ благоприятствует синтезу и секреции ФСГ *in vitro* и сочетается с повышением концентрации ФСГ при исследованиях на людях на фоне сниженной реакции гонадных стероидов на гонадотропную стимуляцию [93]. При дефиците ГнРГ у мужчин и женщин, повышение частоты стимуляции ГнРГ повышает уровень ЛГ без видимых изменений секреции ФСГ (*рис. 7.4*) [94, 95], и, видимо, этот эффект проявляется при синдроме поликистозных яичников, который характеризуется

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 7.3. Дифференциальные воздействия частоты импульсов секреции ГнРГ на синтез и секрецию ЛГ и ФСГ

	Лютеинизирующий гормон	Фолликулостимулирующий гормон
Повышение частоты		
In vitro		
мРНК	↑	→
При дефиците ГнРГ у мужчин и женщин		
Средняя величина	↑	→↓
Амплитуда	↓	—
Снижение частоты		
In vitro		
мРНК	↓	↑
При дефиците ГнРГ у мужчин и женщин		
Средняя величина	↓	→↓
Амплитуда	↑	—

повышением частоты импульсной секреции ГнРГ, усиленной стимуляцией гипофиза и увеличением отношения концентрации ЛГ к концентрации ФСГ [87]. Прямое воздействие частоты импульсов ГнРГ на число рецепторов к рилизинг-гормону [96] лежит в основе частотной модуляции секреции ЛГ и ФСГ, по крайней мере отчасти. Помимо этого, повышение частоты импульсной секреции ГнРГ увеличивает секрецию фоллистатина, который ослабляет стимуляцию синтеза ФСГ активином, о чем будет сказано ниже [97].

В то время как повышение частоты импульсов ГнРГ увеличивает синтез и повышает средний уровень ЛГ, амплитуда импульсов ЛГ обратно пропорциональна частоте импульсов ГнРГ [98, 99]. Исследования, проведенные на людях с недостаточностью ГнРГ, показали, что более редкая импульсация ГнРГ сочетается с более высокой амплитудой ответа на ГнРГ, в то время как более частая импульсация сочетается с уменьшением амплитуды импульсов ЛГ. Это уменьшение амплитуды ЛГ, наблюдаемое в зависимости от частоты, которая выше, чем встречающаяся в физиологических условиях [94, 95], может быть самым ранним признаком десенсибилизации гипофиза, хорошо выявляющейся на фоне длительной инфузии ГнРГ или введения его агонистов.

Аутокринная и паракринная регуляция секреции гонадотропинов: активин, ингибин и фоллистатин

Активины, ингибины и фоллистатины были впервые открыты как гонадные факторы, которые оказывают действие главным образом на секрецию ФСГ гипофизарными гонадотропными клетками [100]. Ингибины, названные так за свою способность подавлять секрецию ФСГ гонадотропами гипофиза в клеточной культуре, являются гетеродимерами, состоящими из одной из двух β-субъединиц (βA или βB) и одной близкородственной им субъединицы α и образующими ингибин A или ингибин B соответственно. Напротив, активины, которые стимулируют синтез и секрецию ФСГ, являются гомодимерами двух β-субъединиц. Активины секретируются гонадотропами и другими клетками аденогипофиза. Подобно другим представителям ТФР-β надсемейства факторов роста и дифференцировки, активины производят свои эффекты по аутокринному или паракринному механизму. Активины последовательно взаимодействуют с одним из двух известных активиновых рецепторов типа II, ActRII или ActRIIB и с рецептором типа I, активиновой рецептороподобной киназой 4 (ALK4) [100]. Экспрессия ФСГβ в высшей степени чувствительна к стимулирующему действию активинов, работающих согласованно и пермиссивно в отношении действия ГнРГ, за счет усиления транскрипции как ФСГβ, так и рецепторов к ГнРГ [101].

Среднее значение ЛГ	10,4	8,9	14,3
Нормализованное среднее значение ЛГ	10,4	9,0	4,8
Среднее значение ФСГ	10,4	9,6	10,7
Нормализованное среднее значение ФСГ	10,4	6,4	3,6

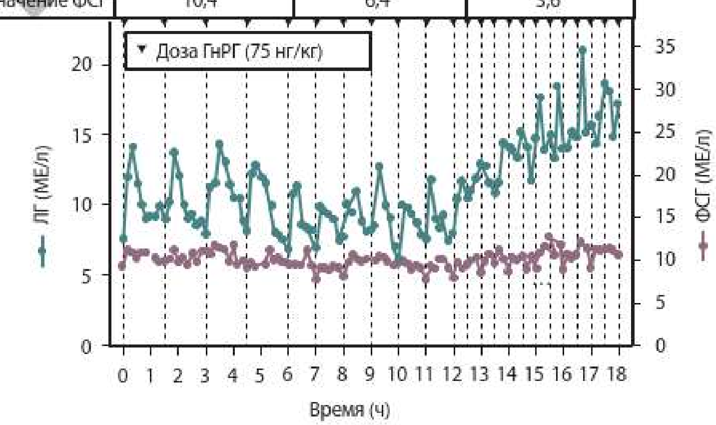


РИС. 7.4. Дифференциальное воздействие повышения частоты импульсов ГнРГ на секрецию ЛГ и ФСГ, продемонстрированное на женщинах с дефицитом ГнРГ, получавших импульсные внутривенные инъекции ГнРГ (интервалы введения указаны *штриховыми линиями*). Исследование начали через 7 дней после начала импульсных болюсных внутривенных введений ГнРГ в дозе 75 нг/кг с начальным интервалом каждые 90 мин. Кровь брали в течение 6 ч в зависимости от интервалов дозирования через 90, 60 и 30 мин соответственно. Секреция ЛГ повышалась при самом коротком интервале дозирования. Средние значения ЛГ и ФСГ, нормализованные по объему введенного ГнРГ, позволяют утверждать, что большая частота введения ГнРГ сочетается с ранней стадией десенсибилизации гипофиза (С изменениями из: Hall JE, Taylor AE, Hayes FJ, et al: Insights into hypothalamic-pituitary dysfunction in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 21:602–611, 1998)

World peace!

Ингибины действуют как специфические антагонисты стимулирующего секрецию ФСГ действия активина за счет связывания бетагликана и, таким образом, блокады активиновых рецепторов типа II. Несмотря на то что ингибин синтезируется в гипофизе, циркулирующий ингибин, синтезирующийся в яичниках, играет намного бóльшую роль в отрицательном контроле синтеза и секреции ФСГ. Помимо этого, костные морфогенетические белки (BMP-6 и BMP-7) способны модулировать синтез ФСГ в гонадотропных клетках, что позволяет предположить: в контроле секреции ФСГ могут принимать участие и другие системы [100, 102].

Фоллистатин является мономерным белком, отличающимся от белков семейств активинов и ингибинов. Фоллистатин практически необратимо связывает активин с образованием прочного комплекса и маскирует сайты связывания активина рецепторами типа I и II [103]. Синтез фоллистатина в фолликулярно-звездчатых клетках и гонадотропных клетках гипофиза контролируется активином и ГнРГ и может модулироваться гонадными стероидами. Изоформа 288 фоллистатина (FS288) обладает высокой аффинностью к протеогликанам клеточной поверхности; предполагают, что действует он в гипофизе [102]. Синтез активина не изменяется в ходе женских репродуктивных циклов. Однако были выявлены изменения экспрессии мРНК фоллистатина в течение эстрального цикла у крыс — это позволяет предположить, что эффекты активина в отношении синтеза и секреции ФСГ могут модулироваться под влиянием изменений секреции и высвобождения фоллистатина [102]. Как было сказано выше, секреция фоллистатина усиливается на фоне высокой частоты ГнРГ-стимуляции и ослабевает с уменьшением частоты импульсов секреции ГнРГ [97], что подтверждает гипотезу: система активина и фоллистатина опосредует влияние частоты импульсации ГнРГ на секрецию ФСГ. Таким образом, несмотря на впечатление, будто ГнРГ достаточно для контроля синтеза и секреции ЛГ, можно думать, что система ингибин–активин–фоллистатин и, возможно, костные морфогенетические белки совместно с ГнРГ играют значимую роль в регуляции синтеза и секреции ФСГ.

Механизмы обратной связи в действии яичников на гипоталамус и гипофиз

Отрицательная обратная связь

Эстроген

Хорошо известно, что эстроген в низких дозах подавляет секрецию гонадотропинов. Повышение уровня содержания гонадотропинов у больных с дефицитом ароматазы является наиболее убедительным доказательством существования механизма отрицательной обратной связи, позволяющей эстрогенам влиять на уровень ЛГ и ФСГ у мужчин и женщин [104]. Кроме того, подтверждением является повышение уровня ЛГ и ФСГ в крови женщин, находящихся в менопаузе и перенесших овариэктомию [105]. Утрата петли обратной связи у овариэктомированных крыс сочетается: с повышением секреции ЛГ и ФСГ, повышением экспрессии ЛГβ, ФСГβ и α-мРНК; увеличением числа клеток, экспрессирующих ЛГβ; а также увеличением размеров клеток и экспрессии на одну клетку. Введение низких доз эстрадиола устраняет эти изменения [105], как было также показано на овариэктомированных овцах и обезьянах.

Множество данных поддерживают гипотезу о том, что эстрогены по петле отрицательной обратной связи воздействуют на гипоталамус, регулируя уровень гипофизарной секреции гонадотропинов [38, 107]. Исследования, в которых использовали технику двухтактной гипоталамической перфузии у крыс или канюляцию портальных сосудов гипофиза у овец и обезьян, показали, что секреция ГнРГ повышается после овариэктомии и снижается после заместительного введения эстрогенов. Введение эстрадиола сочетается с уменьшением экспрессии ГнРГ в срезах ткани гипоталамуса крыс и клетках линии нейронов, секретирующих ГнРГ. Исследования на мышах с делецией генов, кодирующих эстрогенные рецепторы (ЭР), показали, что ЭРα играют исключительно важную роль в воздействии эстрогенов по механизму отрицательной обратной связи, хотя в гипоталамусе присутствуют рецепторы обоих типов [107]. Основной эффект эстрогенов в этой петле регуляции проявляется, однако, в нейронах, расположенных выше ГнРГ нейронов, а именно в KNDy-нейронах дугообразного ядра и срединного возвышения [1, 2]. Чувствительные к эстрогенам ГАМКергические нейроны преоптического ядра также могут играть роль в эффектах отрицательной обратной связи, производимых эстрогенами в отношении секреции ГнРГ. Несмотря на то что опиоидная система участвует в осуществлении негативного влияния прогестерона на гипоталамус, эта система едва ли участвует в регуляции секреции ГнРГ под влиянием негативного воздействия эстрогенов [38].

Механизмы регулирующего влияния эстрогенов по петле отрицательной обратной связи изучали на женщинах в менопаузе или перенесших овариэктомию. Количество ГнРГ оценивали *in vivo* по дозе антагонистов секреции ГнРГ, которую приходилось вводить для субмаксимального ее подавления. В постменопаузе доза была выше, чем до наступления менопаузы [108], что совпадает с данными о повышении мРНК ГнРГ в препаратах гипоталамуса, полученных во время аутопсий женщин, находившихся в менопаузе [109]. При введении низких доз эстрадиола женщинам, находящимся в постменопаузе, секреция ГнРГ возвращалась к уровню, характерному для фолликулярной фазы менструального цикла, а это позволяет предполагать, что повышение секреции ГнРГ в ответ на уменьшения регулирующего влияния гонадных стероидов можно целиком отнести на счет снижения секреции эстрогенов [108]. Еще одним свидетельством в пользу гипоталамического приложения негативного воздействия эстрогенов на секрецию ГнРГ явились данные МРТ, которые показали снижение метаболической активности в медиобазальном гипоталамусе после кратковременной экспозиции к относительно низкой дозе эстрадиола у женщин в постменопаузе [110]. Введение эстрадиола

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

в большинстве исследований с участием женщин в постменопаузе не влияло на частоту импульсов секреции ГнРГ [105], таким образом отрицательное влияние эстрогенов на секрецию ГнРГ опосредуется снижением амплитуды импульсов секреции. Полученные в исследовании женщин результаты подобны результатам, полученным путем непосредственного измерения концентрации ГнРГ в портальной системе гипофиза овариэктомированных овец и обезьян. Эти последние исследования продемонстрировали уменьшение амплитуды импульсов секреции ГнРГ, но не частоты следования этих импульсов в ответ на введение эстрадиола [111, 112]. Патологоанатомическое исследование показало важную роль нейронов, экспрессирующих кисспептин, нейрокинин В, субстанцию Р, динорфин и ЭРα, в осуществлении регуляции по петле отрицательной обратной связи эстрогенами в медиобазальном гипоталамусе [47, 113, 114].

Несмотря на то что в упомянутых выше исследованиях был показан негативный регулирующий эффект от воздействия эстрогенов на уровне гипоталамуса, данные не исключают и действия эстрогенов на уровне гипофиза. В культурах клеток гипофиза эстрадиол преходяще ослабляет секрецию ЛГ в ответ на ГнРГ [115], а введение эстрадиола обезьянам с разрушенным гипоталамусом, которым импульсно вводили ГнРГ, уменьшало секрецию ЛГ [116]. На гонадотропных клетках гипофиза присутствуют как ЭРα, так и ЭРβ [107], а исследования на мышах с делециями генов, кодирующих специфичные для гонадотропных клеток рецепторы ЭРα (*ESR1*), окончательно показали, что у грызунов имеет место ингибирующее воздействие эстрадиола на активность клеток гипофиза [117]. Недавние исследования с участием женщин, находящихся в постменопаузе, в ходе которых была функционально нарушена связь гипоталамуса с гипофизом, позволили распространить полученные на грызунах данные на людей, так как у данных женщин эстрадиол в физиологических дозах оказывал непосредственный ингибирующий эффект на секрецию гонадотропинов, причем на секрецию ФСГ сильнее, чем на секрецию ЛГ [118].

Прогестерон

Прогестерон оказывает мощное влияние на секрецию гонадотропинов, реализуемое на уровне гипоталамуса и проявляемое замедлением импульсной секреции ГнРГ [119, 120]. Для включения этого эффекта требуется начальное, примирующее воздействие эстрогенов [121], которое проявляется увеличением числа рецепторов к прогестерону в гипоталамусе [122]. У женщин в постменопаузе, получающих низкие дозы эстрадиола, добавление прогестерона замедляет частоту импульсной секреции ГнРГ при использовании ЛГ или свободной α-субъединицы как маркеров секреции ГнРГ [123]. Кроме того, введение прогестерона приводит к снижению общего объема секреции ЛГ [108]. Вероятно, прогестерон оказывает свое действие на секрецию ГнРГ как с помощью прямых, так и непрямых механизмов [38, 124]. Как уже было сказано выше, получены данные в пользу того, что β-эндорфины играют чрезвычайно важную роль во влиянии прогестерона на частоту импульсов секреции ГнРГ, а исследования на овцах показывают, что ингибирующий эффект прогестерона в отношении секреции ГнРГ опосредуется динорфином [61].

Ингибин А и ингибин В

Данные о том, что гонадные факторы нестероидной природы оказывают регуляторное воздействие на секрецию гормонов гипофиза, были впервые получены в начале XX в., но только в середине 1980-х годов был выделен ингибин, который оказался частью семейства пептидов, куда входят ингибин А, ингибин В, активин и функционально близкий им белок фоллистатин [102]. Ингибин В присутствует в крови мужчин, в то время как в сыворотке крови в фолликулярной жидкости женщин выявлены и ингибин А, и ингибин В, которые присутствуют там на протяжении всего репродуктивного периода [125–129].

В ходе фолликулогенеза пиковый уровень концентрации ингибина А достигается в преовуляторном периоде, а концентрация ингибина А положительно коррелирует с размером доминирующего фолликула при нормальном течении цикла [126, 128], так же как и уровень эстрадиола. В фолликулярную фазу ингибин А синтезируется в первую очередь в гранулезных клетках, хотя есть данные о синтезе и секреции ингибина А также и в текальных клетках зрелого фолликула [130]. Исследования экспрессии βА-субъединицы ингибина [130] и данные о количестве димерного ингибина А в фолликулярной жидкости подтверждают указанный максимальный уровень этого фактора в фолликулярную фазу в преовуляторном фолликуле. Теперь, однако, признано, что ингибин А синтезируется и секретируется на более ранних стадиях развития фолликула, чем думали раньше на основании его концентрации в сыворотке крови [132]. Пик концентрации ингибина А в лютеиновую фазу и ее снижение в фазе лютеолиза согласуется с данными о его продукции в желтом теле, чего и следовало ожидать на основании высокого уровня экспрессии βА-субъединицы ингибина в желтом теле [130].

В отличие от ингибина А, закономерности содержания ингибина В в сыворотке позволяют утверждать, что он секретируется преимущественно мелкими графовыми пузырьками. Примечательно, что у женщин со спонтанными овуляторными циклами отсутствует корреляция между уровнем ингибина В и размером доминантного фолликула [128], что позволяет предполагать, что секреция ингибина В не регулируется ростом доминантного фолликула. Эти данные совпадают с результатами исследований, показывающих, что уровень ингибина В в фолликулярной жидкости не изменяется в зависимости от размера и степени зрелости фолликула [131]. Также они подтверждают результаты более ранних исследований, в которых было продемонстрировано, что экспрессия мРНК субъединицы βВ ингибина наиболее высока в ранних граафовых пузырьках с ее снижением в доминантном фолликуле, и что нет никаких данных об экспрессии βВ-субъединицы в желтом теле [130]. Последние исследования также показали, что синтез ингибина В ограничен гранулезными клетками и отсутствует в текальных клетках.

World peace!

Регуляция синтеза и секреции ингибина А и ингибина В гонадотропинами. Накоплено множество данных, демонстрирующих повышение секреции ингибина В в период раннего развития фолликула под стимулирующим воздействием физиологических концентраций ФСГ. Вначале было высказано предположение о связи повышения секреции ФСГ при переходе из фолликулярной фазы в лютеиновую с сопутствующим повышением уровня ингибина В. У женщин с дефицитом ГнРГ замещение импульсной секреции ГнРГ с частотой 1 импульс в 4 ч, характерной для лютеиновой фазы цикла (в отличие от более частой (1 раз в 90 мин) импульсации, характерной для ранней фолликулярной фазы), не только не приводило к повышению секреции ФСГ, но не вызывало ни роста фолликула, ни повышения секреции ингибина В (*рис. 7.5*) [133]. Это исследование продемонстрировало значительную чувствительность сывороточного уровня ингибина В к изменениям стимуляции со стороны ФСГ в физиологическом диапазоне на ранних стадиях развития фолликула.

В исследованиях, призванных изучить ответы на различную гонадотропиновую стимуляцию на разных стадиях развития фолликулов, рекомбинантные человеческие ЛГ (rhLH) и ФСГ (rhFSH) вводили женщинам после подавления эндогенной секреции ГнРГ на фоне введения мощного агониста ГнРГ [132]. В полном соответствии с результатами исследований, в которых не удалось обнаружить ЛГ-рецепторы в мелких граафовых пузырьках, один только rhLH не оказывал влияние на рост фолликулов или на секрецию гормонов при ежедневном введении в течение 7 суток. Однако ежедневное подкожное введение rhFSH приводило к нормализации уровня ФСГ в ранней фолликулярной фазе и повышению секреции ингибина В, которое предшествовало повышению секреции эстрадиола и ингибина А (*рис. 7.6*). Одна из интерпретаций этого исследования состоит в том, что ФСГ непосредственно стимулирует секрецию ингибина В в гранулезных клетках. Однако введение ФСГ на этой стадии развития также приводило к рекрутированию когорты фолликулов в пул растущих фолликулов, при этом наблюдался резкий рост числа гранулезных клеток.

Для решения вопроса о том, является ли повышение секреции ингибина В, наблюдаемое *in vivo* на ранних стадиях фолликулогенеза, результатом прямой стимуляции гранулезных клеток или это результат увеличения числа гранулезных клеток, в исследованиях использовали преантральные и мелкие антральные фолликулы, полученные из яичников, иссеченных во время оофорэктомии вне связи с заболеванием яичников [134]. Эти исследования показали, что ингибин В конститутивно секретируется из преантральных

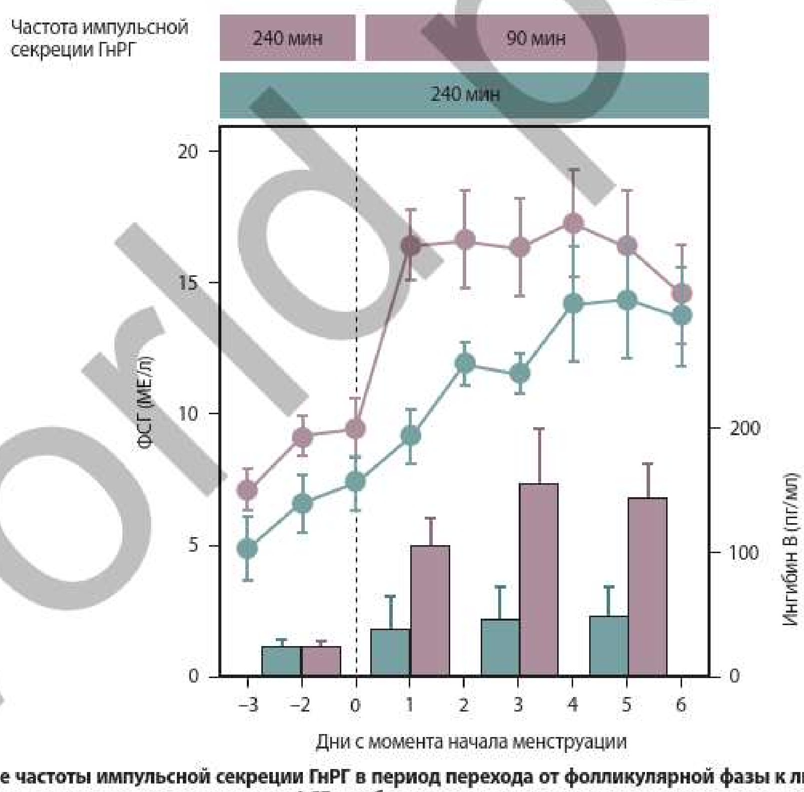


РИС. 7.5. Нарастание частоты импульсной секреции ГнРГ в период перехода от фолликулярной фазы к лютеиновой облегчает характерное для этого момента повышение содержания ФСГ, как было показано в этом исследовании с участием женщин с дефицитом ГнРГ. Каждое измерение было повторено дважды. Нормальное повышение секреции ФСГ после менструации ослабляется, когда частота внутривенного введения ГнРГ (75 нг/кг) остается такой же, как в лютеиновой фазе (каждые 240 мин; показано *зеленовато-синими кружками*), в сравнении с повышенной частотой (90 минут между введениями) во время менструации (начало указано *штриховой линией*) (*фиолетовые кружки*). Ослабление повышения ФСГ при продолжении введений в замедленном ритме лютеиновой фазы после наступления менструации привело к отсутствию повышения уровня ингибина В, характерного для нормальной фолликулярной фазы (*зеленовато-синие колонки*, интервал между импульсными введениями ГнРГ 240 мин; *фиолетовые колонки*, интервалы между введениями 90 мин) (С изменениями из: Welt CK, Taylor AE, et al: Frequency modulation of follicle-stimulating hormone [FSH] during the luteal-follicular transition: evidence for FSH control of inhibin B in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2645–2652, 1997)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

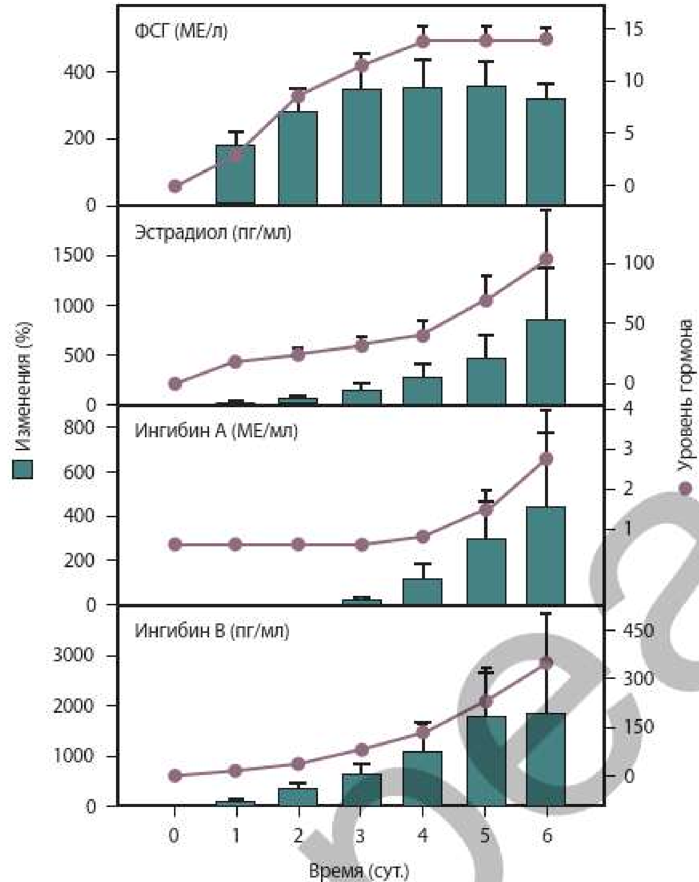


РИС. 7.6. Гормональный ответ на введение рекомбинантного человеческого фолликулостимулирующего гормона (ФСГ; 150 МЕ ежедневно) в течение 6 дней здоровым женщинам на фоне подавления секреции эндогенного ГнРГ его синтетическим агонистом (С изменениями из: Welt CK, Smith ZA, Pauler DK, et al: Differential Regulation of inhibin A and inhibin B by luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and stage of follicle development. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2531–2537, 2001)

фолликулов; ФСГ стимулирует секрецию ингибина А из гранулезных клеток, но эта стимуляция не касается ингибина В. Вкупе эти данные демонстрируют, что ингибин В конститутивно секретируется гранулезными клетками и что повышение уровня ингибина В, наблюдаемое *in vivo* в ответ на ФСГ, происходит в результате увеличения числа гранулезных клеток, а не за счет непосредственной стимуляции его секреции под влиянием ФСГ. На поздних стадиях развития фолликула и ЛГ, и ФСГ стимулируют секрецию ингибина А и эстрадиола в доминантном фолликуле, но не оказывают воздействия на секрецию ингибина В [132].

Данные в пользу ведущей роли отрицательной обратной связи в регуляторной активности ингибина А или ингибина В. Ингибиновые субъединицы экспрессируются в различных тканях, включая ткань надпочечников. Однако единственным значимым источником циркулирующих в крови димерных ингибинов являются половые железы. Есть убедительные данные о том, что главный механизм действия ингибина в подавлении секреции ФСГ гипофизом является эндокринным. Несмотря на то что эндокринная роль ингибина А или ингибина В не может быть подтверждена на основании их взаимодействия с ФСГ в течение нормального менструального цикла, несколько линий данных указывают на то, что ингибины, действительно, играют роль в отрицательной регуляции секреции ФСГ. Впервые ингибин был открыт в опытах по подавлению секреции ФСГ в культурах клеток гипофиза [100]. Помимо этого, уровень ФСГ снижается в ответ на введение фармакологических доз ингибина А, введенного в фолликулярной и лютеиновой фазе цикла макак-резус [135, 136]. Наиболее убедительным доказательством того, что ингибин регулирует секрецию ФСГ в нормальных физиологических условиях у женщин, является неспособность физиологических уровней гонадных стероидов восстановить до нормы уровень ФСГ у женщин в постменопаузе. Для того чтобы уточнить эти доказательства, рядом исследователей была использована модель репродуктивного старения. Уровень концентрации ФСГ в крови нарастает с возрастом, до того как начинается повышение уровня ЛГ или снижение уровня эстрадиола [137, 138], а в ряде исследований было продемонстрировано обратное соотношение между повышением концентрации ФСГ и снижением уровня ингибина В на фоне репродуктивного старения [139–141].

Репродуктивное старение сочетается со снижением фертильности, которое начинается на третьем десятилетии жизни, но быстро ускоряется по достижении 35 лет. Постепенное уменьшение пула яичниковых фолликулов, которое убыстряется, начиная с того же

World peace!

возраста, вероятно, является причиной снижения фертильности [142]. В том же возрасте 35 лет впервые наблюдают повышение секреции ФСГ в фолликулярной фазе. У женщин в возрасте 35 лет и старше с регулярными овуляторными циклами и нормальными уровнями ФСГ в фолликулярной фазе наблюдают небольшой, но значимый подъем секреции ФСГ только в ранней фолликулярной фазе, снижение уровня ингибина B в течение всей фолликулярной фазы и отсутствие изменений уровня эстрадиола в ранней фолликулярной фазе, но его повышение в средней и поздней фолликулярных фазах [128]. В лютеиновой фазе у женщин более старшего возраста с сохранными циклами уровни ингибина B, ингибина A и прогестерона снижены, в то время как уровень эстрадиола сохраняется на прежнем уровне. Таким образом, самое раннее снижение уровня ингибина B происходит в то время, которое отмечено началом ускоренного истощения пула фолликулов, что является предвестником наступающей менопаузы в предположении, что более низкий уровень ингибина B отражает снижение числа доступных фолликулов с возрастом. Это изменение секреции ингибина B сочетается с повышением секреции ФСГ в отсутствие изменений секреции эстрадиола, что доказывает эндокринную роль ингибина B в контроле секреции ФСГ у женщин репродуктивного возраста. Исследования, выполненные с участием женщин на поздних стадиях процесса репродуктивного старения, однозначно подтвердили повышение уровня ФСГ в сочетании с нормальным или повышенным уровнем эстрадиола и сниженным — ингибина B, что подтверждает его роль в регуляции секреции ФСГ по механизму отрицательной обратной связи. Несмотря на то что снижение уровня ингибина A может происходить немного позже в процессе репродуктивного старения, оно все же имеет место до снижения уровня эстрадиола [143].

В то время как исследования репродуктивного старения помогают получить данные о роли ингибина B в регуляции секреции ФСГ по механизму отрицательной обратной связи у здоровых женщин, они не прояснили роль ингибина A или ингибина B относительно роли эстрадиола в динамике концентраций ФСГ в протекании нормальных репродуктивных циклов. Главный вопрос заключается в следующем: вносят ли вклад ингибин A и ингибин B в уменьшение секреции ФСГ в середине фолликулярной фазы, которое играет важную роль в развитии единственного фолликула, что является характерным признаком нормального репродуктивного цикла у женщин. Не существует способов определить роль ингибинов непосредственно путем их введения или блокады их действия. Однако возможно исследовать участие эстрогенов в отрицательной регуляции секреции ФСГ и на основании этого участия сделать заключение о физиологической роли ингибинов. Исследования, в ходе которых уровень эстрадиола поддерживали на постоянном уровне путем непрерывного его введения во время перехода от фолликулярной фазы к лютеиновой, были интерпретированы таким образом, что ингибин A не участвует в контроле уровня ФСГ по механизму отрицательной обратной связи в лютеиновой фазе цикла [144, 145].

Альтернативный подход заключается в блокаде отрицательной эстрогенной регуляции. Использование тамоксифена для блокады ЭР позволило оценить относительные роли эстрадиола и ингибинов в отрицательной регуляции секреции ФСГ [146]. Результаты указывают на то, что низкий уровень эстрадиола в ранней фолликулярной фазе усиливает секрецию ФСГ по механизму отрицательной обратной связи опосредованно, через гипоталамус, что было показано по отсутствию этого эффекта у женщин с дефицитом продукции ГнРГ на фоне заместительной терапии физиологическими дозами этого гормона. Однако уровень ФСГ не приблизился к уровню, характерному для менопаузы, а это говорит о том, что ингибин B также является важным фактором регуляции уровня ФСГ в течение нормального менструального цикла. Эти исследования также позволили доказать, что для ограничения секреции ФСГ в лютеиновой фазе цикла требуются как эстрадиол, так и ингибин A [146].

Активин и фоллистатин

Контроль секреции ФСГ зависит не только от ингибина и эстрадиола, но также и от системы активина и фоллистатина. Активин действует как локальный фактор роста и дифференцировки в яичниках и в гипофизе [102]. По ходу нормального менструального цикла тотальный уровень активина A является самым высоким в середине цикла и при переходе от фолликулярной фазы к лютеиновой [147]. Однако в фолликулярной жидкости не наблюдают изменения концентрации активина A в зависимости от фаз развития фолликула [131], отсутствуют изменения содержания свободного активина в течение менструального цикла [148], а также отсутствует разница между уровнями активина B в фолликулярной и лютеиновой фазах цикла [149. Далее рассуждать о потенциальной эндокринной роли активина можно только в контексте действия фоллистатина, который, помимо гипофиза, синтезируется во многих других тканях. Тот активин, который определяют в сыворотке, циркулирует в крови в необратимой связи с циркулирующей изоформой фоллистатина FS315 [150]. До настоящего времени не открыты механизмы, посредством которых возможно изменить нейтрализующее действие фоллистатина, поэтому можно почти достоверно считать, что активин действует по аутокринному и паракринному механизму и не выступает в роли истинного эндокринного гормона, регулирующего уровень секреции ФСГ.

Фактор, ослабляющий гонадотропиновый всплеск

Фактор, ослабляющий гонадотропиновый всплеск (gonadotropin surge attenuating factor, GnSAF), известный также под названием фактора, ингибирующего гонадотропиновый всплеск, является синтезируемым в яичниках фактором, подавляющим индуцированную ГнРГ секрецию ЛГ [151, 152]. Несмотря на многолетние исследования и неоднократные попытки, установить молекулярную структуру этого фактора полностью не удалось [151, 152, 154], что мешает пониманию его регуляторной и физиологической роли. Название отражает

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

первоначальную гипотезу о роли этого соединения как ингибитора, предупреждающего преждевременное повышение всплеска секреции ЛГ, который может привести к преждевременной лютеинизации преовуляторного фолликула. Однако эксперименты на животных моделях и исследования женщин показали, что существует обратное отношение между биологической активностью GnSAF и размером фолликула, при наибольшей концентрации фактора в мелких растущих фолликулах [151], что позволяет предположить, что главную свою роль он играет на ранних стадиях развития фолликула.

Положительная обратная связь

Эстроген

Помимо подавления секреции гонадотропинов, эстрогены стимулируют осуществление преовуляторного всплеска секреции ЛГ. Этот эффект положительной обратной связи наблюдают у многих видов животных [107] и у людей. Есть два важных вопроса, касающихся основы сущностного понимания генерации гонадотропинового всплеска: во-первых, надо понять, каким образом эстрогены могут одновременно ингибировать и стимулировать секрецию ЛГ, а во-вторых, где находится точка приложения действия эстрогенов при положительной обратной связи — в гипоталамусе или в гипофизе, или в обоих этих местах. Направленность регуляторного действия эстрогенов зависит от величины экспозиции и ее длительности; при этом введение низких доз эстрадиола приводит к уменьшению секреции ЛГ в течение 12–24 ч, в то время как положительная обратная связь требует экспозиции к более высоким концентрациям на протяжении более длительного времени [155–157]. Существует много данных о том, что высокие уровни эстрогенов усиливают ответ гипофиза на ГнРГ у представителей многих биологических видов. Исследования на животных моделях демонстрируют увеличение числа клеток, экспрессирующих субъединицы гонадотропинов, увеличение числа рецепторов к ГнРГ, изменения функции ионных каналов плазматических мембран и регуляторные изменения в активности экспрессии генов и работе систем вторых мессенджеров в гонадотропных клетках [96, 158, 159]. Исследования, проведенные на LβT2-гипофизарных клетках, указывают на то, что активин может действовать совместно с эстрогенами, увеличивая число ГнРГ-рецепторов на гонадотропных клетках гипофиза [101], в то время как секреция NPY в срединном возвышении может способствовать сенсибилизации гипофиза за счет изменения аффинности ГнРГ-рецепторов к их лигандам [160].

Прогестерон

Помимо своего основного действия — замедления частоты секреции ГнРГ, прогестерон оказывает прямое и непрямое воздействие на гипофиз, которое приводит к повышению уровня ЛГ. Свидетельства непрямого воздействия прогестерона на гипофиз были получены в ходе наблюдений больных с дефицитом секреции ГнРГ, у которых частота импульсного введения ГнРГ находится в обратно пропорциональном соотношении с амплитудой импульсов ЛГ таким образом, что амплитуда увеличивается тем сильнее, чем больше интервал после предыдущего введения ГнРГ [98, 99]. Исследования, проведенные с участием женщин с дефицитом ГнРГ, получавших импульсное введение ГнРГ вместе с инъекциями прогестерона и без них, показывают, что прогестерон тоже увеличивает амплитуду импульсов секреции ЛГ за счет прямого воздействия на гипофиз, независимого от частоты введения ГнРГ [161].

Ингибин А

Уровень ингибина А повышается у женщин перед овуляцией [128, 162], и есть убедительные данные о том, что ингибин А может играть роль в положительной обратной связи на уровне гипофиза. Ингибин А увеличивает в культурах гипофизарных клеток число рецепторов к ГнРГ в 3–6 раз [163], и то же самое наблюдают у овец *in vivo* [164]. Эффекты воздействия эстрадиола и ингибина А на рецепторы к ГнРГ являются аддитивными [165]. Влияние ингибина А на процент вырабатывающих ЛГ клеток и на процент ЛГ-позитивных клеток, связывающих ГнРГ, выражено сильнее, чем влияние эстрадиола; однако ингибин А оказывает меньшее воздействие в ходе осуществления положительной обратной связи, чем эстрадиол на путях ниже рецепторов ЛГ.

Кисспептин

Накапливающиеся данные показывают, что, помимо установленного воздействия на гипоталамус, кисспептин влияет также и на активность гипофиза [166]. Кисспептин был обнаружен в портальной системе гипофиза у грызунов и овец [167], хотя его концентрация там в динамике не меняется, что позволяет предположить, что гипоталамический кисспептин, возможно, не участвует в регуляции деятельности гипофиза. Однако гены *Kiss1* и *Kiss1r* экспрессируются в гонадотропных клетках и других клетках гипофиза грызунов, а экспрессия *Kiss1* регулируется на уровне гонадотропных клеток под прямым стимулирующим влиянием эстрогенов, действующих на рецепторы ЭРα [168]. Кисспептин индуцирует транскрипцию генов LHβ и FSHβ в LβT2-клетках [169] и повышает экспрессию рецепторов к ГнРГ на клетках того же типа [170]. Экспрессия гена *Kissr1* повышается у самок мышей на фоне всплеска ЛГ, индуцированного эстрадиолом [169], возможно, за счет эффекта повышенной секреции ГнРГ в середине цикла у грызунов и его стимулирующего воздействия на активность *Kissr1* [170]. Несмотря на то что кисспептин-положительные клетки были обнаружены в передней доле гипофиза обезьян, их присутствие не было обнаружено в гонадотропных клетках [171], а это указывает на возможные видовые различия. Ген *KISSR1* присутствует в гипофизе человека [172]; пока, однако, нет информации, достаточной для того, чтобы определить, происходят ли изменения его активности, способные внести вклад в сенсибилизацию гипофиза к ГнРГ в условиях повышенного уровня эстрадиола на фоне всплеска гонадотропинов в середине цикла.

Видовые различия в активности гипоталамуса

У крыс и овец положительное влияние эстрогенов на секрецию гонадотропинов требует повышения

WorldBodace!

секреции ГнРГ в дополнение к повышению восприимчивости к ГнРГ-сигналам. У грызунов это повышение секреции ГнРГ требует особых циркадных сигналов [173]. Также у грызунов действие эстрогенов по механизму отрицательной обратной связи происходит в аркуатном ядре медиобазального гипоталамуса, а кисспептиновые нейроны этой области коэкспрессируют нейрокинин В и динорфин. Напротив, влияние по механизму положительной обратной связи происходит в передневентральном перивентрикулярном ядре, где кисспептиновые рецепторы не экспрессируют нейрокинин В и динорфин [1, 4].

Генерация преовуляторного пика гонадотропинов у человекообразных приматов и низших обезьян фундаментально отличается от его генерации у грызунов; хотя могут наблюдаться некоторые изменения гипоталамических входов, эти процессы не контролируются в преоптическом ядре (где находится передневентральное перивентрикулярное ядро), они не привязаны к циркадным сигналам, а всплеск секреции гонадотропинов не требует повышения уровня ГнРГ [45]. Так же как и у остальных приматов, повышение секреции ГнРГ не требуется для инициации всплеска гонадотропинов в середине цикла и у женщин [174, 175]. Более того, нет никаких данных за усиление секреции ГнРГ и даже за изменение паттерна этой секреции в связи с генерацией всплеска гонадотропинов у женщин [49, 50, 176]. Вкупе эти данные позволяют предположить, что всплеск секреции гонадотропинов у здоровых женщин требует продолжения импульсной стимуляции, но в остальном он опосредуется значительным повышением чувствительности гипофиза к ГнРГ (эта тема обсуждается ниже в связи с всплеском гонадотропинов в середине цикла). Таким образом, несмотря на то что повышение секреции ГнРГ требуется для генерации гонадотропинового всплеска у грызунов и овец, в генерации преовуляторного подъема секреции ЛГ у здоровых женщин, так же как и у обезьян, ГнРГ играет пермиссивную роль [44, 45].

Нормальный менструальный цикл

- Нормальная репродуктивная функция у женщин невозможна без повторяющихся циклов развития фолликулов, овуляции и подготовки эндометрия к имплантации в случае, если в течение данного цикла происходит зачатие.
- Повышенная стимуляция со стороны ФСГ во время перехода от фолликулярной к лютеиновой фазе цикла приводит к рекрутированию группы фолликулов, а также к возникновению и росту доминантного фолликула.
- Секреция эстрадиола и ингибина в яичниках требуется для ограничения текущей стимуляции со стороны ФСГ; в то же время повышение уровня концентрации эстрадиола в сочетании с другими возможными факторами необходимо для всплеска секреции гонадотропинов, который преимущественно, если не полностью, опосредуется у женщин на уровне гипофиза.
- Желтое тело секретирует прогестерон и эстрадиол для того, чтобы подготовить матку к имплантации, а менструация с отслоением децидуальной оболочки и снижение секреции стероидов обусловливают повышение уровня ФСГ и начало нового цикла.

Клинические характеристики

По принятому соглашению первый день менструации называют первым днем, соответствующим началу

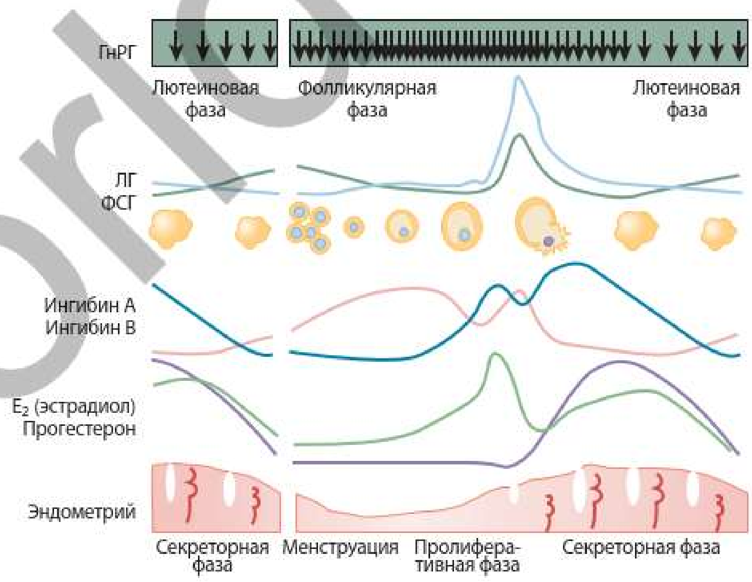


РИС. 7.7. Динамика изменений показателей активности гормонов, фолликулов и эндометрия в течение нормального менструального цикла от поздней лютеиновой фазы, менструации и до начала нового цикла развития фолликула, овуляции и становления функции желтого тела в указанной последовательности. Под влиянием переменной частоты импульсов секреции ГнРГ, интегральное воздействие ФСГ (*зеленый цвет*) и ЛГ (*голубой цвет*) отвечает за: 1) развитие фолликула за счет секреции эстрадиола (E_2, *светло-зеленый цвет*), ингибина В (*розовый цвет*) и ингибина А (*синий цвет*); 2) преовуляторный гонадотропный всплеск и овуляцию; 3) секрецию прогестерона (*фиолетовый цвет*), эстрадиола и ингибина А желтым телом. Секреция эстрадиола и прогестерона обусловливает возникновение пролиферативных и секреторных изменений в эндометрии, готовя его к имплантации эмбриона в случае, если происходит зачатие. В отсутствие зачатия за отслоением децидуальной оболочки следует снижение секреции гормонов, вторичное по отношению к регрессу желтого тела

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

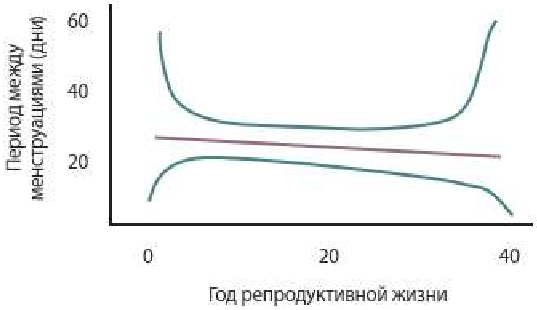


РИС. 7.8. Медианная продолжительность менструального цикла (*фиолетовая линия*) от менархе (0 год репродуктивной жизни) до менопаузы. *Верхняя* и *нижняя зеленые линии* указывают границы 95% доверительного интервала (С изменениями из: Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, et al: Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 12:177–126, 1967)

фолликулярной фазы менструального цикла. Фолликулярная фаза включает в себя период рекрутирования множества фолликулов и появления и роста доминантного фолликула (*рис. 7.7*). Во время фолликулярной фазы повышение уровня эстрадиола сочетается с пролиферацией эндометрия. Лютеиновая фаза, которая начинается через день после всплеска секреции ЛГ, характеризуется образованием желтого тела, секрецией прогестерона, эстрадиола и ингибина А, а также согласованной последовательностью изменений эндометрия, когда он готовится к имплантации, а затем с регрессом желтого тела при ненаступлении беременности теряет источники кровоснабжения и отслаивается.

Классические исследования Treloar и сотрудников [177] указывают на то, что медианная продолжительность менструального цикла составляет 28 дней при нормальном диапазоне продолжительности от 25 до 35 дней (*рис. 7.8*). В норме у каждой женщины разница в продолжительности циклов на протяжении репродуктивного периода весьма мала, хотя имеет место уменьшение продолжительности периода между менструациями, начиная с возраста 36–40 лет. Однако в периоде непосредственно после менархе и в периоде, предшествующем менопаузе, продолжительность интервалов между менструациями может значительно варьировать от цикла к циклу. За вариабельность длительности циклов у разных женщин и у одной и той же женщины в процессе старения отвечают в первую очередь флуктуации длительности фолликулярной фазы. Длительность лютеиновой фазы сохраняет относительное постоянство, продолжаясь от 10 до 16 дней в 95% всех циклов. Во время фолликулярной фазы прогрессирующий рост диаметра самого крупного фолликула, оцениваемый при ультразвуковом исследовании, является хорошо предсказуемым при темпах роста 2 мм в сутки с того момента, когда он достигает диаметра 11 мм и до момента овуляции (*рис. 7.9*). Сопутствующее повышение секреции эстрадиола сочетается с прогрессирующим утолщением эндометрия, в то время как повышение секреции прогестерона в лютеиновой фазе приводит к усилению эхогенности эндометрия.

Отрицательная обратная связь в деятельности яичников и динамика секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и чувствительности гипофиза

У крупных животных измерить секрецию ГнРГ можно непосредственно, и проведенные исследования показывают, что в физиологических условиях периферическая секреция ЛГ происходит согласованно с секрецией ГнРГ, измеренной в системе портального кровообращения гипофиза [159, 178, 179]. По этой причине ЛГ

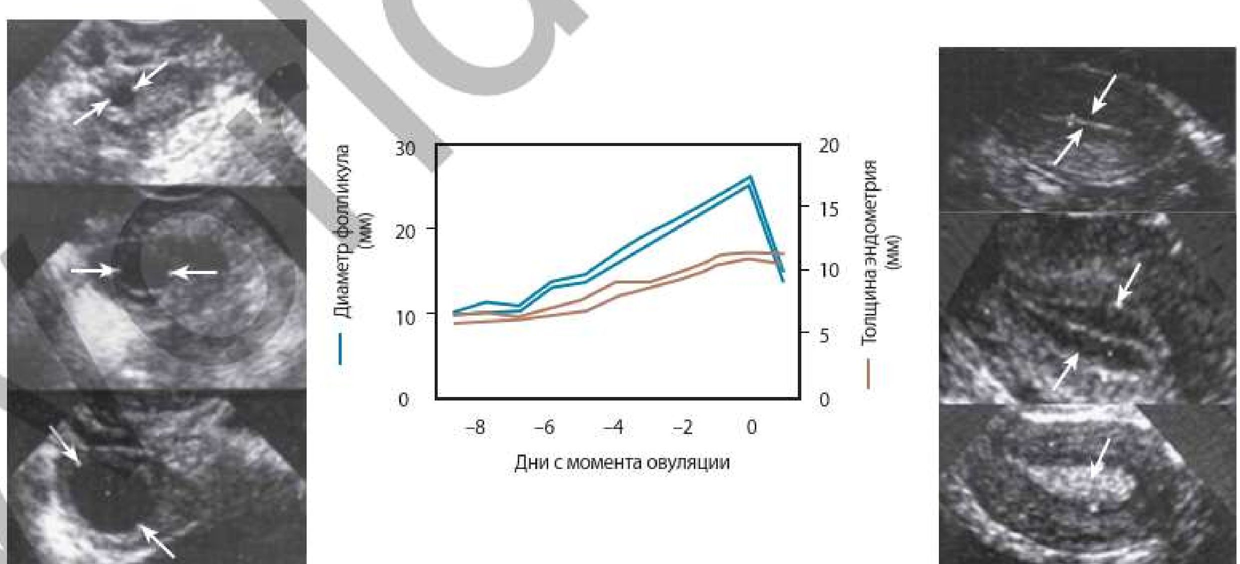


РИС. 7.9. Трансвагинальное ультразвуковое исследование, показывающее, что развитие фолликула сочетается с увеличением диаметра доминантного фолликула (отмечено *стрелками* на левых фотография в направлении сверху вниз) и с увеличением толщины эндометрия в фолликулярной фазе (справа, на верхней и средней фотографиях). Диаметр фолликула (*синие линии*) и толщина эндометрия (*коричневые линии*) были оценены в исследовании 42 женщин с нормальным менструальным циклом в отношении ко дню овуляции, совпадающей с отметкой 0. Картина эндометрия (*одиночная стрелка*) в лютеиновой фазе отличается от картины эндометрия в фолликулярной фазе, демонстрируя повышенную эхогенность (нижняя правая фотография) (С изменениями из: Adams JM, Hall JE: Increase in the size of the dominant follicle and endometrial thickness as measured by ultrasound during the follicular phase in 42 normal women. Личное сообщение, 2003)

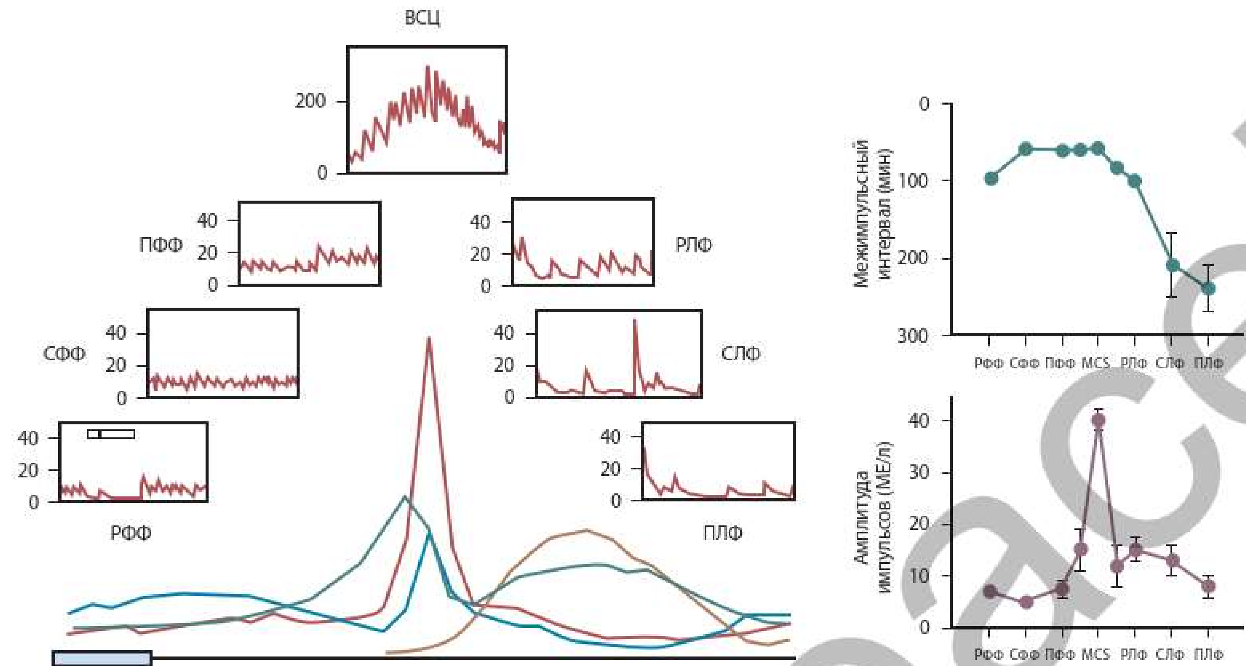


РИС. 7.10. Динамика импульсной секреции ЛГ в соотношении с ЛГ (*красная линия*), ФСГ (*зеленовато-синяя линия*), эстрадиолом (*зеленая линия*) и прогестероном (*коричневая линия*) в ранней фолликулярной фазе (РФФ), средней фолликулярной фазе (СФФ), поздней фолликулярной фазе (ПФФ), на фоне всплеска ЛГ в середине цикла (MCS), в ранней лютеиновой фазе (РЛФ), средней лютеиновой фазе (СЛФ) и поздней лютеиновой фазе (ПЛФ) у здоровых женщин (левые графики). *Синим прямоугольником* обозначена менструация. Динамические изменения межимпульсного интервала (вверху) и амплитуды (внизу) импульсной секреции в соотношении с фазами менструального цикла указаны на правых графиках (С изменениями из: Hall JE, Martin KA, Taylor AE: Body weight and gonadotropin secretion in normal women and women with reproductive abnormalities. In Hansel W, Bray, GA, Ryan DH, editors: Nutrition and reproduction, Baton Rouge, 1998, Louisiana State University Press, pp. 378–393; Pennington Center Nutrition Series and Hall JE: Neuroendocrine physiology of the early and late menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am* 33:637–659, 2004)

используют как маркер частоты импульсной секреции ГнРГ у человека на основании вышеупомянутых исследований и ряда других данных. Во-первых, следует отметить, что импульсная секреция ЛГ отсутствует у больных с врожденным изолированным дефицитом ГнРГ, и ее можно восстановить импульсным введением рилизинг-гормона [180]. Во-вторых, импульсную секрецию ЛГ у здоровых лиц можно подавить введением специфического антагониста ГнРГ [90]. Таким образом, осуществление импульсной секреции ЛГ можно принять за доказательство сохранности предшествующей импульсной секреции ГнРГ, а частотой импульсной секреции ЛГ можно пользоваться как средством периферического мониторинга частоты импульсной секреции ГнРГ. Несмотря на то что гликопротеиновая свободная α-субъединица секретируется как гонадотропными, так и тиреотропными клетками гипофиза под контролем ГнРГ и ТРГ, импульсная составляющая секреции FAS у эутиреоидных женщин полностью контролируется ГнРГ [90]. Таким образом, FAS тоже можно использовать как суррогатный маркер частоты импульсов секреции ГнРГ. Так как клиренс FAS происходит быстрее, чем клиренс интактного ЛГ, FAS является предпочтительным маркером при высокой частоте импульсов секреции ГнРГ, а также при замедлении клиренса ЛГ. Амплитуда ответа ЛГ или FAS на стимуляцию ГнРГ зависит от амплитуды сигнала ГнРГ и чувствительности гипофиза к ГнРГ. Таким образом, для оценки амплитуды импульсов секреции ГнРГ надо использовать другие методические подходы.

Результаты анализов с частым забором проб крови (каждые 5–10 минут в течение 48 ч) продемонстрировали значительную вариабельность частоты и амплитуды импульсов ЛГ в течение нормального менструального цикла (*рис. 7.10*) и их точную регуляцию относительно преовуляторного всплеска секреции ЛГ [176, 180–182].

Фолликулярная фаза

Ранняя фолликулярная фаза характеризуется начальным повышением уровня ФСГ и рекрутированием новой когорты фолликулов в пул роста на фоне повышения уровня ингибина В и раннего повышения секреции эстрадиола. В ранней фолликулярной фазе (дни с 14-го по 9-й перед всплеском секреции ЛГ) интервал между соседними импульсами ГнРГ составляет в среднем 90–100 минут [180, 183]. Ранняя фолликулярная фаза устоявшегося репродуктивного цикла характеризуется заметным замедлением частоты импульсов секреции ГнРГ во сне (см. рис. 7.3, 7.10) [79]. Замедление частоты импульсной секреции ГнРГ во сне может служить функцией синтеза ФСГ в этот критический период рекрутирования фолликулов, но эту гипотезу еще предстоит подтвердить.

Средняя фолликулярная фаза характеризуется появлением доминантного фолликула и снижением секреции ФСГ в ответ на действие ингибина В и повышение секреции эстрадиола, а также на позднее повышение секреции ингибина А. Повышение секреции эстрадиола приводит к пролиферации клеток эндометрия. В средней фолликулярной фазе частота импульсов секреции

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ГнРГ возрастает и интервалы между импульсами укорачиваются приблизительно до 60 минут. Амплитуда импульсов ЛГ значительно снижается, что является отражением действия эстрадиола по петле отрицательной обратной связи; эстрадиол секретируется из растущего фолликула и влияет как на амплитуду импульсов ГнРГ, так и непосредственно подавляет чувствительность к нему гонадотропных клеток [94, 95].

Поздняя фолликулярная фаза характеризуется экспоненциальным ростом активности эстрадиола и ингибина А на фоне низкого уровня ингибина В и ФСГ. Частота секреции ГнРГ, характерная для средней фолликулярной фазы, сохраняется и в поздней фолликулярной фазе. Однако амплитуда импульсной секреции ЛГ начинает расти, возможно, благодаря стимулирующему действию эстрадиола, а возможно, и влиянию ингибина А на чувствительность гонадотропных клеток к ГнРГ. Значительное увеличение секреции эстрадиола сопровождается дальнейшей пролиферацией эндометрия.

Всплеск секреции в середине цикла

В ответ на экспоненциальный рост секреции эстрадиола и, вероятно, секреции ингибина А в поздней фолликулярной фазе в течение 2–3 дней у женщин происходит 10-кратное увеличение секреции ЛГ, при этом секреция ФСГ возрастает в 4 раза. Всплеск ЛГ абсолютно необходим для окончательного созревания ооцита и инициации разрыва фолликула, который происходит, как правило, через 36 ч после гормонального всплеска. Этот подъем ЛГ и ФСГ в середине цикла жизненно важен для репродуктивных циклов.

Паттерн секреции эстрадиола исключительно важен для осуществления регуляции по механизму положительной обратной связи. Экзогенное введение эстрадиола здоровым женщинам в ранней фолликулярной фазе [155, 156] или женщинам в постменопаузе [157] индуцирует повышение как базальной, так и стимулируемой ГнРГ секреции ЛГ, которое зависит и от дозы эстрадиола, и от длительности его экспозиции. Есть и другие данные о том, что всплеск секреции происходит в ответ на повышение уровня эстрадиола, а не на его снижение, которое часто сопровождает начало всплеска [156]. Другими словами, всплеск скорее является отражением действия положительной обратной связи, а не устранением действия отрицательной обратной связи.

Другие данные указывают на то, что небольшое повышение секреции прогестерона усиливает всплеск. Секрецию прогестерона обычно связывают с лютеиновой фазой; однако самое раннее повышение его секреции у здоровых женщин наблюдают до начала подъема секреции ЛГ. Блокада прогестероновых рецепторов соединением RU486 задерживает наступление всплеска на срок до 3 дней, несмотря на продолжающийся рост доминантного фолликула и повышение секреции эстрадиола [184]. У женщин с дефицитом ГнРГ прогестерон увеличивает амплитуду импульсов секреции ЛГ [161], а это указывает на то, что в дополнение к своей хорошо известной способности подавлять частоту импульсов ГнРГ прогестерон может проявлять стимулирующий эффект на уровне гипофиза. В исследованиях, в ходе которых здоровым женщинам в ранней фолликулярной фазе осуществляли длительную инфузию раствора эстрогенов, было показано, что прогестерон сам по себе не влияет на высоту пика секреции ЛГ, как об этом сообщалось ранее [155], но снижает межиндивидуальную вариабельность в отношении времени, которое проходит от начала инфузии до наступления всплеска [156].

Несмотря на то что всплеск секреции гонадотропинов можно воспроизвести за счет восстановления нормального преовуляторного уровня эстрадиола и прогестерона, амплитуда повышения уровня ЛГ (но не ФСГ) оказывается ниже, чем у здоровых женщин. Это позволяет думать, что, возможно, существуют и другие яичниковые факторы, которые требуются для обеспечения нормальной амплитуды всплеска. Как уже было сказано выше, есть убедительные доказательства того, что ингибин А, уровень которого резко повышается вместе с эстрадиолом в поздней фолликулярной фазе [128, 162], может играть такую роль на уровне гипофиза [185].

Главный вопрос заключается в следующем: опосредуется ли положительная обратная связь в эффектах эстрогенов у женщин на уровне гипоталамуса, гипофиза или в обоих этих местах? У всех биологических видов, включая и человека, выявлены данные о сенсибилизации гипофиза к стимуляции ГнРГ к моменту преовуляторного пика. Несмотря на то что всплеск секреции ГнРГ наблюдают и у низших животных, до сих пор нет данных о том, что всплеск ГнРГ имеет место у женщин, или о том, что он необходим. Представляется, таким образом, что в этом важнейшем процессе важную роль играет видовая специфичность.

Классическое исследование, выполненное Yen и сотрудниками, показало, что ответы ЛГ и ФСГ на экзогенное введение ГнРГ находятся под сильным влиянием стадии менструального цикла с мощным повышением секреции обоих гормонов к моменту всплеска в середине цикла [186], что подтверждает важность гипофиза как главного места реализации положительной обратной связи. Как уже было отмечено ранее, исследования, проведенные на животных моделях и *in vitro*, показывают, что эстрадиол совместно с прогестероном и ингибином А действуют непосредственно на гипофиз, повышая его чувствительность к ГнРГ [96, 158, 185, 187]. Исследования женщин с дефицитом ГнРГ, получающих заместительную терапию ГнРГ, представляют наиболее убедительные данные о важности сенсибилизации гипофиза к действию ГнРГ для осуществления всплеска секреции гонадотропинов в середине цикла. Если экзогенный ГнРГ вводят в дозах и с частотой, полностью имитирующих нормальную частоту и амплитуду импульсов секреции ГнРГ при нормальном менструальном цикле и нормальном развитии единственного доминантного фолликула, то наблюдают резкое возрастание амплитуды импульса секреции ЛГ и FAS при отсутствии каких бы то ни было изменений дозы и частоты введений ГнРГ (*рис. 7.11*), и происходит нормальный всплеск секреции ЛГ (*рис. 7.12*) [175]. Результаты этих

World peace!

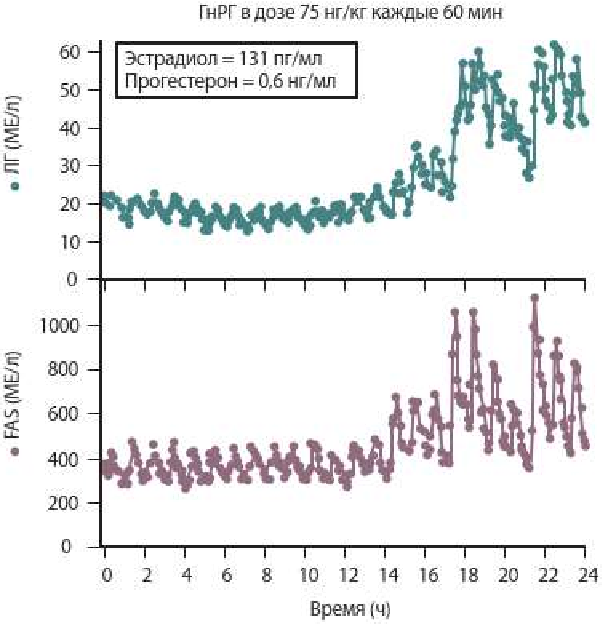


РИС. 7.11. Показатели ЛГ и свободной α-субъединицы, определяемые каждые 5 минут в крови женщин с дефицитом ГнРГ, получающих заместительную терапию импульсным внутривенным введением ГнРГ; данные указывают на резкое повышение амплитуды импульсов секреции ЛГ и FAS, обусловленные действием эстрогенов по механизму положительной обратной связи при отсутствии изменений дозировки экзогенного ГнРГ и частоты его введения

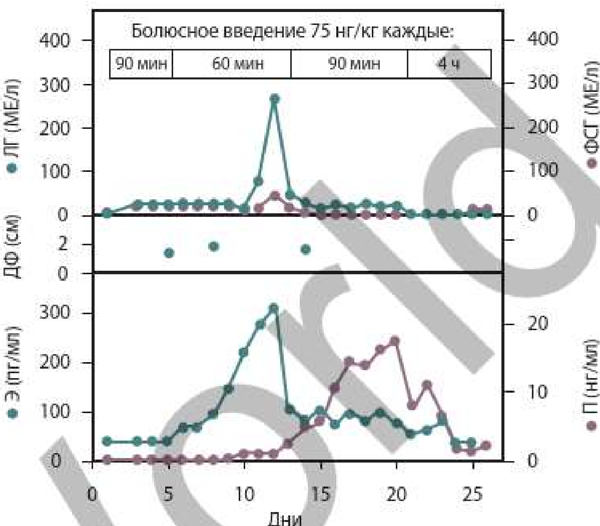


РИС. 7.12. Импульсное внутривенное введение ГнРГ с физиологической частотой женщинам, страдающим дефицитом ГнРГ. На фоне введения наблюдают развитие фолликула, овуляцию и нормальную функцию яичников в лютеиновой фазе. Обратите внимание, что всплеск ЛГ инициируется в сочетании с увеличением размера доминантного фолликула (ДФ) и значительным повышением секреции эстрадиола (Э), но это происходит без увеличения дозы и частоты введения ГнРГ. П — прогестерон (С изменениями из: Hall JE, Martin KA, Whitney HA, et al: Potential for fertility with replacement of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone in long term female survivors of cranial tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1166–1172, 1994)

исследований указывают на то, что положительная обратная связь достигается у женщин за счет гипофизарных механизмов при отсутствии повышенной активности ГнРГ.

После наступления спонтанного или индуцированного стероидами всплеска ЛГ у здоровых женщин полная блокада рецепторов к ГнРГ приводит к прекращению всплеска [49, 188, 189], а это указывает на то, что продолжающаяся секреция ГнРГ играет важнейшую роль в возникновении всплеска секреции гонадотропинов. Однако у здоровых женщин наступление этого всплеска не сочетается с увеличением частоты и/или амплитуды секреции ГнРГ. Исследование здоровых женщин, в ходе которого пробы крови брали через каждые 5 минут в течение 36 ч в середине цикла, продемонстрировало увеличение амплитуды импульсов секреции ЛГ и FAS, начиная с поздней фолликулярной фазы и до центрального момента пика секреции, без увеличения частоты импульсов в течение того же периода [176]. Для решения вопроса о том, связана ли генерация всплеска гонадотропинов в середине цикла с увеличением амплитуды импульсов секреции ГнРГ, была выполнена неполная блокада рецепторов ГнРГ с помощью фиксированной дозы антагониста ГнРГ, что допускало конкуренцию между эндогенным ГнРГ и антагонистом и позволяло полуколичественно оценить общий объем секретированного эндогенного ГнРГ [49].

Результаты этих исследований не показали увеличения общего объема секреции ГнРГ и позволили предположить, что на самом деле объем секреции ГнРГ на фоне пика секреции гонадотропинов ниже, чем в ранней и поздней фолликулярных фазах. В согласии с этими результатами, последующие исследования женщин, страдающих дефицитом ГнРГ, показали, что в поздней фолликулярной фазе дозу ГнРГ можно уменьшить на две трети при сохранении роста доминантного фолликула и нарушения времени наступления и амплитуды всплеска гонадотропинов в середине цикла; нормально протекала и лютеиновая фаза цикла (*рис. 7.13*) [50].

Взятые в совокупности эти данные указывают на то, что ГнРГ абсолютно необходим для инициации всплеска гонадотропинов в середине цикла у здоровых женщин; однако нет никаких данных об увеличении амплитуды или частоты секреции ГнРГ, и такого увеличения не требуется для инициации всплеска в середине цикла у женщин, страдающих дефицитом ГнРГ и получающих импульсную заместительную терапию. В полном соответствии с этим выводом находятся результаты МРТ-исследования женщин, у которых всплеск гонадотропиновой секреции был достигнут длительной инфузией эстрадиола. Выяснилось, что у испытуемых метаболическая активность усилилась в гипофизе, а не в гипоталамусе, т.е. в результате воздействия эстрадиола на секрецию ЛГ по механизму положительной обратной связи на уровне гипофиза [110].

Терминация всплеска ЛГ сочетается с драматическим падением амплитуды импульсов и частоты их следования до одного импульса в 70 минут [176]. Замедление частоты импульсов, сопровождающее прекращение всплеска можно, по крайней мере частично, объяснить гипоталамическими эффектами прогестерона.

Таким образом, у низших животных, помимо сенсибилизации гипофиза к действию ГнРГ, происходит

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/



РИС. 7.13. Преовуляторный всплеск у женщины с дефицитом ГнРГ, получающей импульсную заместительную терапию введением физиологических доз гормона каждые 60 мин; результат указывает на то, что всплеск ЛГ происходит без изменения частоты введения доз 75 нг/кг каждые 60 минут после наступления поздней фолликулярной фазы, что указано в виде голубой горизонтальной полосы на левом графике. Амплитуда всплеска не уменьшается несмотря на уменьшение дозы с 75 до 25 нг/кг, как указано на *голубой горизонтальной полосе* (на правом графике), во время следующего цикла до наступления всплеска ЛГ (С изменениями из: Martin KA, Welt CK, Taylor AE, et al: Is GnRH reduced at the midcycle surge in the human? Evidence from a GnRH-deficient model. *Neuroendocrinology* 67:363–369, 1998)

повышение амплитуды и частоты импульсной секреции ГнРГ, что вместе обеспечивает всплеск секреции ЛГ. У грызунов, кроликов и овец пик секреции ГнРГ необходим для всплеска ЛГ; у обезьян всплеск ГнРГ необходим не всегда [44, 45]. Однако у женщин всплеск ГнРГ отсутствует, и в норме он не нужен для генерации всплеска секреции ЛГ [49, 50, 176].

Лютеиновая фаза

Образование желтого тела после овуляции приводит к усилению секреции прогестерона, эстрадиола и ингибина А при подавлении секреции ЛГ и ФСГ. Замедление импульсной секреции ГнРГ начинается с окончанием всплеска гонадотропинов в середине цикла и продолжается в раннюю, среднюю и позднюю лютеиновую фазу. В поздней лютеиновой фазе наблюдают увеличение периодов времени между импульсами до 4–8 ч. Это замедление работы генератора импульсов секреции ГнРГ происходит благодаря действию прогестерона [119], но оно не проявляется без дополнительного присутствия эстрадиола [121]. В лютеиновой фазе амплитуда импульсов секреции ЛГ выше, чем в фолликулярной, благодаря индуцированному прогестероном замедлению импульсной секреции ГнРГ и обратному соотношению между чувствительностью ЛГ к ГнРГ и частотой следования импульсов [98, 99], а также благодаря прямому воздействию прогестерона на гипофиз, в результате чего повышается чувствительность ЛГ к ГнРГ [161]. Желтое тело имеет ограниченный срок жизни, и при отсутствии зачатия снижение секреции прогестерона и эстрадиола приводит к отслоению децидуального слоя эндометрия.

Переход от лютеиновой к фолликулярной фазе

С ослаблением функции желтого тела и на фоне снижения секреции прогестерона, эстрадиола и ингибина А перестает действовать петля отрицательной обратной связи и происходит повышение секреции ФСГ, это повышение начинается до прихода менструации и является критически важным для рекрутирования фолликулов в пул развития (см. рис. 7.7). Поддержание достаточно высокого уровня эстрадиола в середине лютеиновой фазы препятствует преждевременному повышению секреции ФСГ [144, 145]. В связи с этим было высказано предположение о том, что ослабление эффекта петли отрицательной обратной связи является ключевым звеном повышения секреции ФСГ в лютеиновой фазе и что, возможно, в этом повышении не играют роли другие факторы, такие, например, как снижение секреции ингибина А в желтом теле. Однако в исследованиях с применением тамоксифена для блокады рецепторов эстрадиола при нормальном течении цикла было показано, что в норме ингибин А тоже играет роль в ограничении секреции ФСГ в лютеиновой фазе [146].

Импульсная секреция ЛГ возрастает перед наступлением менструации (*рис. 7.14*). Частота следования импульсов обратно пропорциональна уровню прогестерона [182], и искусственное поддержание концентрации прогестерона и эстрадиола на уровне, характерном для середины лютеиновой фазы, препятствует нормальному усилению импульсной секреции ГнРГ при переходе от лютеиновой фазы к фолликулярной у здоровых женщин [121]. Как уже было сказано выше, есть убедительные данные о том, что повышение частоты импульсов секреции ГнРГ, которое происходит между лютеиновой и фолликулярной фазами, облегчает повышение секреции ФСГ во время лютеально-фолликулярного перехода. Секреция ФСГ тесно коррелирует с частотой импульсов секреции ЛГ, в то время как обратное соотношение между концентрациями ФСГ и эстрадиола является несущественным [182]. Более того, повышение частоты введения экзогенного ГнРГ женщинам с дефицитом

World peace!

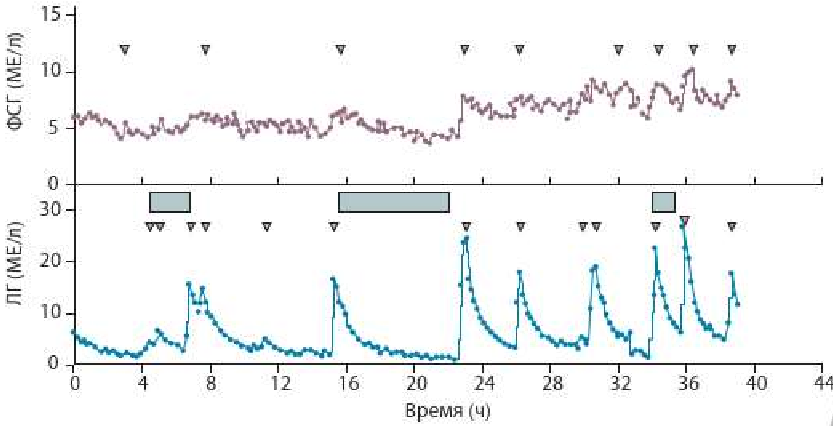


РИС. 7.14. Динамика содержания ФСГ и ЛГ у здоровой женщины при заборе крови каждые 10 минут в течение 2 дней перехода от лютеиновой к фолликулярной фазе цикла. Это исследование начали через 12 дней после преовуляторного всплеска ЛГ и за 3 дня до начала менструации. Обратите внимание на очевидное повышение уровня ФСГ перед началом менструации, сочетающееся с повышением частоты импульсов секреции ЛГ. *Горизонтальные полосы* отмечают время сна, а *перевернутыми треугольниками* отмечены статистически идентифицированные импульсы (С изменениями из: Hall JE, Schoenfeld DA, Martin KA, et al: Hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion and follicle-stimulating hormone dynamics during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 74:600–607, 1992)

ГнРГ от замедленной частоты лютеиновой фазы до более высокой частоты фолликулярной фазы является решающим для восстановления нормального повышения секреции ФСГ в период перехода (см. рис. 7.5).

Таким образом, в то время как можно ожидать, что замедление частоты импульсной секреции ГнРГ приведет к увеличению синтеза ФСГ либо прямо, либо в результате снижения секреции фоллистатина и одновременного повышения активности сигнальных путей активина, секреция ФСГ подавляется эстрадиолом и ингибином А. С регрессом желтого тела уровни эстрадиола и ингибина А падают, так же как и уровень прогестерона. Секреция ФСГ повышается, освободившись от петли отрицательной обратной связи с секрецией эстрадиола и благодаря нормальному повышению частоты импульсной секреции ГнРГ.

В настоящее время имеются данные о том, что прогрессирующее нарастание частоты импульсной секреции ГнРГ от ранней до средней фолликулярной фазы является отражением постепенного ослабления ограничивающих воздействий низкого уровня прогестерона на генератор импульсов секреции ГнРГ [190]. Так как ранняя фолликулярная фаза характеризуется связанным со сном подавлением импульсной секреции ЛГ, интригующей представляется идея о том, что подобный длительный эффект прогестерона также играет роль в сенсибилизации гипоталамуса к ингибирующим эффектам сна во время этой фазы цикла. Нарушение менструального цикла и снижение способности к зачатию отмечали во многих исследованиях женщин, совершавших дальние путешествия между далеко отстоящими друг от друга часовыми поясами или работавших в смену [191–196]. Учитывая нарушение паттернов сна при изменении рабочих смен или при работе в ночное время, эти исследования подчеркивают возможность того, что замедление частоты импульсной секреции в связи с консолидированным сном является необходимым для поддержания нормального синтеза ФСГ в этот критический период.

Расовые различия в динамике менструального цикла и фертильности

Расовые различия между афроамериканскими и белыми женщинами в заболеваемости раком молочной железы, лейомиомами и остеопорозом говорят о возможности более длительной экспозиции афроамериканок к эстрадиолу в течение жизни. Уровни эстрадиола у регулярно менструирующих черных женщин с созреванием к моменту овуляции единственного фолликула на 18% выше в поздней фолликулярной фазе и на 40% выше в средней и поздней лютеиновой фазе, чем у белых женщин [197]. В этих исследованиях был выявлен повышенный уровень эстрадиола при отсутствии повышения уровня андростендиона, что позволяет предполагать, что у афроамериканских женщин активность яичниковой ароматазы выше, чем у женщин европеоидной расы; однако и у афроамериканок уровень ФСГ, главного регулятора активности ароматазы, не был повышен. Дальнейшие исследования подтвердили, что повышение уровня циркулирующего эстрадиола у афроамериканских женщин имеет яичниковое происхождение с более высоким соотношением андрогенов и эстрогенов в фолликулярной жидкости и с повышением экспрессии ароматазы в гранулезных клетках в сравнении с показателями женщин европеоидной расы [198]. Этот эффект, вероятно, обусловлен популяционными генетическими вариациями, касающимися CYP19, который кодирует ароматазу, так как не наблюдали разницу между афроамериканками и белыми женщинами в уровнях ФСГ и АМГ или в экспрессии рецепторов к ФСГ [198].

Недавно полученные данные также свидетельствуют о том, что расовая принадлежность играет важную роль в развитии бесплодия и реакции на его лечение [199–202]. В то время как этиология этих различий, несомненно, является многофакторной, расовые различия в продукции репродуктивных гормонов позволяют предположить, что разницу в фертильности и исходах зачатия не стоит приписывать психосоциальным

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

влияниям до того, как будут проведены исчерпывающие исследования.

Основная библиография

Bilezikjian LM, Justice NJ, Blackler AN, et al: Cell-type specifi c modulation of pituitary cells by activin, inhibin and follistatin. *Mol Cell Endocrinol* 359: 43–52, 2012.

Chosich J, Bradford AP, Allshouse AA, et al: Acute recapitulation of the hyperinsulinemia and hyperlipidemia characteristic of metabolic syndrome suppresses gonadotropins. *Obesity (Silver Spring)* 25: 553–560, 2017.

Fernandez RC, Marino JL, Varcoe TJ, et al: Fixed or rotating night shift work undertaken by women: implications for fertility and miscarriage. *Semin Reprod Med* 34: 74–82, 2016.

Gahete MD, Vázquez-Borrego MC, Martínez-Fuentes AJ, et al: Role of the Kiss1/Kiss1r system in the regulation of pituitary cell function. *Mol Cell Endocrinol* 438: 100–106, 2016.

Garcia-Galiano D, Pinilla L, Tena-Sempere M: Sex steroids and the control of the Kiss1 system: developmental roles and major regulatory actions. *J Neuroendocrinol* 24: 22–33, 2012.

Hendriks ML, Lambalk CB, Helder MN, et al: Purifi cation of a candidate gonadotrophin surge-inhibiting/attenuating factor (GnSIF/AF) showing MAPK as a possible target. *Mol Reprod Dev* 78: 292–304, 2011.

Lehman MN, Hileman SM, Goodman RL: Neuroanatomy of the kisspeptin signaling system in mammals: comparative and developmental aspects. *Adv Exp Med Biol* 784: 27–62, 2013.

Plant TM: A comparison of the neuroendocrine mechanisms underlying the initiation of the preovulatory LH surge in the human, Old World monkey and rodent. *Front Neuroendocrinol* 33: 160–168, 2012.

Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, et al: Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot fl ushes. Front Neuroendocrinol 34: 211–227, 2013.

Shaw ND, Butler JP, Nemati S, et al: Accumulated deep sleep is a powerful predictor of LH pulse onset in pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 1062–1070, 2015.

Shaw ND, Histed SN, Srouji SS, et al: Estrogen negative feedback on gonadotropin secretion: evidence for a direct pituitary effect in women. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 1955–1961, 2010.

Shaw ND, Srouji SS, Welt CK, et al: Evidence that increased ovarian aromatase activity and expression account for higher estradiol levels in African American compared with Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 1384–1392, 2014.

Skorupskaite K, George JT, Veldhuis JD, et al: Neurokinin 3 receptor antagonism reveals roles for Neurokinin B in the regulation of gonadotropin secretion and hot fl ashes in postmenopausal women. *Neuroendocrinology* 2017, doi:10.1159/000473893.

Stamou MI, Cox KH, Crowley WF, Jr: Discovering genes essential to the hypothalamic regulation of human reproduction using a human disease model: adjusting to life in the "-omics" era. *Endocr Rev* 36: 603–621, 2015.

Tsutsui K, Ubuka T: GnIH control of feeding and reproductive behaviors. *Front Endocrinol (Lausanne)* 7: 170, 2016.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World peace!

ГЛАВА 8

Цикл развития яичника

Джером Ф. Штраус III
Кармен Дж. Уильямс

Введение

Яичник — динамичный орган, который претерпевает самые драматичные структурные и функциональные изменения в сравнении с другими тканями и органами взрослого человека (*рис. 8.1*). Фолликулы на всех стадиях развития — от крошечных примордиальных фолликулов до крупных предовуляторных граафовых пузырьков и постовуляторных желтых тел — сосуществуют в яичниках на протяжении всего репродуктивного периода жизни женщины. Эти структуры взаимодействуют друг с другом посредством паракринного механизма, секретируя разнообразные соединения, включая половые стероиды и белковые гормоны. Многочисленные клеточные структуры внутри фолликулов также взаимодействуют друг с другом в высшей степени согласованной манере в ходе контроля роста и созревания ооцита. В этой главе описаны развитие женских половых клеток и фолликулов и координация функции фолликулов для поддержания развития ооцитов и стероидогенеза, а также процесс старения яичников.

Первичные половые клетки

- Первичные половые клетки (гоноциты) обнаруживаются в экстраэмбриональной ткани приблизительно через 3 недели после оплодотворения в ответ на воздействие трансформирующих сигналов ТФР-β, секретируемого клетками окружающих тканей.
- В регулировании развития и миграции первичных половых клеток участвуют факторы транскрипции, факторы плюрипотентности, сигнальные лиганд-рецепторные пары и микроРНК.
- Первичные половые клетки пролиферируют в процессе миграции из желточного мешка к половому гребню, где формируется яичник.

В онтогенезе первичные половые клетки появляются рано, возникая в проксимальном участке эпибласта, вблизи от экстраэмбриональной эндодермы. Небольшое число клеток возникает под влиянием индуцирующего сигнала из экстраэмбриональной эктодермы, опосредованного представителями надсемейства

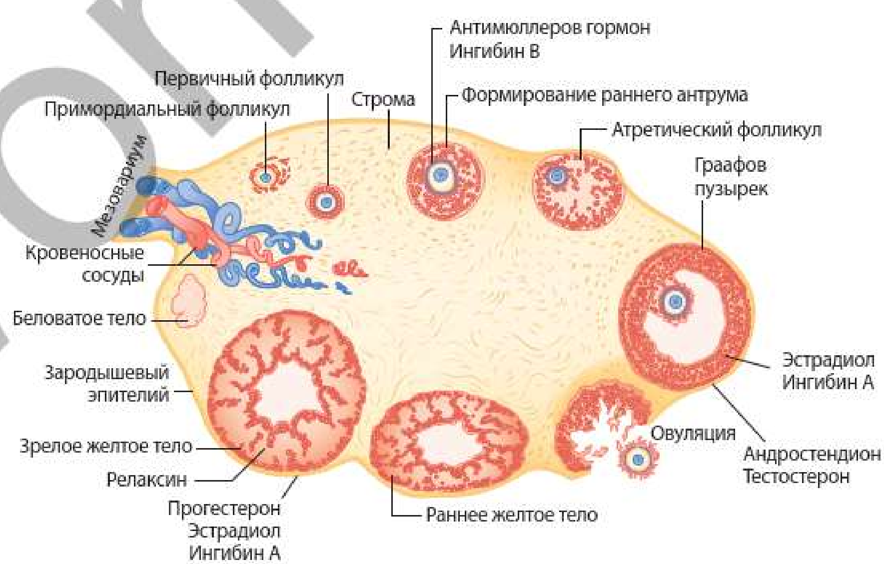


РИС. 8.1. Фолликулярный цикл в яичнике человека и основные продукты яичниковой секреции (С изменениями из: Ham AW, Leeson TS: Histology, ed 4, Philadelphia, 1961, JB Lippincott)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ТФР-β, в том числе костными морфогенетическими белками BMP-2, BMP-4 и BMP-8B (см. главу 6) [1–5]. Для того чтобы клетки эпибласта приобрели способность реагировать на BMP, в клетках проксимального эпибласта должен экспрессироваться лиганд сигнального пути WNT–WNT3 [6]. WNT3 индуцирует опосредованную β-катенином транскрипцию мезодермального фактора транскрипции T, который в свою очередь активирует экспрессию ниже расположенных генов, включая *Prdm1* (ранее называвшийся *Blimp1*), *Prdm14* и *Tfap2c*, необходимых для специализации первичных половых клеток [7].

Предшественники первичных половых клеток должны экспрессировать SMAD1, SMAD5 и SMAD8, которые являются фосфопротеинами, передающими дальше сигналы BMP. Отсутствие этих белков SMAD приводит к заметному сокращению числа стволовых клеток, дающих начало линии гоноцитов [8, 9]. Присутствие генов *Bmp–Smad* критически важно, и нарушение соотношения между этими генами нарушает развитие первичных половых клеток. Мыши, гомозиготные по нулевой мутации генов *Bmp2, Bmp4, Prdm1* и *Prdm14,* не образуют первичные половые клетки [10–12].

У человека первичные половые клетки обнаруживаются, начиная с третьей недели беременности, по их крупным размерам и прозрачной цитоплазме, которая содержит меньше органелл, чем клетки эндодермы [13, 14]. У мышей возникновение половых клеток сочетается с индуцированной интерфероном экспрессией генов трансмембранных белков *Ifitm1, Ifitm3* (который ранее называли *Fragilis*), а ген *Prdm1* сигнализирует об их появлении, стимулируя экспрессию *Prdm14* и *Dppa3* (который ранее называли *Stella*), маркера стволовых клеток, предшественниц первичных половых клеток [8, 9, 15, 16]. Белок PRDM1 способствует координированной репрессии генов, в норме экспрессируемых в соматических клетках, а PRDM1 и PRDM14 играют роль в поддержании плюрипотентности первичных половых клеток [12, 17]. CBFA2T2 является белком, который стимулирует опосредованную PRDM14 репрессию генов в специфических участках ДНК; без этого белка PRDM14 не может полноценно работать в первичных половых клетках [18].

Помимо этих белковых регуляторов, специализацию первичных половых клеток контролируют также микроРНК, представляющие собой короткие последовательности РНК, регулирующие экспрессию генов, преимущественно за счет подавления транскрипционной и посттранскрипционной активности генов. LIN28 — РНК-связывающий белок, репрессирующий процессинг микроРНК под действием гена *Let7*, экспрессируется в стволовых первичных половых клетках, предупреждая опосредованную геном *Let7* супрессию *Prdm1* [19]. К другим маркерам первичных половых клеток относят неспецифичные по тканевой принадлежности щелочные фосфатазы [20] и POU5F1 (ранее называвшийся OCT4) — фактор транскрипции, присутствующий в стволовых клетках эмбриона и первичных половых клетках [21, 22].

Несмотря на то что большая часть упомянутой выше информации о специализации первичных половых клеток была получена в экспериментах на мышах, анализ экспрессии генов в первичных половых клетках человека с 4-ю по 19-ю неделю после оплодотворения показывает, что транскрипты генов первичных половых клеток мыши и человека весьма сходны на сравнимых стадиях развития гоноцитов [23]. Например, человеческие первичные половые клетки экспрессируют продукты генов *POUSF1, KIT, T, DPPA3, LIN28A, PRDM1* и *PRDM14.* Одно исключение: в качестве первичного фактора транскрипции в мышиных первичных половых клетках работает SOX2, а человеческая первичная половая клетка использует для этого SOX17 и, возможно, SOX15 [23–25]. Однако эти минимальные отличия позволяют предполагать, что первичные половые клетки человека мало отличаются в своей деятельности от первичных половых клеток мышей.

После специализации первичные половые клетки вступают в период миграции и пролиферации (*рис. 8.2*). У человека они мигрируют из эпителия желточного мешка к задней кишке, а затем проникают сквозь дорсальную брыжейку вдоль волокон автономного нерва и шванновских клеток, достигая, в конце концов, полового гребня приблизительно на 4-й неделе после оплодотворения [26, 27]. В ходе миграции первичные половые клетки выходят из состояния «покоя» и меняют форму, приобретая выросты и псевдоподии, облегчающие амебоидные движения [28, 29].

Пролиферация первичных половых клеток характеризуется неполным цитокинезом, что приводит к образованию клеточных кластеров, называемых «гнездами ооцитов», составляющих сеть благодаря сообщению их цитоплазмы через межклеточные мостики [30–33]. К генам, участвующим в пролиферации первичных половых клеток у мышей, относят *Tiar1*, который кодирует РНК-связывающий белок TIAR23, и *Fancl* (ген анемии Фанкони, группа комплементации L, Fanconi anemia, complementation group L) — ген, отвечающий за мутацию «дефицита половых клеток» у мышей [34, 35]. Ген *Fancl* кодирует субъединицу ядерного белкового комплекса анемии Фанкони, который отвечает за репарацию поврежденной ДНК [36]. Помимо этого, за пролиферацию первичных половых клеток отвечают, во всяком случае отчасти, лейкемический ингибирующий фактор (LIF) и родственные ему цитокины [37].

Движение первичных половых клеток к половому гребню направляет и ряд других генов. Фактор транскрипции LHX1 удерживает первичные половые клетки в правильном положении в задней кишке [38]. Два индуцируемых интерфероном трансмембранных белка, экспрессируемых в первичных половых клетках во время нахождения в задней кишке, регулируют процессы отталкивания (IFITM1) и притяжения (IFITM3), отвечающие за миграцию, хотя эти белки не играют решающей роли в успешной миграции [16, 39]. Для миграции первичных половых клеток необходима работа двух лиганд-рецепторных сигнальных путей — Kit-лиганд/Kit-рецепторная тирозинкиназа и Sdf1 (прежде называвшаяся Cxcl12)/Cxcr4 [40–43]. Ген *Wnt5a*, который кодирует секретируемый морфоген, также обеспечивает верное направление миграции первичных половых клеток [44]. Половой гребень отсутствует

World peace!

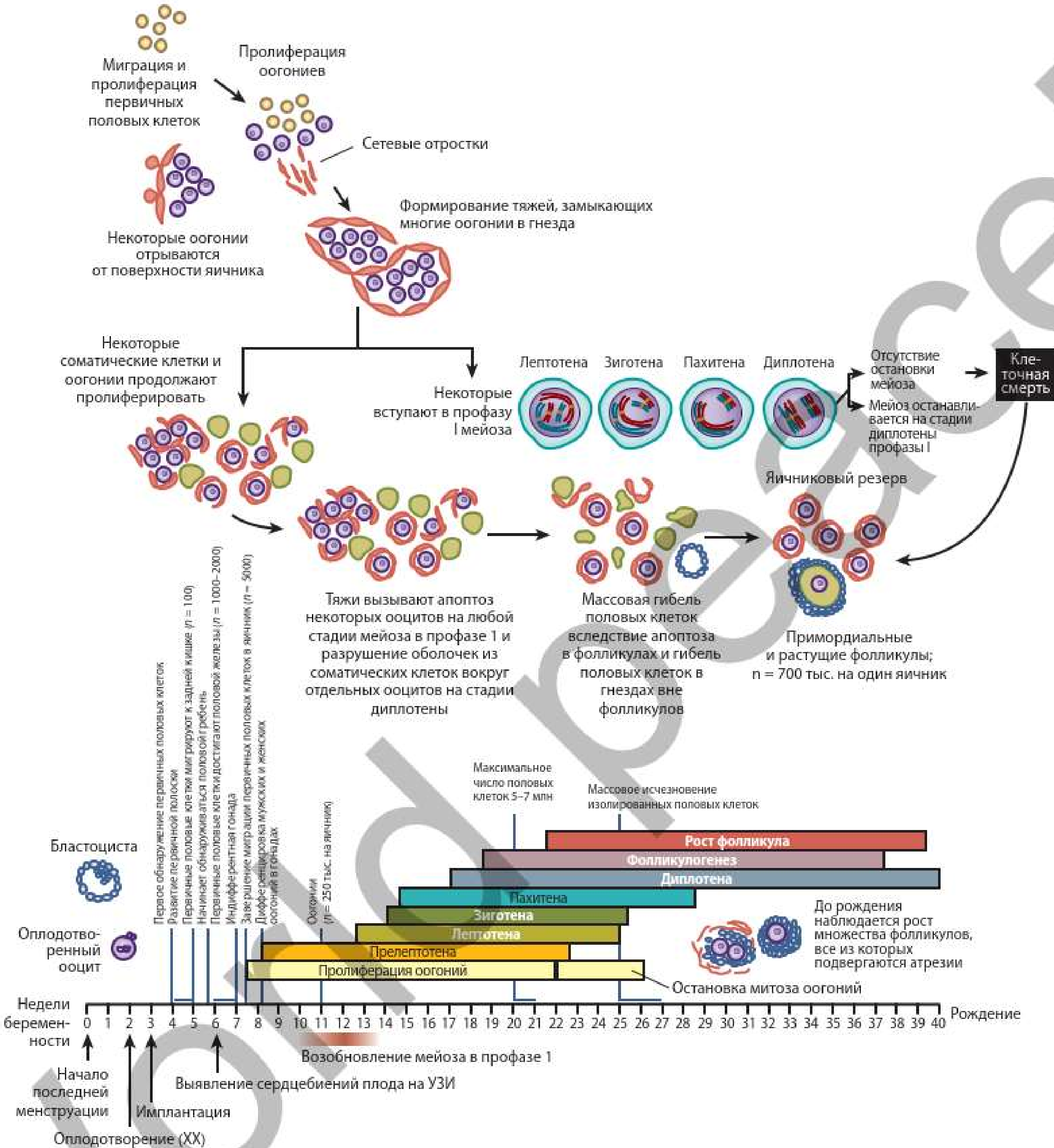


РИС. 8.2. Пренатальный оогенез у человека. На диаграммах отмечено время главных событий пренатального оогенеза, включая: миграцию первичных половых клеток и пролиферацию оогоний, вход в мейоз и стадии профазы 1 мейоза, образование гнезд и разрушение, фолликулогенез, апоптоз половых клеток, а также указано число половых клеток на каждой из стадий. События в ядре указаны для каждой стадии профазы 1 мейоза и представлены рисунками синаптонемных конформаций. *Темный квадрат* обозначает клеточную смерть. Общее число ооцитов отражает баланс между активной пролиферацией и атрезией ооцитов/фолликулов (С изменениями из: Hartshorne GM, Lyrakou S, Hamada H, Olato E, Ghafari F: Oogenesis and cell death in human prenatal ovaries: what are the criteria for oocyte selection? *Mol Hum Reprod* 15:805–819, 2009)

или неправильно развивается у мышей, гомозиготных по нулевым мутациям генов факторов транскрипции *Wt1*, *Nr5a1*, *Lhx1*, *Lhx9* и *Emx2* (*табл. 8.1*) [45]. Помимо этого, у гомозиготных по этим мутациям мышей наблюдают и другие аномалии, так как некоторые из этих генов регулируют развитие почек и надпочечников.

Кластер микроРНК — *Mir290–295* — обширно экспрессируется в первичных половых клетках у самок мышей, у которых отсутствует *Mir290–295*, наблюдают преждевременную яичниковую недостаточность в связи с нарушениями миграции первичных половых клеток [46, 47]. Нижележащие мишени этих микроРНК

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 8.1. Гены, участвующие в развитии яичника

Процесс	Ген (сокращенное название)	Тип белка
Формирование полового гребня	*Wt1*	Фактор транскрипции
	Nr5a1 (Sf-1)	Фактор транскрипции
	Lhx1 (Lim1)	Фактор транскрипции
	Lhx9	Фактор транскрипции
	Emx2	Фактор транскрипции
	Wnt4	Секретируемый лиганд
Специализация первичных половых клеток	*Bmp2*	Внеклеточный фактор роста
	Bmp4	Внеклеточный фактор роста
	Bmp8b	Внеклеточный фактор роста
	T (brachyury)	Регулятор транскрипции
	Tfap2c (AP2gamma)	Регулятор транскрипции
	Smad1	Регулятор транскрипции
	Smad5	Регулятор транскрипции
	Smad8	Регулятор транскрипции
Миграция первичных половых клеток	*Sdf1 (Cxcl12)*	Хемокин
	Cxcr4	Хемокиновый рецептор
	Ifitm1 (Fragilis)	Трансмембранный белок
	Ifitm3 (Fragilis2)	Трансмембранный белок
	Itgb1	Клеточная адгезия
	Kitl (Steel, SCF)	Трансмембранный фактор роста
	Kit (W, c-kit)	Рецептор тирозинкиназы
Развитие первичных половых клеток	*Prdm1 (Blimp1)*	Репрессор транскрипции
	Prdm14	Регулятор транскрипции, эпигенетическое репрограммирование
	Cbfa2t2 (Mtgr1, Zmynd3)	Регулятор транскрипции
	Dppa3 (Stella, PGCZ)	Эпигенетическое репрограммирование
	Klf2	Фактор транскрипции
	Nanog	Фактор транскрипции
	Sox17	Регулятор транскрипции
	Stra8	Неизвестно
	Meioc	РНК-связывающий белок
	Atm	Киназа, участвует в репарации ДНК и контроле клеточного цикла
	Dazl (Dazla)	РНК-связывающий белок
	Tial1 (Tiar)	РНК-связывающий белок
Пролиферация и выживание первичных половых клеток	*Dnd1 (Ter)*	РНК-связывающий белок, регулятор микроРНК
	Apobec3	РНК-связывающий белок, регулятор микроРНК
	Fancl (Pog)	Убиквитин-лигаза; репарация повреждений ДНК
	Pou5f1	Фактор транскрипции
	Zfx	Фактор транскрипции
Образование примордиального фолликула	*Kitl (Steel, SCF)*	Трансмембранный фактор роста
	Kit (W, c-kit)	Рецептор тирозинкиназы
	Figla	Фактор транскрипции
	Rac1	ГТФаза, сигнальный белок
Рост фолликула	*Kitl (Steel, SCF)*	Трансмембранный фактор роста
	Kit (W, c-kit)	Рецептор тирозинкиназы
	Figla	Фактор транскрипции
	Foxo3	Фактор транскрипции
	Rb1	Белок клеточного цикла
	Lkb1	Киназа
	Nobox	Фактор транскрипции
	Gdf9	Фактор роста
	Bmp15	Фактор роста

не идентифицированы, но могут включать некоторые упомянутые выше белковые регуляторы. Белок адгезии клеток интегрин β1 должен экспрессироваться на поверхности первичных половых клеток для их успешной миграции к половому гребню [48]. Ооциты, мигрирующие в аберрантном направлении, подвергаются апоптозу и теряются из общего яичникового резерва.

Морфогенез яичника

- Половые клетки играют чрезвычайно важную роль в индукции развития половых желез.
- Две функционирующие Х-хромосомы необходимы для нормального морфогенеза яичника.
- Три конкурирующих процесса — митоз, мейоз и атрезия — определяют временной паттерн накопления половых клеток в пренатальном яичнике и последующее уменьшение их количества.
- Примордиальные фолликулы возникают у плода к 20-й неделе беременности.

Половые клетки играют незаменимую роль в индукции развития гонад. В отсутствие двух полноценных Х-хромосом, как это наблюдают при синдроме Шерешевского–Тёрнера (45, Х0) или при других аномалиях второй Х-хромосомы, первичные половые клетки могут пролиферировать и мигрировать, достигая развивающиеся половые железы, но не способны выжить из-за

World peace!

того, что прегранулезные клетки при этой аномалии отсутствуют. В результате вместо гонад образуются полоски из стромальных клеток, которые и находятся на месте яичников к моменту рождения в классических случаях синдрома Шерешевского–Тёрнера. Правда, при мозаичности поражения половые клетки могут выживать [49].

Половые клетки, прибывшие в половой гребень, называют *оогониями*. К 6–7-й неделе внутриутробного развития популяция оогоний растет за счет митоза, и численность их достигает 10 000 клеток; к 8-й неделе внутриутробного развития число этих клеток уже достигает 600 000 (*рис. 8.3*). Однако с этого момента способность оогоний к размножению определяется тремя конкурирующими факторами: митозом, мейозом и атрезией оогоний. В результате сочетанного влияния этих процессов число половых клеток достигает 6–7 млн к 20-й неделе беременности, а затем начинает снижаться.

Между 8-й и 13-й неделями эмбрионального периода некоторые оогонии вступают в профазу первого деления мейоза (см. рис. 8.2). Вход в мейоз запускается присутствием STRAS — белка, функция которого неизвестна [50, 51]. Раньше считали, что экспрессия гена *Stra8* начинается в ответ на сигнал ретиноевой кислоты; однако полученные недавно данные указывают на то, что в этом случае действует другой активатор, образующийся в мезонефросе, расположенном под гонадой плода [52]. Вступление в мейоз требует присутствия гена, отсутствие которого вызывает азооспермию (DAZL, deleted in azoospermia-like). Этот ген является «разрешающим фактором» [53]. Помимо этого, недавно был идентифицирован белок, получивший наименование MEIOC, который стабилизирует транскрипты мРНК, кодирующие белки, участвующие в мейозе [54]. При правильном прохождении, как представляется, мейоз обеспечивает временную защиту от атрезии оогоний. Оогонии, не вступившие в мейоз до 7-го месяца беременности, погибают от запрограммированной клеточной смерти (апоптоза) [55].

Формирование примордиального фолликула начинается приблизительно на 20-й неделе беременности и сопровождается разрушением гнезд ооцитов по мере утраты межклеточных мостиков и окружения первичных ооцитов прегранулезными клетками (см. рис. 8.2). Многие гены, участвующие в регуляции сборки примордиального фолликула, показаны на *рис. 8.4*. Эти процессы регулируются сигналами, которыми обмениваются между собой половые и соматические клетки по путям, опосредуемым лигандами Notch-Jagged и KIT-Kit [56–58]. Кроме того, TAF4B — коактиватор транскрипции, в большом количестве присутствующий в гонадах плода, — регулирует разрушение гнезда ооцитов и является важным фактором выживания ооцитов [59]. В середине беременности, когда число половых клеток достигает своего пика, две трети их представляют собой первичные ооциты, находящиеся в мейозе; оставшаяся треть представлена оогониями. Одна из причин последующего сокращения числа клеток заключается в снижении скорости митозов в оогониях — этот процесс, как правило, завершается к 7-му месяцу внутриутробной жизни плода. Уменьшение числа половых клеток является также результатом ускорения темпов атрезии оогоний, пик которой приходится на 5-й месяц беременности, вслед за чем начинается атрезия фолликулов, начинающаяся около 6-го месяца беременности [60]. Одной из задач атрезии оогоний может являться обеспечение органеллами (например, митохондриями и другими компонентами цитоплазмы) оставшихся интактными оогоний в том же пузырьке путем прямого переноса [61, 62]. Считается, что апоптоз запускается либо дефицитом факторов выживания, таких как Kit-лиганд, LIF или основной фактор роста фибробластов, либо избытком индуцирующих гибель факторов, таких как Fas-лиганд, ТФР-β и активин.

Примордиальные фолликулы человеческого яичника (30–60 мкм в диаметре) содержат первичные ооциты, находящиеся на стадии поздней диплотены (9–25 мкм в диаметре), окруженные одним слоем уплощенных

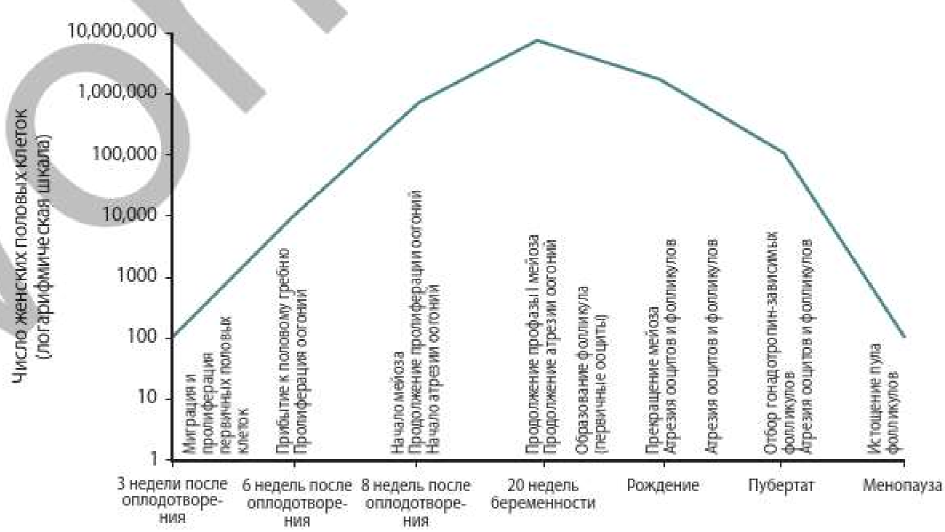


РИС. 8.3. Изменение числа ооцитов у плода и в постнатальном периоде у человека. Общее число ооцитов является отражением баланса между активной пролиферацией и атрезией ооцитов и фолликулов

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

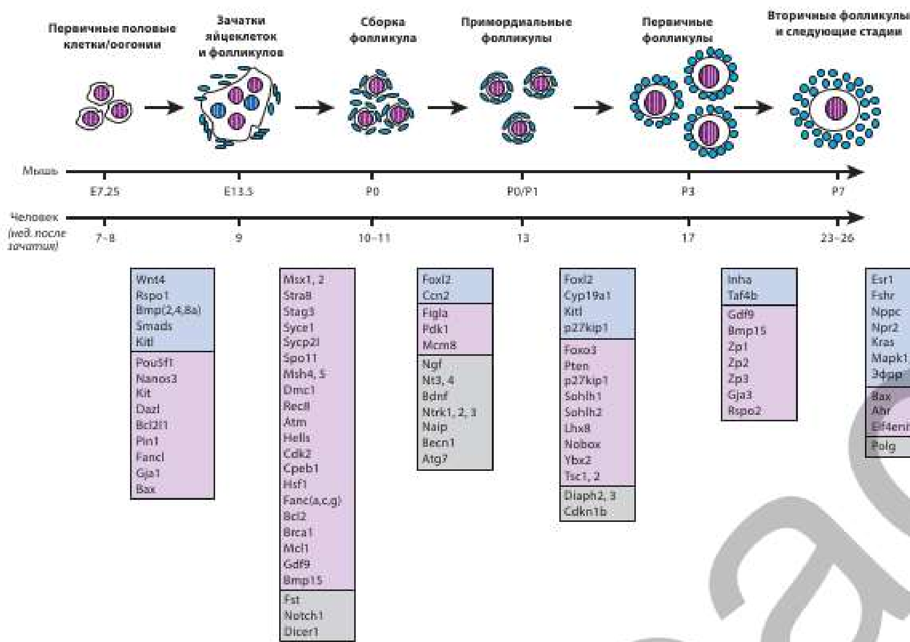


РИС. 8.4. Морфогенез фолликулов у мыши и человека от появления первичной половой клетки в зарождающемся яичнике до образования вторичного фолликула. Указаны гены, участвующие в каждом переходе. Соматические гены выделены *синим цветом*; гены половых клеток выделены *розовым цветом*; гены, экспрессируемые и в соматических, и в половых клетках, выделены *серым цветом*. В зачатке погибшие ооциты, не принимающие участия в формировании примордиальных фолликулов, окрашены *серым цветом*. E — эмбриональный; P — постнатальный (С изменениями из: Pelosi GM, Forabosco A, Schlessinger D: Genetics of the ovarian reserve. *Front Genet* 6:308, 2015)

гранулезных клеток (*рис. 8.5*) [63]. Считается, что на этой стадии развития фолликулы не подвержены воздействию гонадотропинов. Первичные фолликулы (> 60 мкм в диаметре) характеризуются наличием первичного ооцита, окруженного слоем кубовидных гранулезных клеток. Вторичные фолликулы состоят из первичного ооцита, окруженного несколькими слоями кубовидных гранулезных клеток (< 600 клеток), как показано на рис. 8.5.

Инактивирующие мутации, затрагивающие ооцит-специфичный фактор транскрипции, специфичный в отношении фолликулогенеза фактор basic helix-loop-helix (Figla), препятствуют образованию примордиального фолликула. У мышей, гомозиготных по нулевой мутации с делецией X-сцепленного гена цинкового пальца *Zfx*, снижено число ооцитов, что приводит к сокращению продолжительности репродуктивного периода. Мутации в гене *Atm*, мышином гомологе человеческого гена атаксии-телеангиэктазии, нарушают гаметогенез на стадии лептотены профазы 1 мейоза и, следовательно, приводят к стерильности. Нарушение активности гена *Wnt4* изменяет экспрессию стероидогенных ферментов в яичнике, что приводит к повышению синтеза тестостерона и маскулинизации вольфова протока, что затрудняет вступление половых

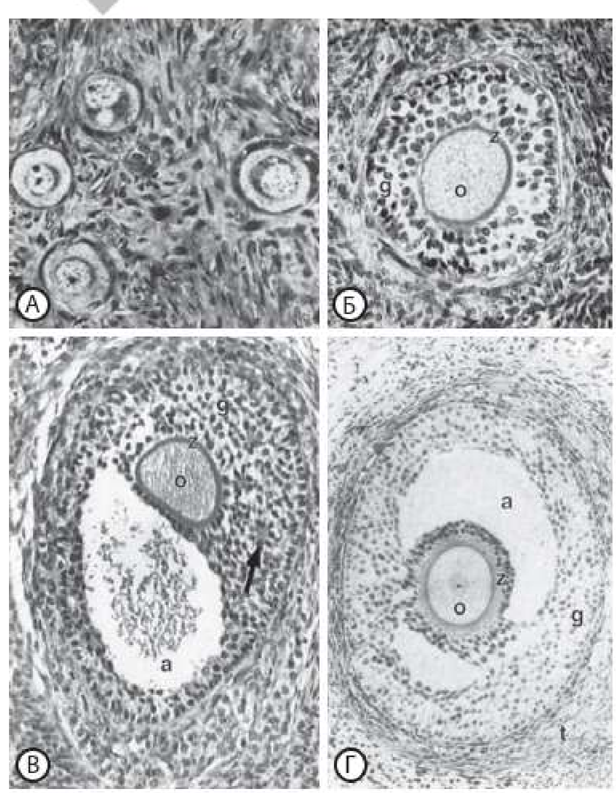


РИС. 8.5. Фолликулы в яичниках человека: А. Примордиальные фолликулы. Первичные ооциты окружены одним слоем уплощенных гранулезных клеток; **Б.** Вторичный фолликул. Ооциты окружены ранней блестящей оболочкой (*zona pellucida*) и несколькими слоями кубовидных гранулезных клеток; **В.** Антральный фолликул. Ооцит окружен полностью сформированной *zona pellucida* и множеством слоев гранулезных клеток. Видно тельце Колла–Экснера (указано *стрелкой*) — оно расположено в слое гранулезных клеток. В фолликуле накапливается жидкость, что приводит к образованию антрума; видна также внутренняя текальная оболочка; **Г.** Граафов пузырек. Ооцит окружен полностью сформированной *zona pellucida* и несколькими слоями бугорковых клеток. Фолликулярная жидкость накопилась внутри фолликула, образуя антрум. Хорошо видны муральные гранулезные клетки и *theca interna*. *a* — антрум; *c* — бугорковые клетки; *o* — ооцит; *t* — внутренняя текальная оболочка; *z* — *zona pellucida* (блестящая оболочка) (**[А]** Из: Baca M, Zamboni L: The fine structure of the human follicular oocyte. *J Ultrastruct Res* 19:354, 1967; **[Б–Г]** С изменениями из: Kurman RJ: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 3rd ed, New York, 1989, Springer-Verlag)

World peace!

клеток в мейоз [64, 65]. Мутации гена *WNT4* сочетаются с дефектами мюллерова протока (синдрому Майера–Рокитанского–Кустера–Хаузера) и гиперандрогении у женщин. Более полный список мышиных генов, участвующих в развитии яичников и формировании фолликулов, приведен в табл. 8.1.

Безжалостное и необратимое истощение, начинающееся с середины беременности, прогрессивно уменьшает количество гонадных половых клеток в яичнике, и к рождению их остается приблизительно 700 тыс. [66]. К наступлению пубертата это число сокращается еще больше и доходит до приблизительно 300 000, и из них в течение репродуктивного периода подвергаются овуляции от 400 до 500 фолликулов (см. рис. 8.3).

Несмотря на полученные данные о том, что эмбриональные стволовые клетки могут дать начало сходным с ооцитами клеткам и образовывать в культуре фолликулоподобные структуры, предположение о том, что половые клетки и фолликулы могут возникать *in vivo* в яичниках млекопитающих в течение постнатальной жизни из оогониальных стволовых клеток и пополнять яичниковый резерв, остается пока спорным [67, 68].

В целом считается, что в сравнении с фетальными яичками фетальные яичники секретируют намного меньше стероидов, хотя и в них можно выявить отщепление боковой цепи холестерина и активность 17α-гидроксилазы и 1,7,20-десмолазы. Несмотря на то что фолликулы присутствуют в яичниках плода и ребенка, стероидогенная активность фолликулов проявляется со всей очевидностью только с наступлением пубертата.

Эпигенетическое программирование и развитие половой клетки

- Примордиальные половые клетки претерпевают обширную перестройку структуры своего хроматина (эпигенетическое перепрограммирование), начинающуюся вскоре после специализации и продолжающуюся после вхождения в развивающийся яичник.
- Эпигенетические изменения включают деметилирование ДНК и удаление гистоновых модификаций, что приводит к «стиранию» меток соматической клетки и переходу в «наивное» эпигенетическое состояние.
- Полное стирание геномных импринтов происходит в ходе процесса перепрограммирования, подготовки к установлению специфических женских импринтов, которое происходит позднее, в процессе развития ооцита.

Драматические изменения в ходе эпигенетического перепрограммирования примордиальных половых клеток начинаются вскоре после их специализации и продолжаются после вхождения в развивающуюся гонаду. Почти полное деметилирование ДНК происходит по всему геному, включая и неактивную Х-хромосому, что позволяет восстановить и в ней транскрипционную активность [69]. Исследования степени метилирования ДНК в человеческих примордиальных половых клетках показали почти полное деметилирование ДНК к 10–11-й неделе беременности [23, 70]. Это глобальное деметилирование преимущественно происходит пассивно, так как последовательные репликации ДНК осуществляются без участия ДНК-метилтрансферазы, следовательно, метилирование в этой ситуации просто не может иметь места. Активное, катализируемое ферментами деметилирование также происходит в сочетании с активацией репарационной активности, в ходе которой осуществляется репарация с восстановлением исходной последовательности нуклеотидов ДНК [71]. Посттрансляционно измененные молекулы связанных с ДНК гистонов утрачиваются временно или необратимо вследствие замены гистонов на немодифицированные гистонные белки и репрессии ферментов, метилирующих гистоны, например гистонметилтрансфераз [72]. Эти модификации сочетаются с обратимыми временными изменениями архитектуры ядра, включая деконденсацию хроматина и увеличение размеров ядра [73]. Все вместе эти эпигенетические изменения стирают наследственную программу дифференцировки соматических клеток, переводя клетки в «наивное» эпигенетическое состояние.

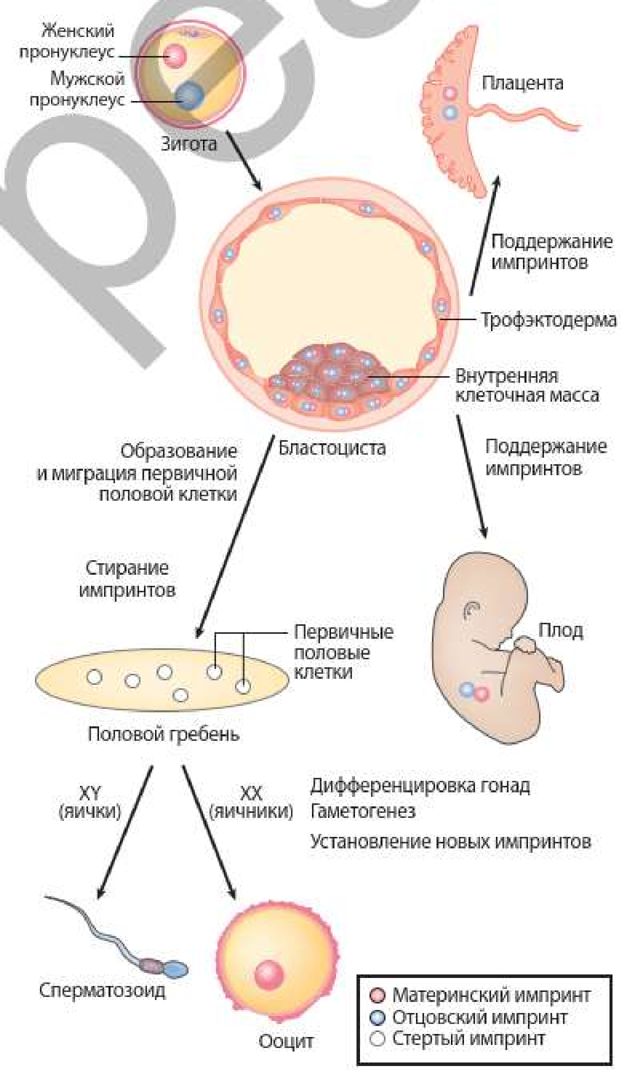


РИС. 8.6. Стирание и установление импринтов в ходе развития (С изменениями из: Surani MA: Reprogramming of genome function through epigenetic inheritance. *Nature* 414:122–128, 2001)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Критически важный этап развития половых клеток млекопитающих — модификация геномного импринтинга — происходит во время этого эпигенетического перепрограммирования. У млекопитающих абсолютным требованием полноценной передачи наследственности является передача хромосомных наборов как от отца, так и от матери [74–76]. В основе этого требования лежит условие, согласно которому специфические гены должны экспрессироваться на одной аллели, а не на двух — это залог успешного развития [77–79]. Эта задача выполняется осуществлением набора изменений материнского и отцовского хроматина, каковое включает метилирование CpG-последовательностей в специфических «импринтных» генах, в зависимости от того, имеют они отцовское или материнское происхождение; результатом является дифференцированная регуляция транскрипции [80–87]. Полное стирание этих импринтов происходит в ходе процесса эпигенетического перепрограммирования первичных половых клеток и требуется для подготовки переключения наследственных отцовских и материнских паттернов ДНК в состояние, которое бы в полной мере отражало пол потомства [84]. В случае оогоний стираются материнские и отцовские импринты и происходит установление материнских импринтов в ходе оогенеза в фетальных яичниках и роста ооцитов (*рис. 8.6*) [83, 86, 87]. Деметилирование импринтных локусов происходит позже глобального геномного деметилирования и завершается на 16–17-й неделе беременности [70].

Фолликул и его окружение

- Экспрессия ооцит-специфичных генов является непременным условием развития фолликулов.
- Ооцит и соматические клетки фолликула сложным образом взаимодействуют между собой путем переноса метаболитов через межклеточные щели; это аутокринное и паракринное взаимодействие осуществляется преимущественно за счет представителей семейства ТФР-β.
- Строма яичника служит оболочкой и вместилищем для факторов роста и модуляторов, продуцируемых растущими фолликулами.
- На функции яичников влияют нервные входы, а также нейротрофические факторы и тахикинины.

Ооцит

Ультраструктура ооцита

Ооцит является чрезвычайно крупной клеткой с большим транскрипционно активным ядром и часто называется «зародышевым пузырьком». У ооцита обширная цитоплазма с многочисленными органеллами и белками. Основная и главная задача ооцита в процессе его роста заключается в синтезе и накоплении всех компонентов, которые потребуются для успешной овуляции, оплодотворения и на ранних стадиях развития эмбриона до имплантации, т.е. до того, как начнется транскрипция в новообразованном геноме эмбриона. К важнейшим цитоплазматическим компонентам относят рибосомы, митохондрии и материнские мРНК, которые запасаются для последующей трансляции в белки, необходимые для созревания и развития эмбриона. Рибосомы и материнские мРНК обнаруживаются в цитоплазме в связи с фибриллярными структурами цитоскелета, образуя цитоплазматические решетки, состоящие из кератина, тубулина и других белков, присутствующих в цитоплазме ооцита в огромных количествах [88–90].

Митохондрии ооцита уникальны по своей структуре и содержанию ДНК по сравнению с митохондриями соматических клеток; митохондрии ооцита имеют сферическую форму, мало крист и содержат только одну-две копии митохондриальной ДНК каждая. Ооциты, помимо этого, содержат больше митохондрий, чем соматические клетки. Первичные половые клетки в начале своего развития располагают в среднем 10 митохондриями, а в процессе миграции к гонадам, вступления в мейоз и образования примордиального фолликула число митохондрий стремительно растет — в этом процессе число митохондрий достигает 6000 на клетку [91]. С началом роста ооцита репликация митохондрий продолжается, и в полностью созревших человеческих ооцитах содержится от 300 000 до 400 000 митохондрий. На этой стадии митохондрии образуют агрегаты, тесно связанные с мембранами гладкого эндоплазматического ретикулума [92]. Большой запас митохондрий в женской половой клетке жизненно необходим для продукции АТФ в количестве, достаточном для поддержания развития ооцита, его созревания, оплодотворения и раннего развития эмбриона.

Специфичные для ооцита гены

Растущий ооцит экспрессирует ряд генов, необходимых для успешного развития фолликула, оплодотворения и развития до момента имплантации. Исследования, проведенные на мышах с целенаправленными делециями определенных генов, позволили идентифицировать несколько специфичных для ооцита транскрипционных факторов, необходимых для осуществления фолликулогенеза. Гены *Figla, Sohlh1* (spermatogenesis- and oogenesis-specific basic helix-loop-helix 1) и *Lxh8* (LIM homebox 8), как выяснилось, требуются для образования примордиальных фолликулов из голых первичных ооцитов, в то время как *Nobox* (newborn ovary homebox) участвует в превращении примордиального фолликула в первичный фолликул (см. рис. 8.4). *Dazl, Cpeb1* (cytoplasmic polyadenylation element binding protein 1) и *Ybx2* (прежде называвшийся *Msy2*) являются генами, кодирующими ДНК- и РНК-связывающие белки, участвующие в регуляции трансляции мРНК в ооцитах [93–95].

Рост ооцита сопровождается образованием блестящей оболочки (*zona pellucida*, ZP) — внеклеточного матрикса, окружающего ооцит [90–97]. ZP защищает развивающуюся в фолликуле половую клетку, прошедшую овуляцию яйцеклетку в маточной трубе, а также эмбрион на стадии дробления. Кроме того, ZP служит местом приложения действия сперматозоидов, а после оплодотворения становится барьером, предохраняющим от полиспермии. Были идентифицированы 3 гена, кодирующие ZP1 (ZPA), ZP2 (ZPB) и ZP3 (ZPC), которые являются основными сульфатированными гликопротеинами ZP. Полимер из белков ZP2 и ZP3

образует нити, соединенные между собой посредством ZP1, который представляет собой минорный белок в составе ZP. FIGLA регулирует согласованную экспрессию этих генов в фазе роста ооцита. У людей и крыс имеется четвертая ZP1-подобная субъединица (ZP4), которая не экспрессируется у мышей [98].

Долгое время считалось, что у мышей ZP3 является первичным приемником сперматозоидов, а ZP2 — вторичным. Однако к настоящему времени накопились новые данные о том, что мышиные и человеческие сперматозоиды распознают специфическую область на N-конце ZP2, что является условием успешного проникновения сперматозоида сквозь ZP [99]. После оплодотворения металлопротеаза кортикальных гранул, называемая овастацином, высвобождается из яйцеклетки и расщепляет ZP2, препятствуя связыванию других сперматозоидов с ZP, не допуская полиспермию [100, 101].

У мышей с отсутствием ZP1 формируется аномальная ZP. Такие мыши отличаются сниженной плодовитостью. У мышей с отсутствующим ZP2 формируется слишком тонкая ZP, которая не сохраняется в фолликуле до овуляции. Как следствие уменьшается число фолликулов, находящихся на антральной стадии развития, овуляция происходит в меньшем числе яйцеклеток, и у самок после совокупления не находят эмбрионов на стадии двух клеток. Более того, бластоцисты, полученные из оплодотворенных *in vitro* яйцеклеток самок, лишенных ZP2, неспособны нормально развиваться. У мышей, лишенных ZP3, ZP не развивается, несмотря на экспрессию всех остальных белков блестящей оболочки. Овуляции подвергаются лишь немногие яйцеклетки, и такие самки являются стерильными. Так же как и у мутантов, лишенных ZP2, оплодотворенные *in vitro* яйцеклетки мышей, лишенных ZP3, не развиваются дальше стадии бластоциста.

На мышиных моделях было обнаружено несколько специфических для ооцитов генов «материнского эффекта», которые экспрессируются в яйцеклетках, но необходимы они только для развития эмбриона до имплантации. Четыре этих гена кодируют белки, которые образуют в ооците «подкорковый материнский комплекс»; к генам, кодирующим эти белки, относятся *Nlrp5* (NACHT); богатый лейцинами повтор; 5-й фактор, содержащий PYD (MATER), *Khdc3* (KH domain containing 3, *Filia*), *Ooep* (oocyte-expressed protein, *Floped*) и *Tle6* (translucin-like enhancer of split 6) [102, 103]. В этом комплексе может быть также задействована пептидил-аргинин-дисульфид-изомераза типа VI (PADI6), так как она расположена рядом с ним на стадии ооцита и раннего дробления. У мышей, лишенных NLRP5, PADI6 и OOEP, не образуются цитоплазматические решетки, нарушается способность к синтезу белков и к оплодотворению [90, 103–106]. KHDC3 необходим в ооцитах и эмбрионах на ранней стадии их развития для регуляции функций веретена; эмбрионы самок с делецией гена *Khdc3* плохо развиваются из-за высокой частоты анеуплоидии [107]. *Nlrp2* — ген, родственный гену *Nlrp5*, экспрессируется в ооцитах и гранулезных клетках в ходе фолликулогенеза; материнский белок необходим ранним эмбрионам для успешного развития [108].

Паралоги генов подкоркового материнского комплекса мышей экспрессируются и в человеческих ооцитах и, вероятно, выполняют те же функции [109]. В самом деле, женщины, гомозиготные по точечной мутации в сайте фосфорилирования TLE6, стерильны в результате отсутствия у них дробления зиготы после оплодотворения [110]. Точно так же человеческие ооциты, лишенные PADI6, останавливаются в своем развитии после оплодотворения [111].

Ген *Zar1* (zygote arrest 1) кодирует цитоплазматический белок, необходимый для превращения оплодотворенной яйцеклетки в дробящийся эмбрион; механизм этого превращения неизвестен [112]. Ген *Gclm* (глутамат-цистеин-лигаза; модифицирующая субъединица) кодирует белок, регулирующий синтез глутатиона, который важен для контроля окислительно-восстановительных процессов в клетке. Мышиные эмбрионы, дефицитные по материнской GCLM, неспособны развиваться до стадии бластоцисты [113]. Ген *Npm2* (нуклеоплазмин 2) кодирует ядерный белок, экспрессируемый до созревания ооцита; этот белок влияет на организацию гетерохроматина и деацетилирование гистонов. В отсутствие NPM2 овуляция и оплодотворение происходят нормально, но до момента имплантации развитие эмбриона прекращается. Ген *Dppa3*, помимо своей роли в специализации первичных половых клеток, является геном материнского эффекта и требуется для нормального развития эмбриона до момента имплантации.

Образующиеся в ооците факторы и контроль роста и созревания фолликула

Концепция о том, что ооцит играет важную роль в функции фолликулов, а не является его пассивным обитателем, возникла на основе двух наблюдений: 1) выживание фолликула зависит от присутствия в нем жизнеспособной половой клетки; 2) удаление ооцита из антрального фолликула сопровождается лютеинизацией, а это указывает на то, что ооцит продуцирует факторы, которые ограничивают окончательную дифференцировку гранулезных клеток [114, 115]. Дополнительные подтверждения этой концепции были получены в экспериментах, в ходе которых ооциты средних размеров из вторичных фолликулов мышей переносили в примордиальные фолликулы. Этот перенос приводил к ускорению развития клеток примордиального фолликула в 2 раза в присутствии ооцита из вторичного фолликула [116].

Влияние ооцита на рост фолликула опосредуется отчасти несколькими близкородственными представителями надсемейства ТФР-β, которые селективно или специфично продуцируются ооцитом. Это, а также дифференцирующий ростовой фактор 9 (growth differentiation factor 9, GDF-9) и BMP-15 влияют на функции гранулезных и текальных клеток (*рис. 8.7*) (см. главу 6). Важность GDF-9 и BMP-15 была установлена с помощью манипуляций с генами на мышах и в результате открытия спонтанных мутаций генов, кодирующих GDF-9 и BMP-15, вследствие чего нарушается динамика развития фолликулов у овец [94, 117–119]. У людей

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

имеет место положительная корреляция между высокой экспрессией GDF-9 и BMP-15 и качеством функций ооцита и развивающегося из него эмбриона [120, 121].

Дифференцирующий ростовой фактор 9

GDF-9, кодируемый геном, расположенным в локусе 5q31.1, в большом объеме экспрессируется ооцитами и в меньшей степени гранулезными клетками приматов [122]. У дефицитных по GDF-9 мышей наблюдают остановку роста фолликула на стадии первичного фолликула, но ооцит продолжает расти со скоростью, превышающей скорость роста у особей дикого типа, достигая стадии, характерной для антральных фолликулов здоровых мышей. Однако в связях между гранулезными клетками и ооцитами наблюдают ультраструктурные аномалии; ооциты в конце концов погибают, оставляя после себя полоску блестящей оболочки. Текальная оболочка вокруг фолликула также не формируется, что говорит о важной роли GDF-9 в организации и пролиферации этого компонента фолликула. Исследования на крысах также показывают, что GDF-9 стимулирует рост первичных фолликулов, что согласуется с данными о том, что у дефицитных по GDF-9 мышей происходит блокада развития на стадии первичного фолликула [94, 123].

GDF-9 оказывает разнообразные влияния на гранулезные и текальные клетки, и эти влияния отличаются видовой специфичностью, реализуясь, по крайней мере частично, за счет взаимодействия с активиноподобным рецептором ALK-5 (ТФР-βP1) и BMP-рецептором типа 2 (BMPR2), входящими в рецепторный комплекс [94, 119]. У грызунов GDF-9 стимулирует дифференцировку гранулезных клеток, включая индукцию экспрессии рецепторов ЛГ и индукцию стероидогенеза. В бугорковых клетках GDF-9 стимулирует экспрессию гиалуронансинтазы-2, пентраксина-3 и индуцибельного гена фактора некроза опухоли 6 (TSG6); последние являются белками, включенными в протеогликановый внеклеточный матрикс яйценосного бугорка. Кроме того, GDF-9 подавляет экспрессию урокиназы, но стимулирует активность COX-2, синтез простагландинов и образование прогестерона [94, 124–126]. Экспрессия рецепторов к ЛГ подавляется GDF-9, что задерживает лютеинизацию бугорковых клеток. Эти влияния GDF-9 приводят к образованию уникальных фенотипов гранулезных клеток, окружающих ооцит, ибо они подвергаются наиболее мощному воздействию высоких концентраций GDF-9. GDF-9 подавляет стероидогенез в текальных клетках человека *in vitro* [127]. Помимо этого, он стимулирует пролиферацию текальных клеток, и этот факт согласуется с очевидной ролью GDF-9 в контроле роста и развития текальной оболочки у мышей.

Костный морфогенетический белок 15

Костный морфогенетический белок 15 (BMP-15), известный также под названием GDF-9b, является еще одним представителем надсемейства ТФР-β и продуцируется в ооцитах [128]. Структурно этот белок сходен с GDF-9 и проявляет похожий паттерн экспрессии. Целенаправленная делеция мышиного гена *Bmp15*



РИС. 8.7. Паракринные и аутокринные взаимодействия между текальными клетками, гранулезными клетками и ооцитом. А — андростендион; BMP — костный морфогенетический белок; Е — эстрадиол; оФРФ — основной фактор роста фибробластов; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; GDF — дифференцирующий ростовой фактор; HGF — фактор роста гепатоцитов; ИФР — инсулиноподобный фактор роста; KGF — фактор роста кератиноцитов; KL — kit-лиганд; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ТФР — трансформирующий фактор роста (С изменениями из: Nillson E, Skinner MK: Cellular interactions that control primordial follicle development and folliculogenesis. *J Soc Gynecol Investig* 8[Suppl 1]:517–520, 2001)

вызывает скромные изменения в яичниках у нуллизиготных животных с небольшими нарушениями овуляции и оплодотворения. Однако у мышей, нуллизиготных по *Bmp15* и гетерозиготных по *Gdf9*, эти мутации серьезно нарушают фертильность, фолликулогенез и функцию бугорковых клеток. Спонтанные точечные мутации в гене *Bmp15* овцы (например, у овец пород Inverdale и Hanna) приводят к появлению фенотипов, отличных от фенотипов мышей с делециями *Bmp15* [94]. В гетерозиготном состоянии число овулирующих фолликулов возрастает и, таким образом, повышается плодовитость. Однако первичная яичниковая недостаточность с фенотипом, напоминающим фенотип мышей с делецией *Gdf9*, наблюдается и у овец, гомозиготных по этой мутации. *In vitro* BMP-15 стимулирует митозы в гранулезных клетках. Таким образом, его отсутствие *in vivo*, скорее всего, приводит к нарушению роста фолликулов, что согласуется с яичниковыми нарушениями у гомозиготных мутантных овец.

BMP-15 связывает рецепторный комплекс, состоящий из BMPR1B (ALK6) и BMPRII. Точечная мутация в BMPR-1B у овец породы Booroola сочетается с дополнительным увеличением быстроты овуляции, что зависит от числа копий мутантных аллелей. Целенаправленная делеция гена *Bmpr2* у мышей не нарушает развитие фолликула, но вызывает бесплодие в результате нарушения расширения яйценосного бугорка, что затрудняет оплодотворение *in vivo*.

BMP-15 и kit-лиганд участвуют в петле отрицательной обратной связи: BMP-15 стимулирует экспрессию kit-лиганда в гранулезных клетках, в то время как kit-лиганд подавляет экспрессию BMP-15 в ооцитах.

В присутствии ооцита BMP-15 и kit-лиганд стимулируют митозы в гранулезных клетках. Тот факт, что только ооцит экспрессирует kit, kit-лиганд-рецептор, и то, что kit-лиганд подавляет экспрессию BMP-15, митогена гранулезных клеток, позволяет предположить, что ооцит должен участвовать в продукции еще одного митогена для гранулезных клеток.

GDF-9 и BMP-15 синтезируются в виде пропротеинов, которые образуют димеры, а затем подвергаются протеолитическому процессингу с выходом биологически активных молекул [129]. Стоит отметить, что мутация у овец породы Inverdale, инактивирующая BMP-15, сильно нарушает протеолитический процессинг мутантного BMP-15 и GDF-9 дикого типа в коэкспрессирующих клетках. Это наблюдение позволяет предположить, что фенотип инвердейлских овец может быть, по крайней мере отчасти, результатом дефицита GDF-9 вследствие нарушения мутантным BMP-15 процессинга нормального GDF-9. Точно так же клетки, коэкспрессирующие мутантные человеческие формы BMP-15 и GDF-9, которыми обусловлено возникновение ранней недостаточности яичников, снижают продукцию зрелых белков, вероятно, вследствие нарушения посттрансляционного процессинга [130]. Несмотря на то что гомодимеры GDF-9 и BMP-15 обладают биологической активностью, гетеродимеры обоих белков проявляют намного более высокую биологическую активность, на что указывает их мощное действие в регуляции жизнеспособности и функций гранулезных клеток, поддерживающих метаболизм ооцитов и расширение яйценосного бугорка в ходе созревания [131, 133]. Эти данные позволяют утверждать, что гетеродимеры GDF-9:BMP-15 в большей степени, чем гомодимеры индивидуальных белков, являются основными функциональными лигандами, секретируемыми ооцитом.

Гранулезные клетки

На основании опытов на мышиных моделях было высказано предположение о том, что имеют место две волны образования гранулезных клеток, и обе берут начало от поверхностного эпителия яичников [134]. Первая волна участвует в образовании медуллярных фолликулов, вторая — фолликулов, расположенных в корковом слое яичников. Гранулезные клетки образуются из клеток, секретирующих GATA связывающий белок 4 (GATA4). GATA4 работает совместно с WNT4, R-spondin 1 (RSPO1), β-катенином (Ctnnb1) и Forkhead Box 12 (FOXL2), способствуя возникновению фетальных гранулезных клеток и регулируя фолликулогенез.

Когорта гранулезных клеток, окружающих каждый индивидуальный ооцит, имеет олигоклональное происхождение; 3–5 родительских клеток дают начало всему пулу гранулезных клеток зрелого фолликула [135]. Гранулезные клетки не получают непосредственного кровоснабжения, а поскольку базальная пластинка отделяет их от васкуляризованной внутренней текальной оболочки, то возникает относительный гематофолликулярный барьер, который ограничивает проникновение в фолликул лейкоцитов и высокомолекулярных соединений (таких как ЛПНП). Отсутствие кровоснабжения требует непосредственного межклеточного контакта между соседними гранулезными клетками и ооцитом.

Межклеточное сообщение между гранулезными клетками и ооцитом

Гранулезные клетки сообщаются друг с другом обширной сетью межклеточных щелей, которые играют важную роль в метаболическом обмене и транспорте мелких молекул между соседними клетками. Число щелевых контактов на одну гранулезную клетку возрастает по мере развития фолликула, объединяя гранулезные клетки в функциональный синцитий. Более того, гранулезные клетки отдают цитоплазматические отростки сквозь блестящую оболочку (*zona pellucida*) и образуют щелевые контакты с плазматической мембраной ооцита.

Щелевые контакты ограничены гексамерными белковыми структурами, называемыми *коннексинами*. Коннексин-37 и коннексин-43 являются двумя из самых важных фолликулярных коннексинов — они образуют щелевые контакты с различной проницаемостью. Коннексин-37 является основным коннексином ооцита, в то время как коннексин-43 располагается по большей части на гранулезных клетках. Однако по меньшей мере первый слой гранулезных клеток, окружающих ооцит, также экспрессирует коннексин-37. Сообщение между гранулезными клетками и ооцитами происходит через гомотипические щелевые контакты, представленные коннексином-37, в то время как щелевые контакты между соседними гранулезными клетками обеспечиваются гомотипическими комплексами, состоящими из коннексина-43 [136]. Экспрессию коннексина-43 в гранулезных клетках индуцируют ФСГ, трансформирующий ТФР-β1 и трансретиноевая кислота, которая синтезируется местно в клетках яйценосного бугорка. В антральных фолликулах ооциты предохраняются от продолжения мейоза диффузией циклического ГМФ (цГМФ) через щелевые контакты [137]. Овуляторный всплеск ЛГ подавляет экспрессию мРНК коннексина-43 и вызывает опосредованное митоген-активируемой киназой фосфорилирование белка коннексина-43, что в конечном счете приводит к закрытию щелевого контакта и нарушению метаболического сопряжения сообщающихся клеток.

Важность коннексинов для функции фолликулов была доказана в опытах на мышах с целенаправленными делециями генов коннексина-37 и коннексина-43 в результате наблюдения фенотипов их яичников [138, 139]. У коннексин-37-дефицитных мышей, созданных делецией гена *Gja4*, рост фолликулов останавливался на преантральной стадии; несмотря на это рост ооцитов начинался, но тоже останавливался перед вступлением в мейоз, в результате чего происходила потеря ооцита и начиналась лютеинизация. У коннексин-43-дефицитных мышей с делецией гена *Gja1* наблюдали яичниковый фенотип, характеризующийся уменьшением числа половых клеток и нарушением роста фолликулов, который останавливался на стадии

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

первичного фолликула. В яичнике экспрессируются и другие коннексины, но их физиологическая роль неизвестна.

Гранулезные клетки и конвергенция множества сигнальных путей

Гранулезные клетки экспрессируют рецепторы, благодаря которым отвечают на действие множества факторов, которые либо возникают локально, в фолликулах, либо поступают к фолликулу с кровью. К этим факторам относят синтезируемые в ооците факторы, аутокринные и паракринные факторы, синтезируемые самими гранулезными клетками, продукты текальных клеток и циркулирующие факторы, образующиеся в гипофизе и других тканях, например в жировой ткани. Список сигнальных молекул, которые, как было показано, могут воздействовать на гранулезные клетки приматов и животных других видов, довольно обширен и включает в себя гипоталамические факторы (например, ГнРГ и кисспептин), другие гипофизарные гормоны (например, гормон роста и пролактин), большое число ростовых факторов (например, эпидермальный фактор роста, представители семейства трансформирующего фактора роста β и инсулиноподобные факторы роста), гормоны, контролирующие метаболизм (например, инсулин), сосудистый тонус и ангиогенез (например, эндотелины и апелин), цитокины (например, фактор некроза опухоли α) и адипокины (например, лептин и адипонектин). Некоторые из этих факторов играют критически важную роль, что было достоверно подтверждено на примере результирующих фенотипов, обусловленных спонтанными мутациями у людей или индуцированными генными мутациями у животных, как, например, для факторов GDF-9 и BPP-15. Иерархическая и временная зависимость действий всех этих факторов друг от друга в ходе влияния на гранулезные клетки пока не выяснена.

Помимо множества факторов, действующих на многочисленные рецепторы, экспрессируемые на гранулезных клетках, в сообщении внутри фолликулов важную роль играют микровезикулы и экзосомы. МикроРНК являются наиболее полно охарактеризованными представителями этого множества разнообразных факторов [140, 141].

Эндокринная активность гранулезных клеток

Ключевым гормоном, продуцируемым предовуляторными гранулезными клетками, является эстрадиол. Синтез эстрогенов требует взаимодействия с прилежащими текальными клетками, которые секретируют непосредственные предшественники (андрогены) для реакции ароматизации (см. главу 4). Этот процесс находится под направляющим контролем ЛГ, который действует на текальные элементы, и ФСГ, который действует на гранулезные клетки через множественные сигнальные пути, включая протеинкиназу A и Akt (*рис. 8.8*; см. главу 2). Действие ЛГ и ФСГ модулируется местными факторами, продуцируемыми соматическими клетками фолликула и ооцитом, о чем было сказано выше. Двухклеточная двухгормональная модель действия гонадотропинов является великолепным примером интегральной функции клеточных компонентов фолликула.

Исследования изолированных гранулезных клеток показали, что ФСГ, а не ЛГ, стимулирует продукцию эстрогенов, если клетки обеспечены субстратом для ароматазы [147]. Напротив, изолированные человеческие текальные клетки не продуцируют значимых количеств эстрогена, но вместо этого секретируют дигидроэпиандростерон, андростендион и в меньших количествах тестостерон, если стимулирована активность аденилатциклазы. Ароматазная активность гранулезных клеток, по некоторым оценкам, в 700 раз выше в гранулезных клетках крупных предовуляторных фолликулов, чем в текальных клетках, что является весомым аргументом в пользу того, что имеет место клеточная компартментализация синтеза эстрогенов, описываемая двухклеточной двухгормональной моделью.

Ингибин, представитель надсемейства белков ТФР-β, является гетеродимерным гликопротеином с молекулярным весом 32 кДа, состоящим из двух субъединиц — α и β, связанных между собой дисульфидными мостиками. Существует единственная общая α-субъединица, но две β-субъединицы, обозначаемые

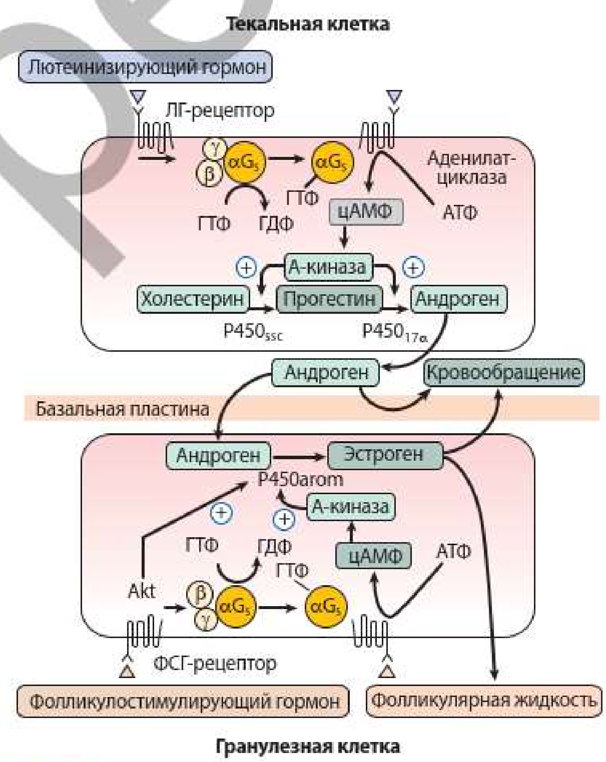


РИС. 8.8. Двухклеточная двухгормональная система синтеза эстрадиола в фолликуле. ЛГ и ФСГ стимулируют активность аденилатциклазы через сопряженные с G-белком рецепторы. Циклический АМФ (цАМФ), синтезируемый из АТФ, активирует протеинкиназу А и стимулирует тем самым экспрессию соответствующих стероидогенных ферментов в теке и гранулезных клетках. Помимо этого, в гранулезных клетках связывание ФСГ с ФСГ-рецептором приводит к активации Akt, называемой также протеинкиназой В, возможно, за счет действия фосфоинозитида, как второго мессенджера, что усиливает экспрессию ароматазы. ГДФ — гуанозиндифосфат; ГТФ — гуанозинтрифосфат (С изменениями из: Erickson CF, Shimasaki S: The physiology of folliculogenesis: the role of novel growth factor. *Fertil Steril* 76:943–949, 2001, с разрешения)

World peace!

β_A и β_B (см. главу 6). Гетеродимеры $\alpha\beta_A$ и $\alpha\beta_B$ называют ингибином А и ингибином В соответственно. В яичнике первичным источником ингибина являются гранулезные клетки. Основная эндокринная роль ингибина, в связи с которой он был открыт и назван, заключается в подавлении продукции ФСГ в гипофизе [143]. *In vitro* ингибин усиливает стимулируемую ЛГ и инсулиноподобным фактором роста продукцию андрогенов текальными клетками, а повышение секреции ингибина гранулезными клетками при синдроме поликистозных яичников может усиливать гиперандрогенемию, связанную с этим заболеванием.

Несмотря на то что обе изоформы ингибина обладают сходной биологической активностью, их синтез по-разному регулируется в фолликулярной и лютеиновой фазах. Ингибин В секретируется главным образом в ранней фолликулярной фазе; в средней фолликулярной фазе эта секреция уменьшается, а затем снижается еще сильнее после всплеска ЛГ. В первой половине фолликулярной фазы концентрация ингибина А низка, но повышается в средней фолликулярной фазе и достигает пика в лютеиновой фазе. Факт различия в секреции ингибина А и ингибина В подтверждается непосредственными измерениями, сделанными в фолликулах разных размеров и показавшими, что уровень ингибина А повышается с увеличением размера фолликула, в то время как уровень ингибина В достигает пика в фолликулах размером 9–10 мм.

Гранулезные клетки секретируют в кровь другие белковые молекулы, включая антимюллеров гормон (АМГ), являющийся представителем семейства ТФР-β и играющий важную роль в динамике развития фолликула, сдерживая его вступление в пул растущих фолликулов (см. главу 6) [144]. АМГ секретируется гранулезными клетками в то время, когда примордиальные фолликулы рекрутируются для пула фолликулов, растущих до преантральных стадий. Наивысшая экспрессия АМГ наблюдается в преантральных и мелких антральных фолликулах. Следовательно, уровень АМГ в сыворотке крови отражает число растущих фолликулов с размерами от 2 до 9 мм. В мышином яичнике в отсутствие АМГ примордиальные фолликулы рекрутируются с повышенной скоростью и в большем числе, что приводит к раннему истощению пула фолликулов. АМГ также снижает чувствительность фолликулов к ФСГ и уменьшает число рецепторов к ЛГ на гранулезных клетках. На основании оценки активности АМГ (см. главу 21) было высказано предположение о его возможном участии в патогенезе синдрома поликистозных яичников. Несмотря на то что некоторые ткани вне яичников экспрессируют рецепторы к АМГ (типа II) (например, такая экспрессия имеет место в эндометрии), роль АМГ в женской репродукции помимо яичников пока неизвестна.

Фенотипическая гетерогенность гранулезных клеток

Гранулезные клетки проявляют различные фенотипы в фолликуле в зависимости от расположения в нем [145–149]. Муральные гранулезные клетки, расположенные вблизи от базальной пластины, гранулезные клетки, выстилающие антрум, и гранулезные клетки бугорка имеют отличительные признаки, которые отчасти обусловлены их близостью к ооциту и текальным клеткам, а следовательно, различием в паракринных воздействиях веществ, выделяемых ооцитом и текальными клетками. Муральные гранулезные клетки в антральном фолликуле проявляют наибольшую стероидогенную активность (*рис. 8.9*). Помимо этого, муральные гранулезные клетки в предовуляторном фолликуле экспрессируют наибольшее число ЛГ-рецепторов. Гранулезные клетки, расположенные ближе всего к полости антрального фолликула, экспрессируют наименьшее количество стероидогенных ферментов, в то время как в клетках, расположенных в промежуточном положении, имеет место наибольшая

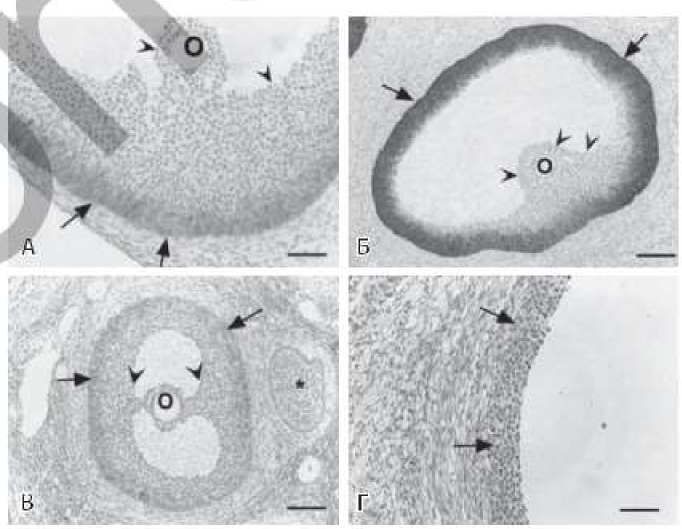


РИС. 8.9. Гетерогенность функций гранулезных клеток в развивающемся фолликуле: А, Б. Дифференциальная экспрессия ароматазы показана на яичниках крысы; **В, Г.** Дифференциальная экспрессия ароматазы показана на яичниках мармозетки. *Стрелки* указывают местоположение иммунологически меченых гранулезных клеток; концы стрелок указывают на отсутствие метки на бугорковых клетках. * — преантральный фолликул; *о* — ооцит. Масштабная планка: 50 мкм на фотографиях **А, В** и **Г**; 100 мкм на фотографии **Б** (Из: Turner KJ, Macpherson S, Millar MR, et al: Development and validation of a new monoclonal antibody. *J Endocrinol* 172:21–30, 2002, с разрешения)

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

митотическая активность, бóльшая, чем в антральных и муральных гранулезных клетках.

Бугорковые клетки, которые вместе с ооцитом высвобождаются в ходе овуляции, не экспрессируют ароматазу, и число их рецепторов к ЛГ и чувствительность к его воздействию существенно ниже, чем у муральных клеток. У мышей эти клетки характеризуются отличимым паттерном экспрессии генов, включая экспрессию *Slc38a3* — гена, который кодирует сопряженный с натрием транспортер нейтральных аминокислот, а также экспрессию гена *Amh*, кодирующего АМГ. В ответ на секретируемые ооцитом GDF-9 и BMP-15 бугорковые клетки и гранулезные клетки, близкие к антруму, не экспрессируют DDIT4L, ингибитор mTOR-сигнального пути, в то время как муральные гранулезные клетки экспрессируют большие количества этого белка [132]. В результате регулятор клеточного метаболизма mTOR активируется в клетках, ближайших к ооциту, и увеличивает потенциальную способность его к развитию. Бугорковые клетки пролиферируют после всплеска ЛГ и активно продуцируют матрикс, состоящий из гиалуронана, протеогликанов и протеогликан-связывающих белков, если подвергается стимуляции со стороны простагландинов, секретируемых в ответ на овуляторные стимулы. Создание этого матрикса приводит к предовуляторному расширению комплекса бугорка и ооцита, что представляется исключительно важным для овуляции (*рис. 8.10*). Дифференциальные паттерны экспрессии рецепторов к простагландину E позволяют субпопуляциям гранулезных клеток одинаково отвечать на воздействие простагландина E_2 во время овуляции (см. главу 4).

Лютеинизированные гранулезные клетки фолликула, прошедшего овуляцию, подвергаются окончательной дифференцировке и дают начало обширной популяции лютеальных клеток, составляющих желтое тело. Эти клетки постепенно приобретают способность синтезировать все большие количества прогестерона, что приводит к запуску механизмов, необходимых для извлечения холестерина из циркулирующих липопротеинов, которые теперь имеют доступ к лютеинизированным гранулезным клеткам в результате неоваскуляризации развивающегося желтого тела. Лютеинизированные гранулезные клетки также сохраняют способность синтезировать эстрогены из андрогенных предшественников, продуцируемых лютеинизированными текальными клетками.



РИС. 8.10. Картина зрелого человеческого ооцита, прошедшего стадию овуляции. Остановленный в метафазе II ооцит окружен обширным слоем бугорковых клеток. Блестящая оболочка видна лишь в виде смазанной области, непосредственно окружающей ооцит. Увеличение x100 (С изменениями из: Veeck LL: An Atlas of Human Gametes and Conceptuses, New York, 1999, Parthenon Publishing)

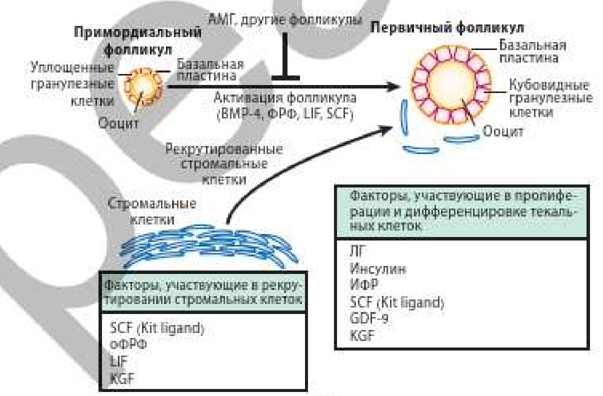


РИС. 8.11. Рекрутирование и дифференцировка текальных клеток в развивающийся фолликул. АМГ — антимюллеров гормон; оФРФ — основной фактор роста фибробластов; BMP — костный морфогенетический белок; GDF-9 — дифференцирующий фактор роста 9; ИФР — инсулиноподобный фактор роста; KGF — фактор роста кератиноцитов; LIF — ингибирующий лейкемический фактор; SCF — фактор стволовых клеток, известный также под названием Kit-лиганд (С изменениями из: Young JM, McNeilly AS: Theca: the forgotten cell of the ovarian follicle. Reproduction 140:489–504, 2010)

Текальные клетки

Считается, что текальные клетки и интерстициальные клетки возникают из напоминающих фибробласты клеток мезенхимы в строме яичников. Вначале они появляются вокруг фолликулов, одетых в два или более слоя гранулезных клеток (*рис. 8.11*) [150].

Продукция F-9 в ооците требуется для развития текального слоя. В отсутствие GDF-9 текальные клетки рекрутируются для образования текальной оболочки, но при этом не претерпевают должной функциональной дифференцировки. Считается, что Kit и Kit-лигандная система играют важнейшую роль в раннем развитии андроген-продуцирующих клеток яичника и яичек [151]. Текальные клетки также экспрессируют Kit, рецептор Kit-лиганда, и ученые высказывают предположение о том, что Kit-лиганд, продуцируемый гранулезными клетками, важен для организованного расположения текального слоя вокруг развивающегося фолликула. Недавние исследования на мышах указывают на то, что сигнальная система hedgehog также играет критически важную роль в становлении линии текальных клеток. В ответ на действие GDF-9 ооцита гранулезные клетки секретируют desert hedgehog (DHH) и Indian hedgehog (IHH); эти лиганды стимулируют рекрутирование текальных клеток к фолликулу и поддерживают их дифференцировку [152].

Текальные клетки вступают в двунаправленное сообщение с гранулезными клетками за счет продукции фактора роста кератиноцитов (KGF) и фактора роста

World peace!

гепатоцитов (HGF). KGF и HGF, подобно ФСГ, стимулируют гранулезные клетки к продукции Kit-лиганда, в то время как Kit-лиганд действует на текальные клетки, стимулируя экспрессию KGF и HGF по механизму положительной обратной связи (см. рис. 8.7). Kit-лиганд, KGF и HGF достигают своей наивысшей концентрации в крупных антральных фолликулах. Поскольку ооцит экспрессирует Kit-рецептор, то эта петля положительной обратной связи влияет также и на функции ооцита. Более того, вырабатываемый в текальных клетках инсулиноподобный фактор роста 3 (INSL3), воздействуя на ооцит, способствует его созреванию. Представители семейства ТФР-β, продуцируемые гранулезными клетками, играют ключевую роль в локальном контроле текального синтеза андрогенов. BMP-6 подавляет базальную и стимулируемую ЛГ текальную секрецию андрогенов. GDF-9 (экспрессируемый гранулезными клетками и ооцитом) также подавляет текальный синтез андрогенов у человека. ТФР-β, который продуцируется как гранулезными, так и текальными клетками, снижает продукцию андрогенов в текальных клетках. Помимо этого, активин снижает уровень синтеза андрогенов, а ингибин, наоборот, его повышает.

Текальные клетки прошедшего овуляцию фолликула внедряются в желтое тело, где они представляют популяцию мелких лютеальных клеток (текальные лютеиновые клетки), экспрессируя элементы механизма стероидогенеза, благодаря которым синтезируют андрогены-предшественники, трансформирующиеся в крупных лютеальных клетках, образованных из гранулезных клеток лютеинизированных фолликулов, которые экспрессируют ароматазную активность.

Другие стероидогенные клетки яичника

Остатки гипертрофированных клеток внутренней текальной оболочки атрезированных фолликулов обнаруживаются в яичнике. Эти клетки являются мишенями норадренергической иннервации, которая контролирует стероидогенную активность. Воротные интерстициальные клетки представляют собой крупные лютеиноподобные клетки со структурными и функциональными признаками, которые делают их неотличимыми от дифференцированных клеток Лейдига. Подобно клеткам Лейдига, они содержат шестиугольные кристаллы Рейнке. Воротные клетки интимно связаны с немиелинизированными симпатическими нервными волокнами. Эндокринная активность этих клеток, как полагают, коррелирует с их активацией в пубертатном периоде, во время беременности и в менопаузе.

Строма яичника

Строма яичника содержит фибробластные клетки, которые экспрессируют некоторые стероидогенные ферменты. Строма может также содержать предшественниц андроген-продуцирующих клеток (*рис. 8.12*) [153]. Клетки яичниковой стромы экспрессируют андрогенные рецепторы и могут пролиферировать под их воздействием, что придает строме повышенную плотность, столь характерную для гиперандрогенемии яичникового происхождения (например, при синдроме поликистозных яичников и андроген-продуцирующих опухолях яичников).

Стромальные клетки служат в яичнике изоляторами, физически, а также и биохимически, отделяя фолликулы и желтые тела от прилежащих структур. Стромальные клетки продуцируют ростовые факторы и белки, связывающие ростовые факторы; последние, по-видимому, играют существенную роль в качестве упомянутых изоляторов. Яичниковые стромальные клетки экспрессируют значительные количества гремлина — белка, который связывает и инактивирует костные морфогенетические белки; фоллистатина, который связывает и инактивирует активин; белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста; секретируемых связанных с ожогом белков, которые связывают сигнальные белки семейства WNT.

Поверхностный эпителий яичника

Поверхностный эпителий яичника — отчасти плоский, отчасти кубовидный — представляет собой слой происходящих из мезодермы клеток и называется, помимо того, *яичниковым мезотелием*, а также, по недоразумению, «зародышевым эпителием», так как прежде ошибочно полагали, что клетки эпителия давали начало половым клеткам [154–156]. В яичнике взрослой женщины поверхностный эпителий характеризуется экспрессией гена муцина *MUC1*, а также присутствием ресничек и апикальных микроворсинок. Клетки располагаются на базальной мембране, которая покрывает слой плотной соединительной ткани.

Поверхностный эпителий яичников играет роль в двустороннем транспорте веществ между яичником и брюшной полостью, а также в процессах заживления яичника при травмах, вызванных овуляцией. В ходе процесса овуляции эпителиальные клетки, покрывающие фолликул, претерпевают апоптоз, за которым следует активация репарационных процессов. Эти процессы включают пролиферацию, начинающуюся сразу после овуляции, и ресинтез компонентов внеклеточного матрикса. Этим событиям может предшествовать активация провоспалительных цитокинов.

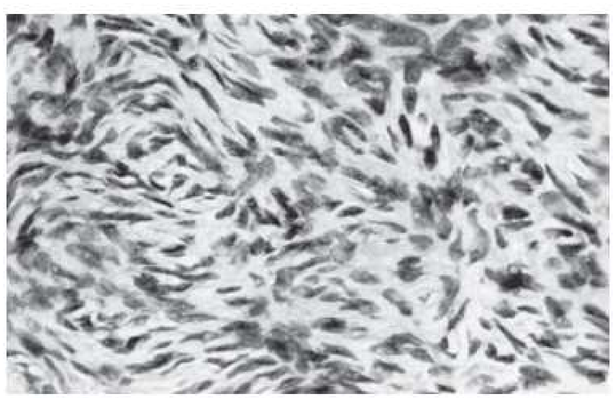


РИС. 8.12. Строма яичника, состоящая из витков фибробластных клеток. (Воспроизведено из: Kurman RJ: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, ed 3, New York, NY, 1989, Springer-Verlag)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Инвагинации поверхностного эпителия вглубь яичника приводят к образованию инклюзионных кист. Поверхностный эпителий в этих местах может подвергаться метаплазии, а в некоторых случаях и неоплазии. Хотя многие ученые полагали, что эти инклюзионные кисты возникают вследствие инвагинаций в местах овуляции, были получены данные о том, что инклюзионные кисты распространены при синдроме поликистозных яичников, когда овуляции либо становятся редкими, либо отсутствуют вовсе.

Лейкоциты и макрофаги яичника

Макрофаги, лимфоциты и полиморфноядерные гранулоциты присутствуют в яичнике на разных стадиях его жизненного цикла [157]. Эти клетки играют значимую роль в нормальной функции яичников, а также и в патологических состояниях, как, например, при лимфоцитарной инфильтрации внутренней текальной оболочки, каковая является отличительным признаком аутоиммунной дисфункции яичников.

Макрофаги являются значимым компонентом яичникового интерстиция; их обычно обнаруживают вблизи перифолликулярных капилляров. Лейкоциты некоторых других типов обнаруживаются в яичниках в ранние фазы развития фолликулов, но существенная инфильтрация лейкоцитами ткани яичников происходит в периовуляторный период и в связи с атрезией фолликулов [158]. Тучные клетки накапливаются в яичниках в значительных количествах в поздней фолликулярной фазе, а высвобождение из них гистамина может привести к гиперемии яичника во время овуляции [159, 160].

После овуляции эозинофилы и Т-лимфоциты мигрируют в желтое тело, рекрутируемые под влиянием экспрессируемых там хемоаттрактантов [161, 162]. Инфильтрация и последующая активация этих клеток происходят до того, как появляются видимые признаки функциональной или структурной регрессии желтого тела. Активированные Т-клетки продуцируют лимфокины, которые привлекают и активируют макрофаги. Темные звездчатые К-клетки, рассеянные между клетками желтого тела, как полагают, являются макрофагами. Они влияют на функцию лютеальных клеток путем непосредственных межклеточных контактов, а также за счет продукции факторов роста и цитокинов [163, 164]. Регуляторные Т-клетки, популяция лимфоцитов, которые поддерживают антиген-специфичную Т-клеточную толерантность, могут играть особенно важную роль [164]. Изобилие этих клеток в середине цикла желтого тела, согласно одной гипотезе, оказывая противовоспалительной действие, приводит яичник в «толерантное» состояние. Лютеолиз сочетается с исчезновением регуляторных Т-клеток, что допускает возникновение воспалительного процесса. Важность инвазии Т-лимфоцитами разных подтипов и макрофагами в желтое тело в процессе лютеолиза особо подчеркивается тем фактом, что беременность задерживает эту инвазию.

Нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, моноциты, макрофаги и тучные клетки продуцируют в яичнике множество разнообразных цитокинов, включая многих представителей семейства интерлейкинов, ФНО-α, ИФН-γ, ГМ-КСФ и МБВ-1α. Эти цитокины действуют местно и играют значительную роль в фолликулогенезе, а также в функциях желтого тела.

Иннервация яичника, нейротрофины и тахикинины

Яичник располагает как внутренней, так и наружной иннервацией. Наружные нервы, представленные преимущественно симпатическими и чувствительными волокнами и небольшим числом парасимпатических волокон, вступают в яичник через воротное периваскулярное сплетение [166–168]. Главная функция этой внешней иннервации заключается в регуляции яичникового кровотока. Эти нервы, однако, могут усилить боль при таких патологических состояниях, как яичниковые эндометриомы, а также нарушить эндокринные функции яичниковых клеток. Избыточная активация текальных адренергических рецепторов, как предполагают некоторые исследователи, играет роль в патогенезе яичниковой гиперандрогении. В согласии с этой идеей находятся результаты гистохимических исследований тканей яичников больных синдромом поликистозных яичников; эти исследования показали усиленную иннервацию текального и интерстициального компартментов [169].

Внутренняя иннервация яичников представлена катехоламинергическими нейронами, что было подтверждено обнаружением экспрессии тирозингидроксилазы — фермента, ограничивающего синтез катехоламинов. Большая часть этих нейронов экспрессирует нейротрофиновые рецепторы.

Нейротрофины (NT) представляют собой семейство факторов выживания и дифференцировки нервов. Эти молекулы действуют на представителей семейства высокоаффинных протоонкогенных рецепторов к TRK и на низкоаффинные рецепторы фактора роста нервов (NGF) p75 [170]. NGF поддерживает развитие фолликула в ранней фолликулярной фазе. Дефицитные по NGF мыши и мыши, лишенные NGF-рецепторов (NTPK1), страдают снижением численности образующихся примордиальных фолликулов, а в яичниках у них обнаруживают большое число ооцитов, не включенных в фолликулярные структуры [171]. Отсутствие NTPK2, рецептора нейротрофина-4 (NTN4), известного также под названием NT-5, и образующегося в головном мозге нейротрофического фактора (BDNF) также сочетается с уменьшением количества образующихся примордиальных фолликулов. Исследования на мышах с целенаправленными делециями указывают на то, что рецепторы NTRK1 и NTRK2 требуются для сборки примордиальных фолликулов и для раннего развития фолликулов, и что действие NGF отчасти опосредуется индукцией рецепторов ФСГ в развивающихся фолликулах. Мышиные ооциты экспрессируют BDNF-рецептор TRK-B. BDNF, который продуцируется гранулезными клетками в ответ на действие ЛГ и NT-4/5, но не NT-3, стимулирует созревание мышиных ооцитов, включая элиминацию первого полярного

World peace!

тельца, а также стимулирует раннее развитие эмбриона *in vitro* [172]. Вкупе эти факты позволяют предположить, что внутрияичниковая нейротрофиновая система может играть важную роль в раннем развитии фолликулов и на стадии позднего созревания ооцитов.

Нейротрофины и их рецепторы также экспрессируются в фетальных человеческих яичниках, при этом рецептор TRK-B локализован в половых клетках, а рецептор к NGF p75 локализован в строме [173]. BDNF, NT-4/5 и NT-3 обнаруживаются в фолликулярной жидкости, аспирированной у женщин, которым проводили контролируемую гиперстимуляцию яичников.

Помимо нейротрофинов и их рецепторов, в гранулезных клетках человека экспрессируются вещества тахикининовой системы, включая субстанцию P, хемокинин-1, укороченный рецептор NTK1R-Tr и NTK2R [174].

Стволовые клетки яичника

- В яичниках взрослой женщины находятся в очень небольшом количестве плюрипотентные стволовые клетки, которые могут после манипуляций *in vitro* превратиться в нормальные ооциты и быть с успехом трансплантированы в ткань яичника.
- В физиологических условиях эти редкие стволовые клетки, как представляется, не вносят значительного вклада в формирование пула фолликулов.
- Человеческие стволовые клетки различных типов можно *in vitro* трансформировать в клетки, близко напоминающие первичные половые клетки.

Эмбриональные стволовые клетки являются плюрипотентными, и было показано, что *in vitro* они дают начало структурам, подобным ооциту, что показало возможность наличия в яичниках взрослой женщины стволовых клеток, способных порождать половые клетки [67, 68]. Хотя это предположение может быть спорным, редкие оогониальные стволовые клетки были описаны в мышиных и человеческих яичниках; эти клетки были изолированы с помощью иммунной метки антителом, присоединенным к N-концу DDX4, который экспрессируется на клеточной поверхности, а также с помощью отбора флуоресцентно активированных клеток [175]. Специфичность антител DDX4, использованных в этих исследованиях, была оспорена, и теперь предстоит выяснить, с каким именно антигеном связывалось антитело [176, 177]. Клетки, выделенные этим сомнительным методом, делятся в культуре и образуют похожие на ооциты структуры, идентифицированные по их морфологии и экспрессии ооцит-специфических маркеров, включая DDX4 и LHX8. Эти сходные с ооцитами клетки из мышиных яичников развиваются *in vitro* и *in vivo* в ооциты, способные к оплодотворению и эмбриональному развитию, в результате которого рождаются живые мыши. Оогониальные стволовые клетки, выделенные из коры человеческих яичников, проявляют такие же свойства. Оогониальные стволовые клетки, трансфицированные с зеленым флуоресцирующим белком GFP, меченным маркером линии клеток, пересаживали в яичники взрослых мышей. Из этих клеток в течение 5–6 месяцев формируются экспрессирующие GFP ооциты. Некоторые меченные GFP клетки были успешно оплодотворены и после этого в некоторых случаях развивались до стадии бластоциста. Оогониальные стволовые клетки из коркового слоя яичников взрослой женщины, меченные GFP, инъецировали в полоски коркового слоя яичника, а затем эти полоски пересаживали иммунодефицитным мышам или реагрегировали мышиные яичники с диссоциированными клетками из корковых полосок. На 7–14-й день после трансплантации в трансплантатах обнаруживались напоминающие ооциты клетки с мейотическими маркерами, окруженные соматическими клетками. Несмотря на то что характеристика этих ооцит-подобных клеток была неполной, эти исследования все же являются свидетельством того, что популяция редких плюрипотентных стволовых клеток присутствует в яичнике. Однако представляется, что эти клетки не поддерживают генерацию числа фолликулов, достаточного для того, чтобы предотвратить естественное старение яичников. Пока неизвестно, вносят ли эти стволовые клетки количественно значимый вклад в общее число яичниковых фолликулов в норме или у женщин, страдающих дисфункцией яичников или обладающих различными по объему пулами (первичная яичниковая недостаточность или синдром поликистозных яичников).

В стволовых клетках различных типов можно индуцировать превращение в предшественников половых клеток. Например, человеческие эмбриональные стволовые клетки и индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, если обеспечить их соответствующими факторами транскрипции и/или факторами роста, могут дать начало первичным половым клеткам в культуре [178]. Эти клетки в настоящее время используют для проведения фундаментальных исследований механизмов специализации и развития человеческих половых клеток; ученые сохраняют оптимизм и надеются в будущем использовать полученные знания в клинической практике.

Жизненный цикл фолликула

- Локальное взаимодействие между частями и компонентами фолликула модулирует действие гонадотропинов и эндокринную активность гранулезных и текальных клеток, которая в свою очередь влияет на гипофизарную секрецию ФСГ и ЛГ, а следовательно, на отбор доминантного фолликула.
- Сигнальные пути фосфоинозитид-3-киназы, mTOR и Hippo являются важнейшими регуляторами инициации роста фолликула.
- Фолликулярные соматические клетки (гранулезные и текальные клетки) согласованно взаимодействуют в продукции эстрогенов, и это взаимодействие продолжается в лютеиновой фазе.
- Овуляция, запущенная всплеском секреции ЛГ, требует согласованных действий продуктов гранулезных клеток, которые регулируют расширение яйценосного бугорка, продукцию простагландинов и прогестеронзависимую экспрессию ключевых ферментов, обеспечивающих разрыв фолликула.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

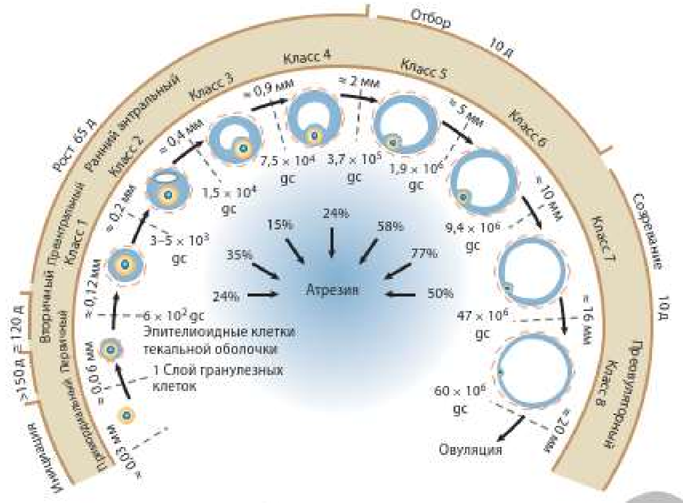


РИС. 8.13. Стадии развития фолликулов в яичнике взрослой женщины и степень атрезии в восьми классах роста фолликулов. Классы определяются числом гранулезных клеток (*gc*) и соответствующим диаметром фолликула (*mm*). Д — дни (Из: Gougeon A: Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1:81–87, 1986)

- Функция желтого тела зависит от действия ЛГ и местных лютеотропных факторов, включая действие прогестерона.
- Желтое тело, возникшее в ходе цикла, не завершившегося оплодотворением, подвергается функциональному, а затем и структурному лютеолизу; первый осуществляется за счет снижения чувствительности к ЛГ и падения концентрации острого стероидогенного регуляторного белка, за которыми следует апоптоз и аутофагия клеток желтого тела.
- Лютеолиз, кроме того, как представляется, регулируется и местными факторами.

Gougeon предположил, что различные классы фолликулов, определяемые преимущественно по их размерам и числу гранулезных клеток, представляют собой последовательные стадии развития на пути к созреванию (*рис. 8.13*) [179]. Согласно этой схеме, на созревание примордиального фолликула до доминантного фолликула может потребоваться приблизительно 1 год. Большую часть этого удивительно долгого периода (около 300 дней) фолликул растет независимо от действия гонадотропинов. Рост в гонадотропиннезависимую фазу обеспечивается местными факторами, действующими по аутокринному и паракринному механизму во взаимодействии между соматическими и половыми клетками. Гонадотропины начинают влиять в последние 50 дней на процесс созревания. Это происходит за счет активации сигнальных путей, которые контролируют транскрипцию генов, посттранскрипционные механизмы, включая активность микроРНК, и посттрансляционную модификацию белков [180].

Рост фолликула

Рост фолликулов, который начинается с выхода примордиальных фолликулов из дремлющего состояния, продолжается от 5–6-го месяца внутриутробного развития и до наступления менопаузы. Несмотря на то что некоторые исследователи считали, что первый сформировавшийся фолликул осуществляет овуляцию, представляется более вероятным, что переход в фазу роста — случайное событие, независимое от последовательности, в которой фолликулы формировались в процессе развития.

Инициация фолликулярного роста характеризуется морфологическими изменениями, включая изменения формы гранулезных клеток от уплощенной до кубовидной, пролиферацию гранулезных клеток, увеличение размеров ооцита и образование ZP (*рис. 8.14*). Трансформация уплощенных гранулезных клеток в кубовидные гранулезные клетки имеет функциональные корреляты, в том числе экспрессию некоторых мРНК (например, мРНК фоллистатина). Пролиферации гранулезных клеток и переходу от уплощенной их формы к кубовидной предшествует увеличение диаметров ооцитов. У людей первое существенное увеличение диаметра ооцита происходит, когда на поперечном сечении наибольшего фолликула находится 15 гранулезных клеток. Рост ооцита сопровождается образованием блестящей оболочки zona pellucid (ZP). Первым признаком ее возникновения считают появление островка шифф-положительного материала. Последующий рост ооцита тесно коррелирует с увеличением диаметра фолликула, и так продолжается до формирования вторичного фолликула, когда ооцит достигает размера в среднем 80 мкм. Эта стадия соответствует диаметру фолликула 110–120 мкм, а пул гранулезных клеток состоит приблизительно из 600 клеток. Диаметр зародышевого пузырька при таком размере фолликула достигает в среднем максимального размера 26–27 мкм.

Ранняя theca interna возникает в конце стадии первичного фолликула. Наружная текальная оболочка формируется, когда фолликул вырастает и сдавливает окружающую строму (см. рис. 8.5). Миграция предшественников текальных клеток к наружной поверхности фолликула запускается сигналами, секретируемыми гранулезными клетками, включая Kit-лиганд и ИФР-1

World peace!

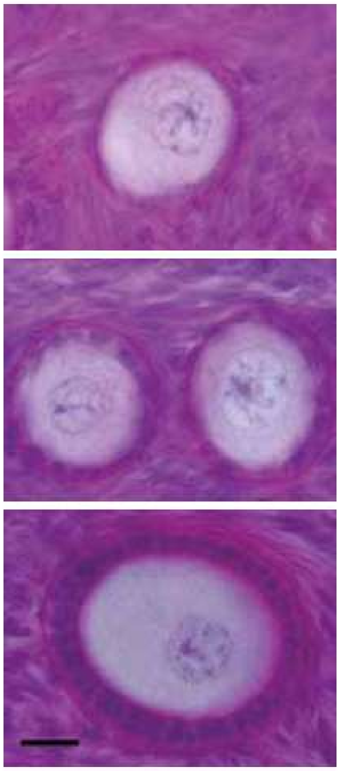


РИС. 8.14. Изменения структуры примордиального фолликула человека после инициации роста. Изменение морфологии гранулезных клеток — переход от уплощенной формы к кубовидной — является самым ранним морфологическим признаком этого процесса (Из: Westergaard CG, Byskov AG, Andersen CY: Morphometric characteristics of the primordial to primary follicle transition in the human ovary in relation to age. *Hum Reprod* 22(8):2225–2231, 2007)

[181]. К сигналам, секретируемым ооцитом, относят ФРФ-2, фактор роста тромбоцитов (PDGF), GDF-9 и BMP-15, которые тоже стимулируют миграцию и пролиферацию текальных клеток (см. рис. 8.7).

Пока формируется вторичный фолликул, гранулезные клетки начинают экспрессировать рецепторы к ФСГ, эстрогенам и андрогенам, а также начинают образовывать между собой щелевые контакты. Образование текального слоя сочетается с развитием сосудов, снабжающих фолликулы кровью через артериолы, которые заканчиваются гроздевидной сетью капилляров, прилегающих к базальной мембране. Одновременно текальные клетки приобретают ЛГ-рецепторы и способность синтезировать стероидные гормоны. Вторичные фолликулы образуют пул преантральных фолликулов, из которых происходит рекрутирование фолликулов под воздействием ФСГ.

Рост ооцита

Значительную часть фазы роста вторичного фолликула составляет дифференцировка и рост фолликула. Растущий фолликул является метаболически активной клеткой, синтезирующей мРНК и белки, которые поддерживают рост и развитие в течение ранних стадий периода, предшествующего имплантации. Рост ооцита поддерживается двусторонним транспортом питательных веществ, ростовых факторов и других молекул через щелевые контакты, которые непосредственно сообщают пересекающие блестящую оболочку отростки окружающих гранулезных клеток с ооцитом [183].

Морфологические изменения в ооците, происходящие в фазе роста, включают и перестройку блестящей оболочки, для чего ооцит активно продуцирует, собирает и секретирует белки, составляющие компоненты zonae pellucidae. Возрастает количество некоторых цитоплазматических органелл, в частности митохондрий, число которых в полностью созревшем ооците достигает 400 000 [184]. Напротив, центриоли, присутствовавшие в оогониях, в зрелом ооците исчезают во время фазы роста [185]. Изменяется и внутриклеточное распределение органелл: митохондрии, эндоплазматический ретикулум и комплекс Гольджи образуют кластер, непосредственно окружающий зародышевый пузырек [186].

В ходе фазы роста ооцит приобретает «мейотическую компетентность». Молекулярные механизмы приобретения этой компетентности полностью не ясны. Однако это происходит только после того, как ооцит вырастает до определенного критического размера. Обладающий мейотической компетентностью ооцит отличается некоторыми особенностями, например высоким содержанием белка клеточного цикла CDK1, циклина B и CDC25 [187, 188]. Вероятно, достижение некоего порогового уровня внутриклеточного содержания этих белков является необходимым условием возобновления клеточного цикла. Важно, что правильное мейотическое разделение хромосом зависит от успешного фолликулогенеза и роста фолликула, от процессов, требующих большого расхода энергии. Эти потребности удовлетворяются за счет транспорта АТФ и энергетических субстратов из гранулезных клеток через щелевые контакты, а также за счет окислительного фосфорилирования пировиноградной кислоты в самом ооците. Мышиные ооциты, лишенные PDH1A, ферментативной субъединицы пируватдегидрогеназы, характеризуются снижением уровня содержания АТФ и никотинамиддинуклеотидфосфата (НАДФ), так как они неспособны осуществлять окислительное фосфорилирование пирувата. Эти ооциты растут и овулируют, но мейотического созревания у них не происходит [189]. Подобные процессы могут происходить в яичниках женщин в возрасте после 40 лет, что приводит к нерасхождению хромосом и возможной анеуплоидии у эмбриона [190, 191].

Хотя оно и не завершается до поздней фазы периода, предшествующего имплантации, установление геномных импринтов начинается одновременно с ростом ооцита благодаря (по крайней мере отчасти) активности ДНК-метилтрансфераз [192–195]. Метилирование гистонных белков также способствует установлению материнских импринтов, что было показано на мышах, лишенных фермента KDM1B, гистон-3-лизин-4-деметилазы [196]. Невозможность осуществления импринтинга как в ооцитах, так и в мужских половых клетках приводит к аберрантной экспрессии генов из материнских или отцовских аллелей. Эти изменения экспрессии генов связаны с развитием некоторых наследственных болезней человека, в том числе синдромов Беквита–Видемана, Прадера–Вилли и Энгелмана

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

[196, 197]. Глобальная потеря материнского импринтинга в ооците приводит к возникновению полной формы пузырного заноса [198].

Помимо развития мейотической компетентности, ооциты в фазе роста начинают приобретать способность поддерживать преимплантационное развитие эмбриона и развитие его вплоть до родов; эту способность поддерживать развитие называют *компетентностью развития*. Функциональные аспекты этой компетентности не вполне ясны, но включают в себя способность цитоплазмы ооцита ремоделировать ДНК сперматозоидов и повышенную способность поддерживать осцилляции кальциевых токов [199, 200]. Возникновение пула материнских мРНК, которые являются весьма устойчивыми, хотя их трансляционная активность подавляется до созревания или оплодотворения, является важной составной частью приобретения компетентности к развитию.

По завершению роста ооцита транскрипция активно подавляется, а трансляция белка существенно замедляется. Подавление транскрипции требует открытого сообщения через щелевые контакты с гранулезными клетками бугорка и сопровождается масштабными изменениями структуры хроматина, которые необходимы для достижения растущим ооцитом мейотической компетентности и компетентности в развитии [201, 202]. Поддержание этих изменений хроматина требует активности гистоновых деацетилаз [203]. После приостановки транскрипции преовуляторные ооциты используют материнские белки и запас мРНК для возобновления мейоза и осуществления первых делений дробления после оплодотворения.

Факторы и сигнальные пути инициации роста фолликула

Считается, что яичниковые факторы играют ключевую роль в регуляции ранних фаз роста фолликула в качестве активаторов или ингибиторов. К активаторам роста и развития фолликулов относят LIF, основной ФРФ и Kit-лиганд. Kit-лиганд, который продуцируется гранулезными клетками и действует на Kit, рецептор, экспрессируемый на гранулезных и текальных клетках, требуется для инициации роста как фолликулов, так и ооцита. Антитело к Kit, блокирующее взаимодействие с Kit-лигандом, нарушает течение развития фолликула на примордиальной стадии, если его инъецируют новорожденным мышам. Наоборот, рекомбинантный Kit-лиганд в его растворимой и связанной с мембранами изоформах, ускоряет превращение примордиального фолликула в первичный в яичниках новорожденных крыс. Антимюллеров гормон, активин А и хемокин SDF-1/CXCL12, действующий на свой рецептор, подавляют рост фолликулов.

Образующиеся в ооцитах белки GDF-9 и BMP-15 играют важную роль в пролиферации гранулезных клеток, и их активность отличается видовой специфичностью, что было подтверждено фенотипами яичников у мышей с экспериментальной делецией *Gdf9* и у овец с гомозиготными мутациями в генах *Gdf9* и *Bmp15*. При дефиците GDF-9 гранулезные клетки перестают пролиферировать после приблизительно двух делений. Ооцит, однако, продолжает расти и достигает больших размеров, прежде чем дегенерирует в окружении одного слоя гранулезных клеток [94].

Два каскада передачи сигналов играют критически важную роль в активации примордиальных фолликулов: путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3-киназы)/Akt и путь mTOR. При нарушении активности этих путей у мышей происходит подавление активации роста фолликулов, что в конечном итоге приводит к истощению пула примордиальных фолликулов.

PI3-киназа катализирует образование фосфолипида 3,4,5-фосфоинозитидфосфата (PIP3), который в свою очередь активирует протеинкиназу PDK1, а она фосфорилирует киназу Akt, которая фосфорилирует фактор транскрипции forkhead O3 (FOXO3). Kit-лиганд, продуцируемый гранулезными клетками, действует на Kit, экспрессируемый на ооците, и запускает этот каскад, что в конце концов приводит к фосфорилированию и инактивации (за исключением ядра) FOXO3, в результате чего происходит ингибирование активности генов, необходимых для инициации роста фолликулов. У мышей с полной делецией гена *Foxo3* не происходит ограничения активации примордиальных фолликулов, что приводит к глобальной активации примордиальных фолликулов сразу после рождения и к преждевременному истощению их пула и к стерильности [204, 205]. Регуляторные компоненты, участвующие в фосфорилировании FOXO3, включают PDK1 и PTEN. Ооцит-специфическая делеция *Pdk1* вызывает стерильность, вторичную по отношению к истощению пула примордиальных фолликулов. PTEN является фосфатазой PIP3 и, таким образом, отрицательным регулятором активности фосфатидилинозитол-3-киназы. Делеция гена *PTEN* в клетках ооцитов, которая снимает ограничения с активации Akt и PDK1, также приводит к активации роста примордиальных фолликулов и раннему истощению их пула.

Одним из представителей семейства фосфоинозитид-3-киназ является mTOR. Комплекс mTOR-1 (mTORC1) является одним из двух комплексов mTOR, выполняющим свою особую функцию, регулирует транскрипцию, трансляцию и метаболизм нижележащих мишеней [94]. Этот фактор отрицательно регулируется комплексом, состоящим из двух неродственных белков, комплексом туберозного склероза TSC1/TSC2, который работает за счет малой ГТФ-гидролазы, RHEB, которая активирует mTORC1, который в свою очередь активирует трансляцию за счет фосфорилирования рибосомальной S6-киназы и 4E-связывающего белка 1. При делеции или инактивации генов *Tsc1* и *Tsc2* в ооцитах мышей пул примордиальных фолликулов возникает, но преждевременная активация фолликулов истощает его и приводит к бесплодию. Активацию фолликулов у мышей, лишенных TSC1, можно подавить введением ингибитора mTOR рапамицина. Серин-треониновая киназа LKB1 требуется для ограничения активации примордиальных фолликулов за счет подавления сигнального пути mTOR [206]. Хотя эти наблюдения представляют убедительные свидетельства в пользу важности сигнального пути mTOR в контроле

World peace!

роста фолликулов, пока не выяснены факторы, запускающие этот сигнальный каскад.

Помимо PI3-киназы и путей mTOR известны еще несколько факторов транскрипции, играющих важную роль в превращении примордиальных фолликулов в первичные; эти факторы были обнаружены в ходе геномных исследований на мышах; к ним относятся NOBOX, SOHLH1 и SOHLH2. У мышей с мутациями в генах *Nobox, Sohlh1* и *Sohlh2* выявляют дефект превращения примордиальных фолликулов в первичные фолликулы; эти мыши бесплодны [94]. Точно так же регулятор клеточного цикла CDKN1B функционирует в ядре первичных ооцитов и ограничивает преждевременную активацию фолликула [207].

Сигнальный путь Hippo играет ключевую роль в определении размеров органов и в поддержании гомеостаза в тканях. В своем активном состоянии он подавляет рост. Сигнальный путь представлен каскадом протеинкиназ, включая MST1 и MST2, которые фосфорилируют адаптерный белок SAV, а этот последний в свою очередь образует комплекс, который фосфорилирует LATS1 и LATS2. Данный комплекс ассоциируется с адаптерными белками MOB1A/B и фосфорилирует коактиваторы транскрипции YAP1 и TAZ. Фосфорилированные YAP1/TAZ остаются в цитоплазме. Инактивация сигнального пути Hippo приводит к недостаточному фосфорилированию YAP1 и TAZ, за чем следует их транслокация в ядро, где совместно со связывающими партнерами, такими как TEAD1–4, они изменяют транскрипцию, что приводит к пролиферации или выживанию. Этот путь, возможно, играет роль в развитии фолликулов совместно с путями Akt и mTOR.

Транскрипты и белки сигнального пути Hippo присутствуют и в яичниках, и активность их снижается, когда фолликул постепенно переходит от стадии примордиального к стадии антрального. Фрагментация яичника приводит к инактивации сигнальных путей Hippo с последующим ростом фолликула к антральной стадии в присутствии активированного фактора Akt. Важность генов, кодирующих элементы пути Hippo, для функции яичников подтверждается в экспериментах на мышах с генетическими делециями; у этих мышей выявляют нарушения фертильности и нормальной морфологии яичников, включая образование яичниковых кист. Интересно, что при изучении целостного генома выяснилось, что локус, который кодирует YAP1, является самым подходящим кандидатом на ген синдрома поликистозных яичников. Для лечения ранней яичниковой недостаточности были предложены фармакологические препараты, воздействующие на Akt, mTOR и Hippo, включая ингибиторы PTEN, стимуляторы PI3K или активаторы mTOR. В экспериментах с проверкой правильности принципа на мышиных и человеческих яичниках были получены опубликованные данные. Кроме того, были опубликованы данные об успешных рождениях живых младенцев страдавшими ранней яичниковой недостаточностью женщинами, родившими в результате экстракорпорального оплодотворения. Яичниковая ткань этих женщин была *in vitro* обработана средствами, влияющими на упомянутые сигнальные пути. Эта технология была названа активацией *in vitro* [208, 211].

Данные о том, что ФСГ не требуется для инициации роста фолликулов, были получены на основании того, что этот процесс происходит у гипофизэктомированных животных. У людей и мышей с инактивирующими мутациями генов, кодирующих β-субъединицу ФСГ или рецептор к ФСГ, развитие фолликулов может продолжаться до стадии вторичного фолликула или до ранней антральной стадии, но происходит это развитие медленнее и с заметно меньшей частотой, чем при нормальной активности ФСГ. Однако важность гипофизарных факторов (необязательно ФСГ) для роста и выживания фолликулов у плодов приматов была продемонстрирована в опытах, в ходе которых выполняли гипофизэктомию у плодов макак-резусов. Эта операция приводила к истощению пула ооцитов. Более того, исследования, проведенные на яичниках грызунов, позволяют предположить, что преантральные фолликулы чувствительны к воздействию гонадотропинов. Когда человеческие яичники пересаживали иммунодефицитным мышам с гипогонадизмом, выяснилось, что для роста фолликула дальше стадии с двумя слоями гранулезных клеток требуется ФСГ [217]. Таким образом, рост фолликулов до антральной стадии хотя и возможен без участия гонадотропинов, все же облегчается в присутствии ФСГ.

Образование антральных фолликулов

Практически нет сомнений в том, что переход от стадии вторичного фолликула к ранней антральной стадии происходит под стимулирующим влиянием ФСГ. Антральные фолликулы редко обнаруживаются у животных или людей с дефицитом ФСГ (если этот гормон не вводят извне) или при отсутствии рецепторов к ФСГ. Антрум и его жидкость облегчают процесс высвобождения яйценосного бугорка во время овуляции и служат средством обмена питательных веществ и продуктов метаболизма в этом бессосудистом компартменте [213]. Антрум служит также уникальной средой, в которой завершает свой рост и развитие комплекс яйценосного бугорка.

Развитие антрума требует притока воды, который осуществляется прежде всего за счет трансцеллюлярного процесса. Поступление воды обеспечивается водными каналами, образованными из аквапоринов 7, 8 и 9 [214]. Так как перенос воды через аквапориновые каналы требует наличия осмотического градиента, полагают, что гранулезные клетки активно переносят ионы для создания такого градиента. Альтернативно гидролиз гликозаминогликанов в антруме может повысить осмолярность фолликулярной жидкости и поддержать, таким образом, приток воды.

Между 5-м и 6-м днем до овуляции фолликул претерпевает быстрое увеличение в результате пролиферации гранулезных клеток и накопления антральной жидкости и перемещается к поверхности яичника. Ускоренное увеличение размеров фолликула, которому предстоит овуляция, может причинять боль в тазовой области, характерную для середины цикла (mittelschmerz). Экспрессия гена клеточного цикла, приводящая к синтезу циклина D_2, очень важна для этого увеличения, потому

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

что у мышей с делецией гена циклина D_2 наблюдают нарушение пролиферации гранулезных клеток, значит, и нарушение овуляции. По завершению этой фазы роста фолликул, который теперь называют граафовым пузырьком, готов к овуляции.

Рекрутирование, отбор и доминирование фолликулов

Термин «*рекрутирование*» использовали для описания процесса, посредством которого фолликул выходит из состояния покоя и начинает расти. Однако некоторые авторы используют этот термин для описания вовлечения когорты антральных фолликулов в дальнейший рост. Было предложено называть первый процесс *начальным рекрутированием*, а второй — *цикловым рекрутированием* [215]. Цикловое рекрутирование, хотя оно и является облигатным процессом, не гарантирует овуляции, потому что растущие фолликулы подвержены атрезии и могут выпасть, таким образом, из пула растущих и развивающихся фолликулов. *Отбором* называют процесс, в ходе которого когорта созревающих фолликулов сокращается до численности, соответствующей квоте, характерной для данного биологического вида. В этом процессе сочетаются отрицательный отбор, при котором отбраковываются в первую очередь подчиненные фолликулы, с положительным отбором, благоприятствующим фолликулам, которым предстоит стать доминантными.

По традиции принято считать, что в течение менструального цикла развивается единственная когорта (волна) фолликулов, но ультразвуковые исследования показали, что такие волны являются множественными. Ультразвуковой мониторинг здоровых женщин и ранние данные гистологических исследований подтверждают эту «волновую теорию», согласно которой в период между двумя овуляциями в яичниках рекрутируются две или более волны рекрутирования с образованием от 4 до 14 фолликулов диаметром 4–5 или больше миллиметров, а доминантным фолликулом, предназначенным для овуляции, становится один из фолликулов последней волны [216].

В ранней фолликулярной фазе фолликулы, вошедшие в рекрутированную когорту, мало отличаются своими общими морфологическими свойствами от остальных фолликулов. Ведущий фолликул, однако, можно все же отличить по размерам и по высокой частоте митозов в гранулезных клетках. Только у ведущего фолликула обнаруживаются значимые уровни ФСГ в фолликулярной жидкости. Ведущий фолликул также характеризуется достаточно высоким уровнем эстрадиола, и это основной отличительный признак «избранного» фолликула. Отбор не гарантирует осуществления овуляции, но, учитывая временную близость этих события, овуляция чаще всего все-таки происходит.

ФСГ необходим для перехода из вторичной преантральной стадии в антральную стадию. ФСГ является также важным фактором выживания для антральных фолликулов; при отсутствии ФСГ происходит запрограммированная клеточная смерть, а это случается в отсутствие местных факторов, которые сенсибилизируют фолликул к ФСГ или усиливают его эффекты [217, 218]. Созревание фолликулов, инициируемое в начале нового менструального цикла, стимулируется повышением уровня ФСГ, каковое происходит в поздней лютеальной фазе на фоне падения секреции прогестерона, эстрадиола и ингибина А. Преантральным фолликулам, очевидно, требуется некий пороговый уровень концентрации ФСГ для поддержания роста, и этот порог достигается в поздней лютеиновой фазе. Примечательно, что этот порог достигается и превышается при увеличении секреции ФСГ на 10–30%, а это указывает на то, что гранулезные клетки располагают высокочувствительной, хотя и загадочной системой детектирования, способной улавливать и интерпретировать величину уровня циркулирующего ФСГ. ФСГ может индуцировать рост фолликула до достижения им размера не меньше 17 мм в поздней преовуляторной фазе при практически полном отсутствии ЛГ. В такой ситуации нарушается продукция эстрадиола, но продукция ингибина отражает нормальный ответ гранулезных клеток на ФСГ и при таких обстоятельствах.

Деление гранулезных клеток стимулируется ФСГ с помощью непрямых механизмов. Это действие опосредуется ростовыми факторами, продуцируемыми либо соматическими клетками, либо ооцитом. Например, у грызунов эстрогены, продуцируемые в ответ на действие ФСГ, являются важными митогенами для гранулезных клеток. Важным признаком того, что данный фолликул станет доминантным, является более заметная пролиферация гранулезных клеток, чем у недоминантных фолликулов. Разница в интенсивности митозов становится особенно хорошо заметной в поздней фолликулярной фазе.

Одним из главных эффектов действия ФСГ является индукция активности ароматазы в гранулезных клетках (см. рис. 8.8). Таким образом, в гранулезных клетках, которые не подвергаются примирующему воздействию ФСГ, продуцируется мало эстрогенов или они не синтезируются вовсе, даже если клетки перегружены андрогенами — предшественниками эстрогенов. ФСГ также индуцирует цитохром-P450-редуктазы, которая переносит электроны на ароматазу, а также индуцирует экспрессию 17β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 1, «эстрогенной» 17β-гидроксистероиддегидрогеназы, которая восстанавливает эстрон до эстрадиола.

ФСГ индуцирует экспрессию ЛГ-рецепторов на гранулезных клетках преовуляторного фолликула. Матричная РНК гена рецептора к ЛГ (*LHR*) обнаруживается в антральных фолликулах (диаметром от 3 до 10 мм), и ее концентрация достигает максимума в гранулезных клетках преовуляторных фолликулов. Наоборот, уровни мРНК *FSHR* снижаются в гранулезных клетках по мере увеличения диаметра фолликула. Следовательно, на поздних стадиях созревания фолликулов ЛГ, возможно, содействует функции ФСГ по поддержанию дальнейшего созревания фолликула [219]. Эта дополнительная поддержка, вероятно, позволяет доминантному фолликулу завершить цикл созревания несмотря на падение уровня ФСГ; помимо этого, доминантный фолликул, таким образом, готовится к ответу на всплеск секреции ЛГ.

World peace!

Важность ФСГ для развития фолликулов была подтверждена обнаружением мутаций, которые инактивируют β-субъединицу ФСГ и рецептор к ФСГ у человека, а также индукцией подобных мутаций у подопытных мышей [220, 221]. У женщин, гомозиготных по мутациям в генах рецепторов к ФСГ, наблюдают признаки гипергонадотропного гипогонадизма с отсутствием или нарушенным развитием вторичных половых признаков и высоким уровнем концентрации ФСГ и ЛГ в крови. Фенотипы яичников у людей с такими мутациями и мышей с целенаправленными делециями соответствующих генов одинаковы. В отсутствие полноценных β-субъединиц ФСГ или рецепторов к ФСГ яичники малы, а развитие фолликула останавливается на преантральной стадии [221–223].

Доминантностью называют состояние фолликула, предназначенного для овуляции; ее роль заключается в регуляции размеров овуляторной квоты фолликулов. Отобранный фолликул становится доминантным через 5–7 дней после регресса желтого тела предыдущего цикла [224–225]. Это положение подтверждается наблюдениями, согласно которым уровень эстрадиола в яичниковой вене разительно повышается в период между 5-м и 7-м днем цикла, что свидетельствует о возникновении доминантного фолликула. Фолликул этот продолжает развиваться, если создаются условия, неблагоприятные для конкурирующих фолликулов обоих яичников.

Контроль временной упорядоченности этих событий, ведущих к доминированию одного фолликула, был исследован в опытах с низшими приматами и в наблюдениях за женщинами с разрушенными или удаленными доминантными фолликулами или желтыми телами. Разрушение самого крупного фолликула в период между 8-м и 12-м днями цикла в яичнике приматов задерживает наступление всплеска секреции гипофизарных гонадотропинов. Наоборот, удаление желтого тела в середине лютеиновой фазы (в период между 16-м и 19-м днями) стимулирует наступление всплеска гонадотропинов. У женщин интервал между удалением доминантного фолликула или желтого тела и следующей овуляцией составляет 14 дней. С этими данными согласуется гипотеза о том, что циклическое структурирование доминантного яичника (т.е. яичника, содержащего доминантный фолликул или желтое тело) является контролирующим хронометром менструального цикла. Таким образом, длительность менструального цикла, равная 28 дням, является результатом характеристической продолжительности жизни доминантного фолликула (фолликулярная фаза) и желтого тела (лютеиновая фаза), а не результатом деятельности гипоталамуса или гипофиза. Эти изящные эксперименты были проведены до внедрения в практику ультразвукового мониторинга роста фолликулов, поэтому пока невозможно согласовать и примирить эти наблюдения с результатами серийных ультразвуковых исследований фолликулярной динамики у нормально менструирующих женщин (т.е. с наличием фолликулярных волн).

Отбор фолликула, предназначенного для овуляции, происходит на ранних стадиях цикла [225]. Ни один другой член когорты фолликулов не обладает компетенцией, позволяющей ему служить заменой разрушенного доминантного фолликула, в результате чего не происходит всплеска гонадотропиновой секреции в середине цикла. В случае желтого тела следующий раунд роста фолликулов начинается только после устранения его тормозящего влияния — либо естественным путем (после лютеолиза), либо после его хирургического удаления. Исследования, в ходе которых в опытах на приматах животным проводили заместительную гормональную терапию после удаления желтого тела, показали, что прогестерон является ключевым соединением, отвечающим за подавление роста фолликулов в лютеиновой фазе цикла [226]. Однако ингибин А, секретируемый желтым телом, также может играть роль в подавлении секреции ФСГ и тем самым тормозить созревание фолликулов. Центральным событием в процессе созревания фолликулов является их васкуляризация. Подавление действия фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) блокирует созревание фолликула из-за уменьшения плотности кровеносных сосудов фолликула и снижения проницаемости сосудистой стенки, что может ограничить поступление в фолликул необходимых факторов роста или гормонов [227].

Эндокринные характеристики фолликулов в ходе доминирования

В фолликулах диаметром меньше 8 мм наблюдают относительно низкое отношение содержания эстрогенов к содержанию андрогенов в фолликулярной жидкости, однако начиная со средней фолликулярной фазы это отношение меняется на обратное (*рис. 8.15*). «Отобранный» фолликул способен синтезировать эстрадиол в количествах, достаточных для его выхода в кровеносное русло, в результате чего происходит асимметричное увеличение уровня эстрогенов не позднее 5–7-го дня цикла [228, 229]. В поздней фолликулярной фазе внутрифолликулярная концентрация эстрадиола прямо коррелирует с размером фолликула и достигает концентрации приблизительно 1 мкг/мл к моменту, когда концентрация эстрадиола в крови достигает своего пика [229–232]. После овуляторного всплеска секреции ЛГ внутрифолликулярная концентрация эстрадиола падает; параллельно происходит снижение концентрации андростендиона. Одновременно увеличивается концентрация прогестерона и 17α-гидроксипрогестерона, знаменуя начало лютеинизации гранулезных клеток.

Концентрация ингибина А в фолликулярной жидкости растет по мере созревания фолликула; в то же время не происходит заметных изменений содержания в ней ингибина В, активина А и свободного фоллистатина. Таким образом, пока фолликулы созревают, в их внутренней среде преобладание активина меняется на преобладание ингибина В. Нарастание уровня ингибина А коррелирует с повышением экспрессии в гранулезных клетках матричных РНК, кодирующих α- и β-субъединицы ингибина А.

Инсулиноподобные факторы роста являются представителями семейства низкомолекулярных одноцепочечных полипептидов, получивших свое наименование благодаря структурному и функциональному сходству

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

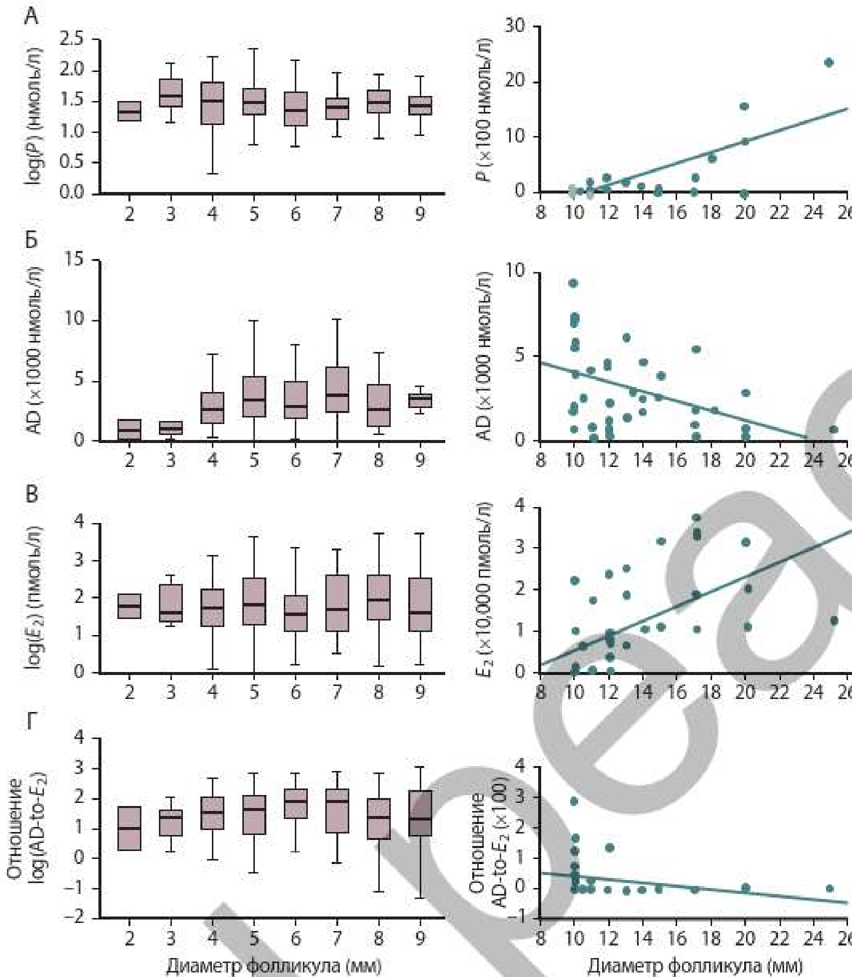


РИС. 8.15. Содержание стероидов в фолликулярной жидкости и диаметр фолликулов. AD — андростендион; E_2 — эстрадиол; P — прогестерон (Из: Van Dessel HJ, Schipper I, Pache TD, van Geldorp H, de Jong FH, Fauser BC: Normal human follicle development: an evaluation of correlations with oestradiol, androstendione, and progesterone levels in individual follicles. *Clin Endocrinol* 44:191–198, 1996, с разрешения)

с инсулином (*рис. 8.16*). В фолликулярной жидкости присутствуют как ИФР-1, так и ИФР-2 [233, 234]. ИФР-1 поступает в фолликулярную жидкость преимущественно из плазмы крови, в то время как ИФР-2 синтезируется в текальных клетках и клетках перифолликулярных сосудов всех фолликулов, а также гранулезными и текальными клетками мелких антральных фолликулов и обширно экспрессируется преовуляторными гранулезными клетками. У мышей с мутациями генов, отвечающих за синтез ИФР-1, созревание фолликулов останавливается; кроме того, у этих животных наблюдают бесплодие и ослабление пролиферации как в базальном состоянии, так и в ответ на стимуляцию эстрогенами [235]. У женщин, страдающих карликовостью Ларона (болезнью, характеризующейся дефицитом ИФР-1), индукция овуляции человеческими менопаузальными гонадотропинами после введения аналога ГРГ приводила к развитию зрелых фолликулов и ооцитов, способных к оплодотворению. Эти данные позволяют утверждать, что сам по себе ИФР-1 не является необходимым для нормального развития фолликулов. Однако в этой ситуации необходимо присутствие ИФР-2. Внутривенная инфузия ИФР-1, приводящая к двукратному

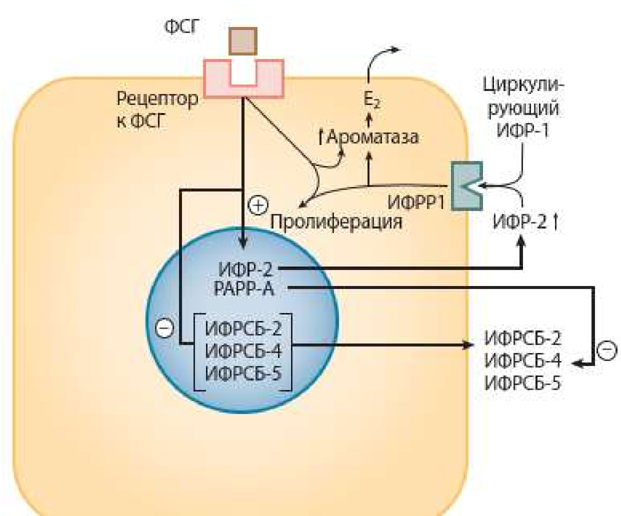


РИС. 8.16. Внутрифолликулярная роль инсулиноподобных факторов роста — ИФР в регуляции функций гранулезных клеток. E_2 — эстрадиол; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; FSHR — ФСГ-рецептор; ИФРР1 — рецептор к ИФР типа 1; PAPP-A — ассоциированный с беременностью протеин плазмы А

World peace!

повышению его концентрации в крови в сравнении с нормой, не оказывает влияния на функцию яичников у макак-резусов [236]. Таким образом, продуцируемых местно инсулиноподобных факторов роста оказывается достаточно для поддержания нормальной работы яичников, при этом повышенная концентрация ИФР не нарушает их функции.

Исследования, проведенные с помощью гибридизации *in situ*, показали, что рецепторы к ИФР-1, которые активируются и ИФР-1, и ИФР-2, присутствуют в гранулезных клетках доминантных фолликулов. ИФР-1 и ИФР-2 стимулируют синтез ДНК, пролиферацию гранулезных клеток и стероидогенез в культурах гранулезных и лютеинизированных гранулезных клеток человека. Однако эти исследования проводили в ограниченной культуральной среде, где добавление общих трофических факторов могло усилить некоторые клеточные функции.

Действие ИФР модулируется местно вырабатываемыми связывающими белками. Из семи белков, связывающих ИФР (ИФРСБ), описанных к настоящему времени, по меньшей мере пять экспрессируются в человеческих яичниках. ИФРСБ связывают ИФР, нейтрализуют их активность и могут также оказывать непосредственное воздействие на клетки яичника. Белки, связывающие ИФР типов 1, 2, 3, 4 и 5, были идентифицированы либо непосредственно в фолликулярной жидкости, либо при анализе матричных РНК гранулезных клеток. Особый интерес представляет связывающий белок 4, так как он является мощным антагонистом ФСГ-стимулированной продукции эстрадиола в человеческих гранулезных клетках. ИФР-связывающий белок 4 присутствует также в атрезированных фолликулах, что позволяет предполагать его участие в атрезии фолликулов.

Секреция ИФР-связывающих белков подавляется гонадотропинами и инсулиноподобными факторами роста, что приводит к повышению биологической доступности ИФР и активности гонадотропинов. Другим механизмом контроля активности ИФР является протеолитическое расщепление ИФРСБ. Экспрессию протеазы ИФРСБ-4 выявляют только в здоровых фолликулах и желтых телах [237]. Металлопротеиназная активность ассоциированного с беременностью белка плазмы PAPP-A, крупного димерного гликопротеина, способствует расщеплению ИФРСБ-4 на неактивные фрагменты. Гранулезные клетки мелких фолликулов секретируют PAPP-A в весьма небольших количествах, в то время как гранулезные клетки доминантных фолликулов продуцируют большие количества этого белка. Значение этого протеолитического механизма подчеркивается тем фактом, что у мышей с делецией гена PAPP-A снижается число овулирующих фолликулов на фоне обычной процедуры стимуляции овуляции, что сочетается с низким уровнем эстрадиола в сыворотке, снижением в ней концентрации прогестерона и уменьшением экспрессии генов ферментов яичникового стероидогенеза.

Знания о важной роли эстрогенов в функции яичников у женщин были получены на основании обследования больных с нарушениями синтеза эстрогенов. Ограниченные исследования были проведены с участием женщин с дефицитом 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы (CYP17A1), при котором нарушается способность текальных клеток продуцировать андрогены и тем самым поддерживать синтез эстрадиола в гранулезных клетках. Стимуляция роста фолликулов до преовуляторной стадии в среде с низким содержанием эстрогенов возможна у этих пациенток за счет введения экзогенных гонадотропинов после десенсибилизации гипофиза. То же самое верно и в отношении женщин, страдающих гипогонадотропным гипогонадизмом, при введении им экзогенного ФСГ. Фолликулы в этой ситуации растут, но при отсутствии экзогенного ЛГ синтез эстрадиола остается очень низким. Более того, часто наблюдают развитие фолликулярных кист с низким уровнем эстрадиола у женщин с дефицитом стероидогенного острого регуляторного белка (STARD1), 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы и ароматазы [239]. Таким образом, высокий уровень эстрадиола, сочетающийся с нормальным созреванием фолликула, не является необходимым для роста фолликула до размера, эквивалентного размеру преовуляторной стадии.

Являются ли полученные из бедных эстрогенами фолликулов ооциты функционально полноценными настолько, чтобы успешно развиться в нормальный эмбрион после оплодотворения, не вполне ясно из-за недостаточного объема данных исследования женщин с нарушениями биосинтеза эстрогенов в яичниках. Исследования на животных с применением ингибиторов ароматазы показали важность эстрогенов для нормальной функции яичников [189]. У макак-резусов, получавших на фоне созревания фолликулов ингибитор ароматазы в дозах, существенно снижавших концентрацию циркулирующего эстрадиола, не наблюдали нарушений роста фолликулов. Однако большая часть ооцитов, полученных из фолликулов обезьян, получавших ингибитор ароматазы, находилась в профазе I мейоза с торможением перехода к профазе II. Является ли это непосредственным результатом дефицита эстрадиола, следствием применения токсичного ингибитора ароматазы (1,4,6-андростатриен-3,17-диона) или результатом компенсаторных изменений эндокринного статуса как следствия снижения уровня эстрадиола, неизвестно. Однако клинический опыт применения таких конкурентных ингибиторов ароматазы, как летрозол, показывает, что угнетение активности ароматазы на фоне роста фолликулов не оказывает негативного воздействия на созревание ооцитов.

В человеческом яичнике экспрессируются рецепторы, которые позволяют разнообразным клеткам реагировать на эстрадиол, но физиологическая роль эстрогенов в поддержании нормального состояния фолликулов, в созревании и осуществлении функций желтого тела остается неизвестной. В яичниках экспрессируются эстрогенные рецепторы α, β-1 и β-2, причем рецепторы двух последних типов экспрессируются преимущественно в лютеинизированных гранулезных клетках, но чрезвычайно высокий уровень содержания эстрадиола в антруме преовуляторного фолликула (приблизительно 1 мкг/мл) ставит вопрос о функции классической системы эстрогенных рецепторов

World Reads!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

в условиях полного насыщения лигандом. Более того, этот феномен непонятен в свете того факта, что рост фолликулов сам по себе не требует высокого содержания эстрадиола, о чем было сказано выше.

В яичниках приматов андрогены производят целый ряд эффектов [240–242]. Введение тестостерона или 5-α-дигидротестостерона макакам-резусам стимулирует накопление первичных фолликулов, а также способствует выживанию фолликулов, что позволяет думать о фолликулотропном действии андрогенов. В этой модели андрогенные рецепторы обширно представлены в гранулезных клетках нормальных преантральных и антральных фолликулов при их меньшей экспрессии в текальных и стромальных клетках. Более того, экспрессия андрогенных рецепторов положительно коррелировала с маркером клеточной пролиферации (Ki-67) и отрицательно коррелировала с выраженностью апоптоза. Некоторые специалисты предлагали применять андрогены для лечения больных, слабо реагирующих на введение гонадотропинов. Маловероятно, однако, что благоприятный эффект такого лечения является следствием прямого воздействия дегидроэпиандростерона или его андрогенных метаболитов на яичник [243, 244]. Результаты этих наблюдений противоречат взгляду, согласно которому андрогены провоцируют атрезию фолликулов; этот взгляд возник на основании опытов с яичниками грызунов, показавших, что в некоторых условиях андрогены блокируют пролиферацию гранулезных клеток и вызывают атрезию фолликулов [245].

К доказательствам того, что андрогены оказывают губительное действие на функцию фолликулов у человека, относят наблюдения, согласно которым высокое содержание в фолликулярной жидкости 5-α-дигидротестостерона и одновременно низкое содержание эстрадиола является характерным признаком атрезии фолликула. Однако такое соотношение содержания стероидов может быть следствием, а не причиной атрезии. Однако в пользу причинной связи говорят сообщения о том, что высокая концентрация в фолликулярной жидкости восстановленных в 5-α-положении андрогенов, например 5-α-дигидротестостерона, приводит к конкурентному ингибированию ароматазной активности гранулезных клеток [246]. В этом отношении можно вспомнить, что в фолликулах пациенток с синдромом поликистозных яичников наблюдают более высокую 5-α-редуктазную активность, чем в фолликулах нормальных яичников. Таким образом, андрогены могут оказывать положительное и отрицательное влияние на рост фолликулов и их функцию через андрогенные рецепторы в зависимости от стадии роста, а также через внерецепторные механизмы.

Овуляция

По мере приближения середины цикла повышение секреции эстрогенов доминантным фолликулом приводит к всплеску секреции ЛГ и в меньшей степени ФСГ. Это запускает процесс возобновления мейоза, приводит к овуляции и лютеинизации (*рис. 8.17*) [247]. Соматические клетки яичника, лейкоциты и макрофаги, высвобождая разрушающие матрикс ферменты и цитокины, в том числе интерлейкин ИЛ-1β и фактор некроза опухоли α (ФНО-α), как полагают, играют ключевые роли в этом процессе [165, 248].

При нормальном течении менструального цикла индуцированное ФСГ появление на гранулезных клетках рецепторов к ЛГ позволяет этому гормону принять от ФСГ его функцию на финальных стадиях созревания фолликулов. Эти рецепторы также

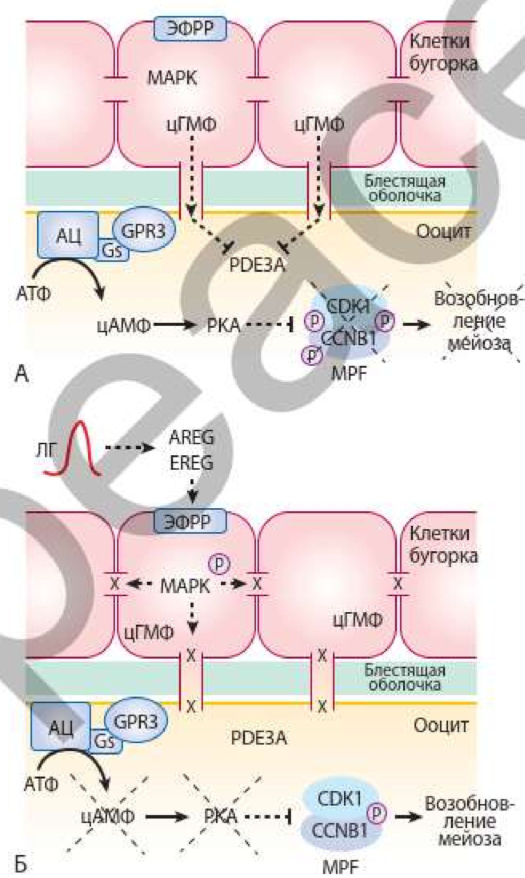


РИС. 8.17. Остановка и возобновление мейоза контролируются циклическими нуклеотидами за счет регулирующего влияния факторов, стимулирующих созревание: А. Остановка в профазе I. Конститутивно активный, сопряженный с Gαs рецептор GPR3 активирует аденилатциклазу, катализирующую синтез циклического АМФ (цАМФ). Уровень цАМФ в ооците остается высоким, потому что циклический ГМФ (цГМФ), продуцируемый в гранулезных и бугорковых клетках, транспортируется в ооцит через щелевые контакты и подавляет активность цАМФ-фосфодиэстеразы PDE3A. Циклический АМФ активирует протеинкиназу (PKA), которая косвенно препятствует дефосфорилированию и активации фактора, стимулирующего созревание (maturation-promoting factor, MPF); **Б.** Возобновление мейоза. Всплеск секреции гипофизарного ЛГ стимулирует экспрессию факторов, подобных эпидермальному фактору роста (ЭФР) — AREG и EREG, главным образом в муральных (внутристеночных) гранулезных клетках. Эти факторы осуществляют свое действие через рецепторы к эпидермальному фактору роста (ЭФРР) на бугорковых клетках и активируют митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK), в результате чего происходит закрытие нексусов, щелевых контактов. Дополнительные, но неизвестные пока сигнальные пути, опосредующие воздействие всплеска секреции ЛГ, вызывают резкое снижение продукции цГМФ в бугорковых клетках. Вместе с закрытием щелевых контактов это приводит к сильному и резкому уменьшению концентрации цГМФ в ооците, чем снимает угнетение активности цАМФ-фосфодиэстеразы. Эта фосфодиэстераза расщепляет цАМФ, снижая активность протеинкиназы, что косвенно приводит к дефосфорилированию ингибирующего сайта CDK1 и активации MPF. MPF фосфорилирует свои мишени — ламины, гистоны и другие клеточные компоненты, что приводит к возобновлению мейоза

World peace!

наделяют гранулезные клетки способностью реагировать на всплеск секреции ЛГ, что приводит к возобновлению мейоза, овуляции и последующей лютеинизации гранулезных и текальных клеток. Данные события запускаются только в случае, когда концентрация ЛГ достигает необходимого порогового уровня. Стоит отметить, что гранулезные клетки отвечают на стимуляцию ФСГ активацией аденилатциклазы, но при этом не происходит индукции генов или событий, отвечающих за овуляцию и лютеинизацию. Необходимость наличия некоторого количества ЛГ для стимуляции продукции андрогенов в текальных клетках, как и необходимость синергии с ФСГ для полноценного созревания, вместе с тем фактом, что чрезвычайно высокий уровень концентрации ЛГ приводит к преждевременной лютеинизации и, возможно, атрезии фолликулов, не достигших стадии граафова пузырька, привели к созданию гипотезы об «окне ЛГ», необходимом для полноценного созревания фолликулов. Эта концепция важна для практического клинического применения при искусственной индукции овуляции [249]. Концентрации ЛГ, способные стимулировать созревание доминантного фолликула, задерживают рост более мелких фолликулов и подавляют ароматазную активность. Эффект показал теоретическую возможность минимизации мультифолликулярного развития с использованием ЛГ или ХГ для ускорения финальных стадий созревания фолликула [250].

Порог активации для процессов овуляции и лютеинизации может формироваться в гранулезных и текальных клетках в ходе изменения интенсивности сигнала (т.е. повышения уровня цАМФ). Такой порог может также определяться по активации каскадов передачи сигналов, которые повышают содержание цАМФ в клетках. Стимуляция рецепторами ЛГ активности цАМФ и IP3 зависит от дозы ЛГ, причем для активации фосфолипазы С требуются дозы ЛГ в 10–100 раз более высокие. Эти сигнальные пути влияют на экспрессию некодирующих РНК, что играет ключевую роль в координации экспрессии генов в развитии овуляторного фолликула и ответе на овуляторный всплеск секреции ЛГ.

ЛГ инициирует последовательность событий, приводящих к овуляции, отчасти за счет промежуточного действия МАРК. Исследования, проведенные на мышах с двойной делецией генов *Mapk1* и *Mapk3*, позволили обнаружить фенотипы этих мутаций, проявляющиеся стерильностью в сочетании с нарушением расширения яйценосного бугорка, овуляции, лютеинизации и мейотического созревания [94]. Более того, продолжалась пролиферация гранулезных клеток, а экспрессия ароматазы поддерживалась на нормальном уровне, а это указывает на то, что в процессах дифференцировки в гранулезных клетках, запущенных всплеском ЛГ, принимают участие сигнальные пути МАРК.

У мышей с делецией гена, кодирующего рецептор к ЛГ, сохраняется нормальный слой текальных клеток, окружающих развивающиеся фолликулы [251]. Однако у таких животных созревание фолликула останавливается на ранней антральной стадии и не происходят овуляция и лютеинизация. Этот фенотип схож по проявлениям с симптомами у женщин с гомозиготными инактивирующими мутациями в гене рецептора к ЛГ (*LHCGR*). Клинический фенотип больных женщин включает нормальное развитие первичных и вторичных половых признаков, аменорею и повышение уровня содержания ФСГ и ЛГ в крови. В яичниках обнаруживают фолликулы на разных стадиях развития — от примордиальных до антральных, с хорошо развитой текальной оболочкой, но при этом отсутствуют преовуляторные фолликулы и желтые тела. Одна гомозиготная миссенс-мутация гена *LHCGR* (вариант N400S) проявляется синдромом пустых фолликулов [252]. Описанные к настоящему времени фенотипы поддерживают гипотезу о том, что ЛГ требуется для нормальной продукции эстрогенов в фолликулах, для овуляции и для лютеинизации, но не для образования слоя текальных клеток.

Значимая информация о роли ЛГ в функции яичников была получена в ходе изучения мутаций, активирующих активность ЛГ-рецепторов у человека [253]. У женщин с такими мутациями не наблюдают очевидных изменений репродуктивного фенотипа, в отличие от мужчин, у которых в этих ситуациях развивается преждевременное половое созревание. У женщин можно было бы ожидать гиперандрогенемию, напоминающую синдром поликистозных яичников с гиперплазией текальной оболочки. Очевидно, однако, что фолликулярные компартменты развиваются в высшей мере согласованно, так что ответ текальных элементов на активацию рецепторов к ЛГ не происходит преждевременно. Более того, уровень цАМФ или других вторых мессенджеров, необходимых для лютеинизации, вероятно, отличается от того, который возникает под действием конститутивно активных мутантных ЛГ-рецепторов, потому что преждевременной лютеинизации фолликулов в этой ситуации не происходит.

Преовуляторный всплеск секреции ЛГ предшествует разрыву фолликула в среднем на 38 ч. Непосредственно перед разрывом в гранулезных клетках и ооцитах происходит ряд критически важных изменений, включая: подавление транскрипции генов, контролирующих пролиферацию гранулезных клеток; потерю функции щелевых контактов, так как происходит разобщение электрофизиологического синцития, связывающего гранулезные клетки с ооцитом; индукцию активности генов гранулезных клеток, необходимых для овуляции, включая гены, кодирующие ЭФР-подобные факторы — амфирегулин, эпирегулин и бетацеллюлин (*рис. 8.18*). У мышей эти перечисленные факторы активируют рецепторы к эпидермальному фактору роста, в результате чего происходит индукция активности генов, кодирующих циклооксигеназу-2 (COX-2, известную также как PTGS2) в гранулезных клетках, и, следовательно, повышают синтез простагландина E_2 (PGE_2). Во взаимодействии с ЭФР-подобными факторами роста простагландин E_2 стимулирует бугорковые клетки к выработке богатой гиалуронаном матрицы, что способствует расширению яйценосного бугорка. Как уже было сказано в главе 4-й и далее будет обсуждаться ниже, мыши, дефицитные по циклооксигеназе-2 и простагландиновым рецепторам EP2 (PTGER2), страдают

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

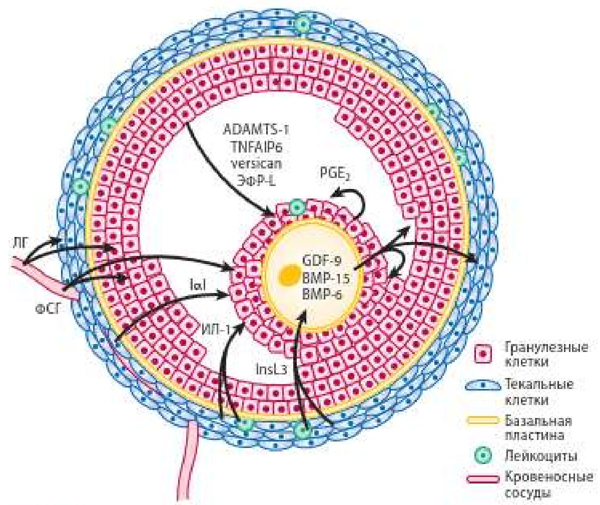


РИС. 8.18. Медиаторы овуляции. Текальные клетки или лейкоциты внутри слоя текальных клеток секретируют интерлейкин-1 (ИЛ-1), цитокин, который стимулирует экспансию клеток яйценосного бугорка, и InsL3, пептид, который запускает уменьшение концентрации циклического АМФ в ооците. Муральные гранулезные клетки секретируют вещества из семейства эпидермальных факторов роста (ЭФР), которые обеспечивают ответ клеток яйценосного бугорка на стимулы, вызывающие его экспансию. Муральные гранулезные клетки также секретируют такие белки, как версикан (versican), дизинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновыми мотивами (ADAMTS)-1, которые включаются в состав матрикса яйценосного бугорка. Ингибитор интер-α-трипсина (IαI) поступает из крови и тоже включается в матрикс. Индукция активности ферментов, синтезирующих простагландины, в том числе и простагландин E_2, в клетках бугорка, создает аутокринную петлю регуляции, стимулирующей экспансию бугорка за счет усиления экспрессии гиалуронансинтазы-2, которая приводит к перемещению гиалуронана в матрикс, а кроме того, за счет повышения активности индуцируемого фактором некроза опухоли белка 6 (ФНОAIP6), который катализирует образование ковалентных связей между гиалуронаном и ингибитором интер-α-трипсина. Пентраксин-3 также взаимодействует с ингибитором интер-α-трипсина, что стабилизирует матрикс. Поступающие из ооцита факторы, в том числе дифференцирующий фактор роста (GDF)-9, костный морфогенетический белок (BMP)-6 и BMP-15, модулируют ответ гранулезных клеток

нарушениями овуляции, связанными с аномалиями расширения яйценосного бугорка [254].

Изменения внеклеточного матрикса, обеспечивающие расширение яйценосного бугорка, важного для овуляции процесса, опосредуются генами, кодирующими гиалуронансинтазу-2 (*Has2*), необходимую для продукции гиалуронового скелета; гиалуронан-связывающий протеогликан версикан (*Cpg2*); TSG-6 (*Tnfaip6*) и пентраксин-3 (*Ptx3*) [254]. Матрикс, поддерживающий экспансию бугорка, представляет собой сеть гиалуронановых цепей, связывающую TSG-6, который переносит к гиалуронану тяжелые цепи сывороточного ингибитора интер-α-трипсина — сложной макромолекулы, состоящей из двух тяжелых цепей, ковалентно связанных с хондроитинсульфатом и бикунином, ингибитором трипсина. Пентраксин-3, образующий пентамеры белок, является еще одним компонентом, образующим гиалуронановый матрикс. Мыши, дефицитные по TSG-6 и бикунину, страдают нарушениями овуляции, обусловленными отсутствием экспансии яйценосного бугорка.

В конечном счете на поверхности выступающего из яичника фолликула образуется коническое возвышение, что знаменует готовность к разрыву. Разрыв этой стигмы сопровождается плавным (но не взрывоподобным) выдавливанием яйцеклетки и фолликулярной жидкости, что указывает на невысокое давление внутри фолликула.

У приматов овуляция происходит в яичниках поочередно вследствие местного действия прогестерона, продуцируемого желтым телом, на динамику поведения фолликула. Однако эта гипотеза противоречит полученным убедительным данным. Хотя результаты некоторых исследований подтверждают гипотезу о том, что овуляция происходит в правом и левом яичнике с равной частотой, другие результаты свидетельствуют о том, что овуляция чаще имеет место в правом яичнике [255–257].

Потребность в прогестероне

Раннее действие ЛГ в процессе овуляции, которое осуществляется в течение нескольких часов после всплеска секреции ЛГ, заключается в индукции активности прогестероновых рецепторов гранулезных клеток и синтеза прогестерона, который отчасти стимулируется ядерным фактором транскрипции NR5A2 (также известного под наименованием LRH1) [258]. Целенаправленная делеция гена *Nr5a2* у мышей приводит к потере способности фолликулов к овуляции и лютеинизации [259]. Человеческий хорионический гонадотропин усиливает экспрессию прогестероновых рецепторов в культуре гранулезных клеток; этот процесс происходит под контролем протеинкиназы A. Функциональная важность повышения активности прогестероновых рецепторов подтверждается тем фактом, что антагонисты прогестероновых рецепторов и средства, угнетающие синтез прогестерона, предупреждают овуляцию у мелких лабораторных животных и макак-резусов. Более того, введение антагониста прогестеронового рецептора улипристала в период, непосредственно предшествующий овуляции, задерживает у женщин разрыв фолликула.

Овуляция не происходит у мышей с целенаправленной делецией гена, кодирующего прогестероновый рецептор, точнее формы A этого рецептора. У мышей, у которых отсутствует работающий ген *Pparg* (еще один ген, активность которого регулируется прогестероновым рецептором), также наблюдают нарушение овуляции. И наконец, в осуществлении овуляции у мышей важную роль играет взаимодействующий с ядерным рецептором белок (nuclear receptor interacting protein, NRIP1), первоначально описанный как репрессор транскрипции. У мышей с отсутствием этого ядерного белка не наблюдают овуляцию, а в мутантных яичниках очень слабо представлены многие индуцируемые ЛГ гены. У мутантных мышей были продемонстрированы нарушения функции бугорковых клеток и экспрессии генов, контролирующих экспансию комплекса клеток яйценосного бугорка.

Данные наблюдения указывают на то, что прогестерон регулирует экспрессию генов овуляции по классическому механизму. Однако прогестероновые рецепторы типа A в целом являются репрессорами транскрипции, что допускает возможность того, что в преовуляторный период прогестерон играет важную

World peace!

роль в подавлении экспрессии некоторых генов. Был идентифицирован ряд таких генов, включая гены металлопротеиназы и катепсина L. Экспрессия PTGS2 у мышей с дефицитом прогестероновых рецепторов остается нормальной, что позволяет предполагать, что активность простагландинов регулируется независимо от активности прогестерона.

Потребность в простагландинах

Всплеск секреции ЛГ стимулирует биосинтез простагландинов в фолликулах яичников в результате индукции активности фермента PTGS2 в преовуляторных гранулезных клетках. COX-1 (PTGS1) не экспрессируется в гранулезных клетках, и уровень этого фермента в граафовом пузырьке не изменяется под влиянием овуляторных стимулов [260].

Потребность в простагландинах в процессе овуляции была выявлена в фармакологических экспериментах и опытах с таргетированным изменением активности генов у мышей (см. главу 4) [261]. Ингибиторы синтеза простагландинов, введенные в кровь или в фолликулярный антрум, подавляют овуляцию у мелких лабораторных животных и макак-резусов, что заканчивается лютеинизацией без разрыва фолликула. Данные о роли простагландинов в овуляции у женщин были получены в исследованиях, в ходе которых они получали внутрь ингибитор синтеза простагландинов рофекоксиб — селективный ингибитор PTGS2, что приводило к задержке разрыва фолликула на срок больше 48 ч после всплеска секреции ЛГ. В группе, получавшей плацебо, разрыв фолликула наблюдали не позднее чем через 36 ч после всплеска ЛГ [262, 263].

У мышей с таргетированными мутациями гена *PTGS2* наблюдали нарушения овуляции, которые можно было устранить введением экзогенного простагландина E_2, который, как полагают, является ключевым простагландином, участвующим в овуляции. Одной из аномалий, наблюдаемых у таких мышей, является неспособность яйценосного бугорка к экспансии. Мыши, дефицитные по рецепторам к простагландину E_2, также страдают постовуляторными аномалиями поведения яйценосного бугорка. Эти наблюдения говорят о важной роли простагландина E_2 в процессах овуляции и экспансии яйценосного бугорка. Индукция активности рецепторов к прогестерону нормально протекает у мышей, дефицитных по *PTGS2*, что позволяет говорить о том, что прогестерон и простагландины играют в овуляции разные роли.

Несмотря на то что PTGER2 является наиболее изученным рецептором простагландина E_2, участвующим в овуляции, благодаря опытам с генно-модифицированными мышами, фолликулярные клетки различных типов, включая ооцит, гранулезные клетки и текальные клетки, экспрессируют разные варианты PTGER (1–4 и сплайсированные варианты PTGER3), которые, вероятно, также играют роль в процессах овуляции (разрыв фолликула и стероидогенез) [264]. Клетки бугорка отвечают на простагландины через рецепторы EP2 и EP3, в то время как разрыв специфического участка фолликула осуществляется через EP1 в гранулезных клетках вблизи от верхушки фолликула.

Потребность в ЭФР-подобных факторах

Стимуляция ЛГ приводит к быстрой и преходящей последовательной экспрессии нескольких ЭФР-подобных факторов — амфирегулина, эпирегулина, бетацеллюлина и нейрегулина 1, которые синтезируются как интегральные белки мембран гранулезных клеток. Эти белки высвобождаются за счет протеолитического отщепления внеклеточного домена. После высвобождения они связываются с тирозинкиназными рецепторами эпидермального фактора роста (ERBB2 и ERBB3). Инкубация фолликулов грызунов *in vitro* с данными факторами роста приводит к повторению морфологических и биохимических событий, запускаемых ЛГ, включая необходимый процесс расширения бугорка и созревание ооцита. У мышей с мутациями генов амфирегулина (*Are*), эпирегулина (*Ereg*) наблюдают фенотип яичников, который согласуется с ролью этих белков *in vivo*, а именно: ослабление экспансии бугорка в ответ на экзогенное введение гонадотропинов. Таким образом, ЭФР-подобные факторы роста являются важными медиаторами ответа фолликулов на стимуляцию ЛГ, приводящую к овуляции [265].

Механизмы разрыва фолликула

Для объяснения процесса разрыва фолликула было предложено несколько гипотез. Гипотеза о повышении гидростатического давления внутри фолликула оказалась несостоятельной, ибо прямые измерения показали, что в преовуляторном периоде давление внутри фолликула является низким [266, 267]. Было описано повышение коллоидно-осмотического давления, происходящее отчасти за счет повышения концентрации поступающих из гранулезных клеток протеогликанов. Однако причинно-следственная связь между изменением состава антральной жидкости и расширением и разрывом фолликула пока не установлена.

Формирование стигмы и разрыв также отражают действие местно работающих ферментов на стенку фолликула. Среди кандидатов называют такие, вероятно, участвующие в овуляции ферменты, как активаторы плазминогена и матриксная металлопротеиназа (matrix metalloproteinase, MMP). В стенках яичника крыс содержание активатора плазминогена нарастает непосредственно перед овуляцией [247]. Однако исследования, проведенные на генно-модифицированных мышах с делециями гена урокиназы, тканевого активатора плазминогена, указывают на то, что плазмин не является необходимым для разрыва фолликула или в этой связи для активации других протеаз, которые, возможно, принимают участие в овуляции [268].

У мышей, дефицитных по MMP-3 (стромелизин-1), MMP-7 (матрилизин) или MMP-11 (стромелизин-3), не наблюдают нарушений репродуктивной функции, а это говорит о том, что эти ферменты не играют решающей роли в овуляции. Участие других представителей семейства металлопротеиназ (например, MT1-MMP, ADAM-17) пока не может быть надежно подтверждено в опытах с искусственной делецией соответствующих генов, потому что мутантные животные погибают либо во внутриутробном периоде, либо вскоре после рождения.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Представители семейства «дизинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновыми мотивами» (ADAMTS), как представляется, играют ключевую роль в овуляции. ADAMTS1 индуцируется в гранулезных клетках преовуляторного фолликула, но он не продуцируется у мышей, не экспрессирующих рецепторы к прогестерону. Следовательно, можно считать, что этот ген кодирует регулируемый уровнем прогестерона фактор, участвующий в овуляции [268]. Таргетированная делеция гена *Adamts1* у мышей приводит к нарушению роста фолликула, овуляции и, следовательно, к бесплодию самок, возможно, в результате аномального расширения яйценосного бугорка или нарушенного высвобождения активных факторов роста. ADAMTS4, вероятно, играет сходную роль. Ген, кодирующий катепсин L, является еще одним регулируемым прогестероном геном, продукт экспрессии которого расщепляет коллаген I и IV типа, эластин, фибронектин, составляющие материал стенки фолликула; следовательно, катепсин L может играть роль в овуляции [269].

В доминантном фолликуле макаки-резуса уровни матричных РНК, кодирующих MMP-1, MMP10, MMP19, ADAMTS4, ADAMTS9, ADAMTS15, катепсин L и активатор плазминогена типа урокиназы повышаются через 12 ч после введения стимулирующей овуляцию дозы ХГ. Более того, ингибитор металлопротеиназы GM6001, введенный в преовуляторный фолликул одновременно с введением ХГ, препятствует образованию стигмы. Эти данные указывают на то, что овуляция у приматов зависит от активности металлопротеиназ.

Созревание ооцита

На протяжении десятилетий было известно, что за поддержание остановки мейоза в ооците отвечает некий фолликулярный фактор, потому что удаление ооцита из фолликула и выращивание его в культуре приводит к немедленному возобновлению мейоза. Это подавление мейоза требует участия окружающих ооцит гранулезных клеток. Несмотря на то что полная биохимическая природа ингибитора мейоза остается загадкой, эксперименты на мышиных моделях позволили выявить многие медиаторы, отвечающие за остановку мейоза в ооците.

Как и в соматических клетках, клеточный цикл ооцита контролируется изменениями концентрации и активности белков, которые в настоящее время носят название *циклинов* или *циклинзависимых киназ* [270, 271]. Один из этих белков, стимулирующий созревание фактор (maturation-promoting factor, MPF), был выявлен по его способности индуцировать возобновление мейоза в опытах, по ходу которых его инъецировали в ооциты. Позднее было обнаружено, что MPF представляет собой гетеродимер из двух белков: циклина В и циклинзависимой киназы 1, или CDK1 [272–274]. MPF присутствует в полностью созревшем ооците, но до овуляторного всплеска секреции ЛГ его активность ограничена действием двух циклических нуклеотидов — циклического АМФ (цАМФ) и цГМФ (см. рис. 8.17).

Фолликулярный цГМФ синтезируется в бугорковых клетках под действием трансмембранной гуанилатциклазы NPR2 в ответ на воздействие ее лиганда, натрийуретического пептида С-типа, который продуцируется муральными гранулезными клетками [275, 276]. Циклический ГМФ непрерывно поступает в ооцит из бугорка через межклеточные щелевые контакты. Оказавшись в ооците, цГМФ подавляет активность цАМФ-фосфодиэстеразы 3А (PDE3A), чем предотвращает расщепление в ооците цАМФ [277, 278]. Большая часть цАМФ в ооците возникает благодаря присутствию конститутивно активного рецептора GPR3, располагающегося на плазматической мембране ооцита. GPR3 соединен со стимулирующим G-белком Gs, который активирует аденилатциклазу, что и приводит к постоянной продукции цАМФ. Ооциты мышей с целенаправленной делецией гена *Gpr3* не в состоянии синтезировать цАМФ, а следовательно, в них возобновление мейоза происходит независимо от повышения секреции ЛГ [279]. Сходные рецепторы экспрессируются в ооцитах крыс — GPR12, вероятно, играет ту же роль. Устойчивый уровень цАМФ в ооците является результатом баланса между синтезом цАМФ в плазматической мембране под действием аденилатциклазы и расщеплением цАМФ под влиянием цитоплазматической активности PDE3A [280–282].

Содержащийся в ооците цАМФ поддерживает остановку мейоза за счет стимулирующей активности цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) [282, 284]. PKA фосфорилирует по меньшей мере три различных белка — WEE1B, MYT1 и CDC25B, что приводит к подавлению активности MPF и предупреждает возобновление мейоза [285, 286]. Пока активность PDE3A блокирована циклическим ГМФ, поступающим из гранулезных клеток, циклического АМФ, синтезируемого под действием конститутивно активного связанного с Gs рецептора, оказывается достаточно для стимуляции активности PKA и, таким образом, для поддержания MPF в неактивном состоянии. Рекрутирование циклического ГМФ в ооцит из гранулезных клеток позволяет объяснить тот факт, что спонтанное возобновление мейоза происходит сразу после выхода ооцита из фолликула.

Возобновление мейоза

Всплеск секреции ЛГ в середине цикла отвечает за последовательность событий созревания антрального фолликула, которое проявляется активацией MPF и возобновлением мейоза в ооците. Морфологически первыми становятся видимыми изменения в ядре, когда зародышевый пузырек лопается в результате разрушения ядерной ламины. При соприкосновении с цитоплазмой хроматин начинает конденсироваться, и из микротрубочек, сконцентрированных в области «организующих центров микротрубочек», формируется веретено I фазы мейоза. Трубочки веретена охватывают хроматин и замыкаются в полюсах веретена. Движение веретена к корковому слою обусловлено цитоплазматическим током, направляемым актином [287]. По ходу завершения первой фазы мейоза происходит отделение первого полярного тельца, содержащего половину

World peace!

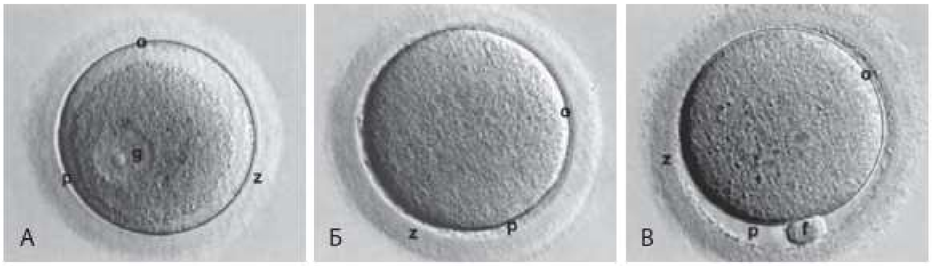


РИС. 8.19. Вид человеческих ооцитов в ходе мейотического созревания: А. Незрелая стадия с интактным зародышевым пузырьком. Хроматин находится в стадии профазы I мейоза; мейотическое созревание еще не началось; **Б.** Стадия распада зародышевого пузырька. Мейоз I возобновлен с одновременным разрушением зародышевого пузырька; хроматин проходит оставшиеся стадии мейоза I; **В.** Зрелый ооцит. Клетку покидает первое полярное тельце, оставшийся хроматин застывает в метафазе II мейоза. f — первое полярное тельце; g — зародышевый пузырек; o — оолемма (плазматическая мембрана ооцита); p — перивителлиновое пространство; z — блестящая оболочка, *zona pellucida*. Увеличение x200 (С изменениями из: Veeck LL: An Atlas of Human Gametes and Conceptuses, New York, NY, 1999, Parthenon Publishing)

набора хромосом (*рис. 8.19*). Этот мейотический клеточный цикл непосредственно предшествует переходу в метафазу II мейоза, а затем цикл останавливается на этой стадии; ооцит теперь называют *вторичным ооцитом* или *яйцеклеткой, остановившейся на стадии метафазы II мейоза* (см. рис. 8.19). Остановка мейоза в фазе метафазы II происходит перед физическим высвобождением яйцеклетки из фолликула в ходе овуляции. Завершение мейоза с выделением второго полярного тельца происходит только после оплодотворения.

Модуляции уровней цГМФ и цАМФ в фолликулярных клетках и ооците являются критически важными факторами, регулирующими мейоз. Направляемая всплеском секреции ЛГ в середине цикла стимуляция сопряженных с Gs рецепторов ЛГ на фолликулярных клетках приводит к активации Gs и синтезу цАМФ трансмембранными аденилатциклазами фолликулярных клеток. Этот цАМФ затем активирует такие факторы транскрипции, как связывающий белок 1, реагирующий на цАМФ (CREB1), и модулятор элемента, реагирующего на цАМФ (CREM), которые индуцируют или репрессируют транскрипцию специфических генов, важных для модулирования функций фолликулярных клеток во время созревания ооцита и овуляции. Индуцируемая ЛГ активация Gs приводит к дефосфорилированию гуанилатциклазы гранулезных клеток NPR2, что является следствием угнетения ее ферментативной активности [288, 289]. Происходящее вследствие этого драматическое падение содержания цГМФ в гранулезных клетках ведет к быстрому оттоку цГМФ из ооцита через щелевые контакты, что снижает его концентрации в ооците [137]. Низкого уровня цГМФ в ооците оказывается недостаточно для инактивации PDE3A; эта фосфодиэстераза становится активной и расщепляет цАМФ, что приводит к снижению активности протеинкиназы А, необходимой для ограничения активности MPF, а это устраняет блокаду мейоза в ооците.

Несколько медленнее протекает еще одно, следующее за всплеском секреции ЛГ событие — закрытие щелевых контактов между ооцитом и бугорковыми клетками [250]. Индуцируемое ЛГ закрытие щелевых контактов опосредуется отчасти синтезом и высвобождением из муральных гранулезных клеток лигандов рецептора эпидермального фактора роста амфирегулина и эпирегулина [229]. Эти лиганды вызывают повышение активности киназы рецептора ЭФР, которая необходима для закрытия щелевых контактов (нексусов). Фолликулярные клетки тоже могут секретировать другие паракринные факторы, стимулирующие созревание ооцита. Например, текальные клетки секретируют инсулиноподобный фактор роста 3, который активирует рецептор, сопряженный с ингибирующим белком G (Gi), RXFP2 (называемым также LGR8). Этот рецептор обнаруживается на плазматической мембране ооцита и снижает продукцию цАМФ в ооците [291].

Из опытов на низших животных известно, что стероидные гормоны отвечают за индукцию созревания ооцитов. Несмотря на высказывания предположений о том, что стероиды, возможно, индуцируют мейотическое созревание у млекопитающих, подавление продукции стероидов фолликулярными клетками или блокада их действия не предотвращают возобновление мейоза в ответ на всплеск ЛГ, поэтому стероиды не могут играть решающую роль в этом процессе.

Помимо запуска изменений в активности MPF ооцита, всплеск секреции ЛГ индуцирует запуск трансляции запасенной материнской мРНК, которая выводится из аппарата трансляции до того момента, когда возобновляется мейотическое созревание. Одна из таких заново транслируемых мРНК кодирует серин-треониновую киназу MOS, которая является одним из компонентов биологически активного соединения, называемого *цитостатическим фактором* и получившего такое название благодаря способности индуцировать остановку процесса деления в метафазе при инъекции в активно делящуюся клетку [292]. MOS косвенно активирует MAPK, которая отвечает, по крайней мере отчасти, за остановку клеточного цикла в метафазе мейоза II [293–295]. Мыши с делецией гена, кодирующего MOS, страдают тяжелым нарушением фертильности, потому что их ооциты не способны останавливаться в метафазе мейоза II [296]. Вместо этого ооцит продолжает делиться, не будучи оплодотворенным (подвергаясь партеногенетической активации); в результате у таких мышей образуются тератомы. При достаточной продукции MOS яйцеклетки задерживаются в метафазе II до оплодотворения. Оплодотворяющий сперматозоид индуцирует осцилляцию кальциевого тока, который разрушает циклин и расщепляет белок MOS, что приводит к возобновлению мейоза и выделению второго полярного тельца.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Было обнаружено, что промежуточные соединения на пути синтеза холестерина из ланостерина, принадлежащие семейству С29 4,4-диметилстеролов, индуцируют возобновление мейоза в ооцитах [297]. Один из этих стеролов, 4,4-диметил-5α-8,14,24-триен-3β-ол, был экстрагирован из человеческой фолликулярной жидкости и назван активирующей мейоз-субстанцией фолликулярной жидкости (follicular fluid meiosis activating substance, FF-MAS). Родственное соединение, 4,4-диметил-5α-холест-8,24-диен-3β-ол, было выделено из бычьих тестикул и названо T-MAS. Эти соединения синтезируются из ланостерина под действием P450 14α-деметилазы, которая кодируется геном *CYP51*. FF-MAS и T-MAS присутствуют в жидкости преовуляторных фолликулов в микромолярных концентрациях: 1,6 мкмоль для FF-MAS и приблизительно вдвое меньше для T-MAS.

Накопление FF-MAS и T-MAS в зрелых фолликулах может быть результатом усиления синтеза, а также подавлением синтеза холестерина на стадиях после образования FF-MAS и T-MAS. Согласно некоторым сообщениям, гонадотропины вызывают увеличение в несколько раз экспрессии гена *Cyp51* в яичниках грызунов, что, возможно, и является причиной усиленного синтеза MAS [298]. Помимо этого, содержащиеся в фолликулярной жидкости прогестины в концентрациях, характерных для преовуляторной фазы, тормозят синтез холестерина на его завершающих стадиях, что тоже способствует накоплению FF-MAS и T-MAS.

При перфузии фолликулов у грызунов растворами FF-MAS происходит ускорение созревания лишенных клеток бугорков или созревания ооцитов. Однако эксперименты с использованием различных ингибиторов синтеза стеролов, включая соединения, блокирующие 14α-деметилазу, и средства, подавляющие активность ферментов, метаболизирующих MAS, дали противоречивые результаты. Ингибиторы 14α-деметилазы блокируют стимулированный гонадотропинами мейоз, но не спонтанно наступающий мейоз у грызунов, в то время как средства, блокирующие метаболизм MAS, стимулируют распад зародышевого пузырька в расположенных в яйценосном бугорке ооцитов. Таким образом, физиологическая роль FF-MAS и T-MAS в созревании ооцитов, если она вообще существует, остается неясной. Фармакологическое значение FF-MAS и T-MAS также неясно. Некоторые, но не все исследования созревания ооцитов, проведенные *in vitro*, позволяют предположить, что эти соединения оказывают влияние на созревание, стимулируя переход к метафазе II мейоза или за счет повышения выживаемости ооцитов без воздействия на созревание.

Созревание цитоплазмы

Процесс «цитоплазматического созревания» менее очевиден, чем морфологические изменения при созревании ядра, но оно тоже происходит после всплеска секреции ЛГ и является важнейшим условием успешной активации яйцеклетки и развития эмбриона до имплантации, если яйцеклетка будет оплодотворена. На ультраструктурном уровне изменения происходят в распределении органелл и проявляются смещением эндоплазматического ретикулума, митохондрий и корковых гранул к корковому слою ооцита [299]. Движение органелл опосредуется микротрубочками и микрофиламентами и зависит от присутствия цитоплазматической решетки [300, 301]. Митохондрии группируются вокруг веретена по мере его продвижения к коре, но при эмиссии полярного тельца они направляются к полюсу веретена и в большинстве своем остаются в ооците [302]. Комплекс Гольджи распадается, чем можно объяснить резкое снижение способности зрелой яйцеклетки к синтезу новых белков.

После перемещения хроматина к коре ооцит становится в высшей степени асимметричным. Изменяется вид актинового цитоскелета при одновременном утолщении кортикального актина, покрывающего веретено метафазы II. Эта область плазматической мембраны лишена микроворсинок, в отличие от остальных ее участков, где микроворсинок очень много. Такое отсутствие микроворсинок снижает вероятность вхождения сперматозоида в область веретена метафазы II мейоза, что может нарушить его нормальное течение.

Переходный металл цинк является важнейшим элементом, играющим структурную и каталитическую роль в составе множества клеточных белков, таких как факторы транскрипции типа цинковый палец или металлоферменты. Значительное накопление цинка за счет его захвата трансмембранными транспортерами цинка и переноса через плазматическую мембрану происходит во время мейотического созревания, причем содержание цинка в ооците в это время возрастает в среднем на 50% [303, 304]. Уменьшение количества доступного цинка во время остановки мейоза на стадии профазы I при интактном зародышевом пузырьке приводит к возобновлению мейоза за счет нарушения функции связывающего цинк белка FBXO43 (прежнее название EMI1), а также вызывает дезорганизацию коры, что нарушает полярность клетки [305, 306]. Механизмы, опосредующие запасание цинка в ооците, пока не вполне ясны, но, вероятно, этот металл захватывается в субклеточных компартментах.

На молекулярном уровне созревание цитоплазмы сопровождается рекрутированием специфических «спящих» материнских мРНК, которые начинают транслировать белки. У грызунов в качестве примеров таких рекрутируемых мРНК можно назвать *Mos*, тканевой активатор плазминогена (*Plat*) и рецептор инозитол-1,4,5-трифосфата типа 1 (*Itpr1*). Как уже было сказано выше, трансляция транскриптов *Mos* является важной для блокирования хода клеточного цикла на стадии метафазы мейоза II. Исследования, проведенные на мышах, показывают, что связанное с созреванием повышение экспрессии белка IPR3R-1 важно для успешной активации яйцеклетки за счет повышения способности яйцеклетки осуществлять осцилляцию кальциевых токов [307]. Роль активатора тканевого плазминогена еще предстоит выяснить.

Молекулярные механизмы, за счет которых рекрутируются материнские мРНК, связаны с их полиаденилированием. Специфические нуклеотидные последовательности в 3'-нетранслируемом участке этих мРНК, известные под названием *цитоплазматические*

World peace!

элементы полиаденилирования, направляют связывание поли(A)-полимеразы с этими мРНК и обеспечивают рост поли(A)-трактов. К белкам, регулирующим этот процесс, относят цитоплазматический белок 1 полиаденил-связывающего элемента (CREB1) и DAZL [308, 309]. Полиаденилирование приводит к ассоциации специфических материнских мРНК с полисомами, трансляции матричных РНК и повышению концентрации кодируемых ими белков.

Посттрансляционная модификация цитоплазматических белков также происходит во время созревания ооцита. Например, при переходе из метафазы I в метафазу II микротрубочки подвергаются ацетилированию [310]. Ацетилирование микротрубочек жизненно важно для правильного расположения и перемещения органелл; вероятно, это влияние осуществляется за счет взаимодействия между тубулином и цитоплазматической решеткой [301]. Помимо этого, фосфорилирование и дефосфорилирование цитоплазматических белков, в частности белков, участвующих в регуляции клеточного цикла, также необходимы для успешного созревания цитоплазмы.

Атрезия

Атрезия происходит на любой стадии развития фолликулов, спонтанно или в ответ на воздействие внешних факторов, в том числе и лекарств [311, 312]. Спонтанная атрезия является в первую очередь отражением отсутствия незаменимых трофических факторов в критические моменты образования или созревания фолликула (например, ФСГ, ИФР и других ростовых факторов) [313, 314]. В яичниках плода обусловленная апоптозом клеточная смерть является главной причиной элиминации половых клеток. В дремлющих фолликулах взрослой женщины в апоптозе участвуют как ооциты, так и гранулезные клетки, в то время как в растущих фолликулах гранулезные клетки первыми претерпевают изменения, ведущие к атрезии [315]. В растущих фолликулах, подвергающихся атрезии, происходит накопление погибших в результате апоптоза гранулезных клеток, в то время как признаков апоптоза не наблюдают ни в ооцитах, ни в текальных клетках [315].

Важность апоптоза в контроле развития фолликулов можно проиллюстрировать на примере фенотипов мутантных мышей. У животных с отсутствием кислой сфингомиелиназы (фермента, катализирующего образование проапоптозной сигнальной молекулы церамид) находят увеличенный в объеме резерв ооцитов, а сами животные проявляют устойчивость в отношении истощения пула ооцитов под воздействием цитостатиков и радиоактивного излучения. Дефицитные по Fas мыши (с генотипом *lpr/lpr*) располагают повышенным количеством вторичных фолликулов, отличаются уменьшенным числом крупных антральных фолликулов, а также аномальным апоптозом ооцитов и гранулезных клеток в ответ на воздействие Fas. Паттерн экспрессии антигена FAS в яичниках человека с его преобладанием в ооцитах атретических примордиальных и первичных фолликулов и гранулезных клетках, подвергшихся атрезии антральных фолликулов, согласуется с важной ролью FAS в осуществлении атрезии. У мышей с отсутствием проапоптозного белка BAX резерв ооцитов увеличивается за счет сокращения постнатального апоптоза и нарушения апоптоза гранулезных клеток [252]. Наоборот, у мышей, лишенных антиапоптозного белка BCL2, резерв ооцитов уменьшен. То же самое верно в отношении мышей с делецией гена *Bcl-w* или в отношении мышей с гипоморфной *Bcl-x* аллелью. У мышей, лишенных эффекторных ферментов апоптоза каспазы-2, каспазы-9 и каспазы-11, резерв ооцитов увеличен в результате снижения частоты апоптозов эмбриональных половых клеток. Дефицитные по каспазе-12 мыши устойчивы к вызывающему смерть половых клеток действию цитостатических лекарств, а мыши,

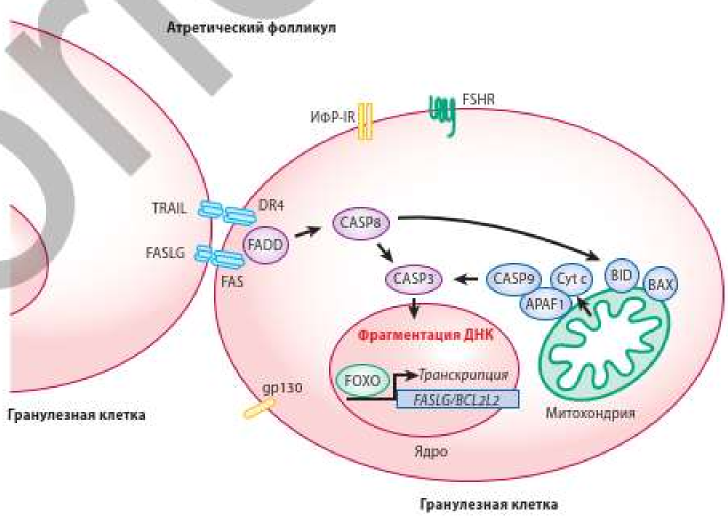


РИС. 8.20. Факторы, участвующие в апоптозе гранулезной клетки. Когда ослабевают способствующие выживанию фолликула сигналы таких факторов, как ФСГ или ИФР, происходит дефосфорилирование факторов транскрипции FOXO, которые перемещаются в ядро, где стимулируют активность проапоптозных генов, таких как Fas-лиганд (FASLG) и BCL2L2. Возрастает экспрессия на плазматической мембране рецепторов апоптозных лигандов (FASLG-FAS и TRAIL-DR4). Это событие запускает каскад реакций, ведущих к активации каспаз (CASP), в том числе за счет высвобождения цитохрома С из митохондрии, что приводит к фрагментации ДНК (С изменениями из: Matsuda E, Inoue N, Manabe N, Ohkura S: Follicular growth and atresia in mammalian ovaries: regulation by survival and death of granulosa cells. *J Reprod Develop* 58:44–50, 2012)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

дефицитные по каспазе-3, претерпевают аберрантную атрезию фолликулов в результате нарушения хода апоптоза. Помимо этого, ФНО-α и индуцирующий апоптоз лиганд, родственный ФНО-α (TRAIL), вероятно, участвуют в апоптозе гранулезных клеток фолликулов, подвергающихся атрезии (*рис. 8.20*).

Выяснилось, что основными антиапоптозными сигнальными молекулами являются киназы — PI3K и Akt. Они оказывают соответствующее влияние за счет фосфорилирования факторов транскрипции FOXO1 и FOXO3, которые покидают ядро после фосфорилирования. После дефосфорилирования эти факторы активируют транскрипцию проапоптозных генов, включая гены лиганда FAS и проапоптозных белков семейства BCL-2, что в конечном итоге приводит к активации каспаз (каспаз-8, -9 и -3) [317].

Спонтанное образование двойни и синдром гиперстимуляции яичников

Зачатие дизиготной двойни — результат созревания множества фолликулов в одном цикле, сочетается с повышенным уровнем ФСГ, чаще наблюдается у женщин зрелого возраста, а также может иметь генетическую обусловленность [318]. Самая высокая частота дизиготных двоен зарегистрирована у представительниц народа йоруба в Нигерии; частота двоен у них в 4 раза превышает частоту рождения двоен у белых женщин [319, 320]. Были высказаны предположения о том, что гены, определяющие этот признак, либо контролируют уровень ФСГ, либо чувствительность фолликулов к ФСГ. Сообщалось о выделении функционального варианта нетранслируемой 5'-области гена ФСГ-рецептора, и этот участок характерен для женщин, рождающих дизиготные двойни. У матерей дизиготных двоен описывали редкие генетические варианты/мутации гена *GDF9*, но сущность причинной связи установлена не была. Недавнее исследование геномов 1980 матерей спонтанных дизиготных двоен и 12 953 женщин контрольной группы позволило идентифицировать два единичных нуклеотидных полиморфизма (rs11031006 вблизи от *FSHB* и rs17293443 в гене *SMAD3*), которые статистически достоверно коррелировали с рождением дизиготной двойни. Эти единичные нуклеотидные полиморфизмы расположены либо в генах, участвующих в регуляции уровня ФСГ и его действия, либо рядом с ними. Важно, что эти данные были воспроизведены при исследовании исландской популяции. Риск рождения двойни повышается на 18% на каждую копию аллели rs11031006-G и на 9% на аллель rs17293443-C. Экспрессия аллели rs11031006 сочетается с повышением уровня ФСГ в сыворотке крови, ранним возрастом наступления менархе, большим числом деторождений в течение жизни, низким риском развития синдрома поликистозных яичников и ранним наступлением менопаузы [321–324].

Спонтанный синдром гиперстимуляции яичников встречается исключительно редко. Он сочетается с мутациями в гене ФСГ-рецептора, которые приводят к несинонимичным замещениям аминокислот (например, к замене аспарагиновой кислоты на аспарагин в положении 576), которые расширяют специфичность рецептора к таким лигандам, как ХГ и ТТГ. Были идентифицированы пять мутаций в семи трансмембранных доменах рецептора [325, 360].

Образование, функция и регресс желтого тела

Начальные стадии образования желтого тела

После разрыва фолликул преобразуется в желтое тело. Процесс лютеинизации и образование желтого тела сочетаются со значительными изменениями в экспрессии генов — с началом транскрипции сотен различных генов в одних только гранулезных клетках [326]. Отличительным признаком этой реорганизации является становление богатой сосудистой сети. Кровоизлияние в полость фолликула, сопутствующее его разрыву, сопровождается пролиферацией и прорастанием капилляров и проникновением фибробластов из окружающей стромы. Результирующая неоваскуляризация развивающегося желтого тела дает возможность крупным циркулирующим молекулам, таким как ЛПНП, доставляющим холестерин для его дальнейшего превращения в прогестерон, достичь гранулезных и текальных клеток, а продуктам секреции — свободно поступать в кровоток. Развитие кровоснабжения желтого тела происходит параллельно росту секреции прогестерона. К моменту полного развития желтого тела эндотелиальные клетки составляют до 50% всех его клеток.

Васкуляризация желтого тела направляется ангиогенными факторами, в том числе фактором роста сосудистого эндотелия А (ФРЭС-А) и фактором роста фибробластов 2 (ФРФ-2 или основной ФРФ), активность которых запускается ЛГ [327–330]. У макак-резусов шестикратное увеличение содержания ФРЭС-А в фолликулярной жидкости происходит через 6 ч после воздействия овуляторного стимула, и это повышение концентрации эндотелиального фактора роста продолжается до 36 ч. Главным источником ФРЭС-А являются гранулезные клетки. Поскольку в это время не происходит значительного изменения экспрессии мРНК ФРЭС-А, представляется, что повышение содержания этого белка является результатом действия посттрансляционных механизмов.

Доказательством того, что ФРЭС-А играет важную роль в развитии сосудистой сети желтого тела, является тот факт, что введенние внутривенно крысам, получающим гонадотропины, растворимого рецептора к ФРЭС-А практически полностью подавляет ангиогенез в желтом теле. Лиганд Notch, дельтовидный лиганд-4, который по принципу отрицательной обратной связи регулирует опосредованное ФРЭС ветвление кровеносных сосудов, играет роль в развитии сосудистой системы желтого тела, так как *in vivo* нейтрализация этого фактора приводит к усилению ангиогенеза и увеличению плотности сосудов.

Более того, как уже было отмечено выше, представляется, что ФРЭС-А играет важную роль в развитии фолликула до всплеска секреции ЛГ, потому что подавление активности ФРЭС-А нейтрализующими антителами или усеченным растворимым рецептором ФРЭС-А (FLT-1) останавливает преовуляторное

World Peace!

развитие фолликула. Ангиопоэтин и рецептор TIE-2, экспрессируемые на эндотелиальных клетках, также вносят свой вклад в развитие и сохранение сосудистой сети желтого тела, благодаря их пространственному расположению и последовательности экспрессии. Ингибирующие факторы, такие как сплайсированные варианты гена ФРЭС и его растворимого рецептора, тоже играют роль в модулировании активности проангиогенных факторов.

На ангиогенез влияют также метаболиты эстрогенов, присутствующие в желтом теле. Эти метаболиты могут обладать как проангиогенными (16-кетоэстрадиол и 4-гидроксиэстрон), так и антиангиогенными свойствами (2-метоксиэстрон и 2-метоксиэстрадиол). Уровни содержания этих метаболитов изменяются в ходе лютеиновой фазы цикла, причем в ранней и средней фазе цикла преобладают проангиогенные метаболиты, а в поздней лютеиновой фазе сильно повышается концентрация антиангиогенных метаболитов [331].

В ответ на всплеск секреции ЛГ муральные гранулезные клетки претерпевают значительные изменения; вкупе эти изменения называют *лютеинизацией*. Митотический потенциал этих клеток утрачивается, что отражается прекращением активности генов, участвующих в пролиферации гранулезных клеток: прекращается экспрессия циклина D_2, в то время как увеличивается активность генов, кодирующих ингибиторы клеточного цикла, — *Cdkn1a* и *Cdkn1b* [332]. Также значительно увеличивается экспрессия генов, кодирующих белки, участвующие в синтезе прогестинов (в том числе *Stard1* и *3BHSD2*).

Стероидогенные клетки человеческого желтого тела гетерогенны по размерам и функциям [333–335]. Присутствуют лютеинизированные гранулезные и текальные клетки. Клетки этих двух разных типов отличаются друг от друга по своим функциональным характеристикам, что подтверждено иммуногистохимическими методами, а также изучением их стероидогенной активности и очисткой ее продуктов. Гранулезные клетки отличаются высокой базальной продукцией прогестерона, а также являются местом лютеального синтеза эстрогенов, так как они экспрессируют ароматазу. Текальные лютеиновые клетки обладают 17α-гидроксилазной и 17,20-лиазной активностью. Эти клетки, предположительно, синтезируют андрогены, которые ароматизируются в гранулезных лютеиновых клетках; помимо этого, они являются главными продуцентами лютеинового 17α-гидроксипрогестерона. Таким образом, точно так же как в фолликуле, в желтом теле присутствует двухклеточная система синтеза эстрогенов. Существует разница в характеристиках клеток различных размеров в желтом теле и их ответах *in vitro* на трофическую стимуляцию, как это было показано в изучении клеток, разделенных в градиентах плотности.

Крупные лютеальные клетки желтого тела продуцируют релаксин — гормон, который, как считают, играет роль в облегчении децидуализации эндометрия, подавлении сократительной активности миометрия и адаптации материнского организма к беременности [336, 337]. У людей присутствуют три релаксиновых белка, кодируемых тремя разными генами — *RLN1, RLN2* и *RLN3*. *RLN1* и *RLN2* экспрессируются в человеческих яичниках. Основной тип релаксина, продуцируемый желтым телом и обнаруживаемый в крови, кодируется геном *RLN2*. Белки релаксина действуют на два разных рецептора — рецептор-1 релаксина и пептидов семейства инсулиноподобных факторов (RXFP1, известный также под названием LGR7) и RXFP2 (LGR8). Эти сопряженные с G-белком рецепторы имеют отдаленное сходство с рецепторами к ФСГ и ЛГ.

Иммуногистохимические исследования показывают прогрессирующее накопление релаксина за период от ранней лютеиновой фазы до поздней стадии желтого тела, содержащего в тот момент наибольшее количество интенсивно окрашенных клеток. Количественная оценка содержания релаксина в сыворотке крови на основании измерения радиоиммунным методом варьирует в зависимости от колебаний чувствительности и, возможно, специфичности используемых антител, а также вследствие перекрестных реакций с релаксинами других типов. Ряд исследований показывает, что уровень релаксина достигает пика в конце второй половины лютеиновой фазы. При беременности наивысшая концентрация релаксина достигается в первом триместре, а затем уровень его снижается приблизительно на 20% и остается постоянным в течение всего оставшегося срока беременности.

Роль лютеинизирующего гормона

Помимо индукции овуляции и лютеинизации, ЛГ играет центральную роль в поддержании нормального функционирования желтого тела. Длительное подавление поддерживающего действия ЛГ в различных экспериментальных условиях почти со стопроцентной гарантией приводит к регрессу желтого тела. Подавление активности ЛГ в течение лютеиновой фазы цикла у макак-резусов либо путем пассивной иммунизации, либо прекращением инфузии ГнРГ животным, у которых секреция ЛГ зависела от такой инфузии, приводит к выраженному снижению уровня концентрации в крови прогестерона и других стероидных гормонов [338]. Введение антагониста ГнРГ женщинам в лютеиновую фазу цикла также приводит к заметному падению концентрации прогестерона в крови в течение 6 ч после начала введения (*рис. 8.21*). У подопытных обезьян продукция прогестерона желтым телом восстанавливалась после возвращения концентрации ЛГ к норме, если подавление его секреции не было длительным. Трофическая роль ЛГ в контроле продукции прогестерона в лютеиновой фазе очевидна в средней и поздней лютеиновой фазе, когда секреция ЛГ характеризуется отчетливыми импульсами и соответствующими импульсными колебаниями секреции прогестерона [339].

Примечательно, что у обезьян желтое тело может быть лишено поддержки со стороны ЛГ в течение нескольких дней, но возобновляет свою эндокринную активность после восстановления секреции ЛГ, словно вспоминая свою историю и выживая в течение положенных ему 14 дней жизни [338]. Эта встроенная память позволяет предположить, что процесс лютеинизации запускает запрограммированный жизненный цикл, который разыгрывается независимо от зачатия.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

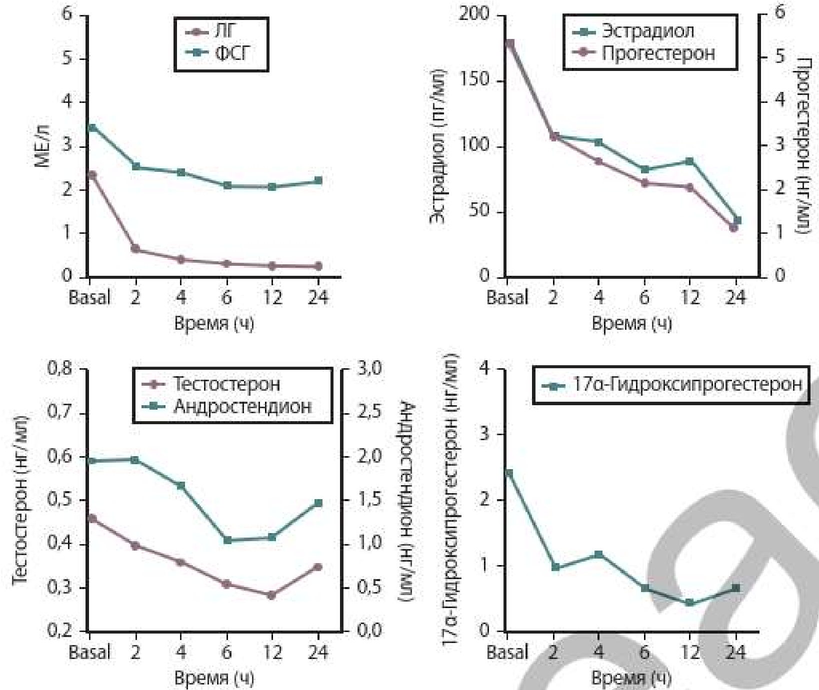


РИС. 8.21. Эффект воздействия антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона цетрореликса (2 мг подкожно) на функции желтого тела в средней лютеиновой фазе. Уровни гонадотропинов и стероидных гормонов в плазме крови женщины, получившей подкожно цетрореликс в середине лютеиновой фазы (Из: Kohen P, Castro O, Palomino A et al: The steroidogenic response and corpus luteum expression of the steroidogenic acute regulatory protein after human chorionic gonadotropin administration at different times in the human luteal phase. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3421–30, 2003.)

Молекулярные механизмы работы этих часов остаются пока невыясненными. Одна из гипотез заключается в том, что такой хронометраж является результатом последовательности событий, включающих в себя стероидную модуляцию инфильтрации желтого тела лейкоцитами и иммунокомпетентными клетками, которые в конце концов подавляют функцию желтого тела за счет вырабатываемых ими цитокинов.

Уровни экспрессии рецепторов к ЛГ/ХГ на мембранах клеток желтого тела прогрессивно растут у человека в течение лютеиновой фазы, а затем начинают снижаться, но остаются доступными для определения радиоиммунными методами даже в поздней лютеиновой фазе. Очевидно, что рецепторы полностью заняты лигандом непосредственно после всплеска секреции ЛГ, потому что введение 10 000 МЕ хорионического гонадотропина в течение первых нескольких дней после овуляции не вызывает значительного увеличения продукции прогестерона [340]. Однако в средней и поздней лютеиновой фазе желтое тело демонстрирует значимый стероидогенный ответ на введение экзогенного ХГЧ. Экспрессия матричных РНК рецепторов к ЛГ и ХГЧ следует той же закономерности, что и связывание ЛГ и ХГЧ с увеличением числа транскриптов, начиная с ранней и до средней лютеиновой фазы, и с уменьшением этого числа к началу менструации [341, 342]. Однако число транскриптов мРНК рецепторов к ЛГ и ХГЧ сохраняется на прежнем уровне, если наступает беременность [343]. У макак-резусов экспрессия матричных РНК, кодирующих рецептор к ЛГ, поддерживается на прежнем уровне до поздней лютеиновой фазы и начинает снижаться только после менструации [344–347].

Прогестерон как лютеотропин

Человеческое желтое тело продуцирует 25–50 мг прогестерона в сутки. Представляется, что лютеальные клетки реагируют на этот стероид, и, таким образом, он играет в репродукции не только эндокринную, но и интракринную роль. У макак-резусов антагонисты прогестероновых рецепторов мифепристон и HRP2000 подавляют стимулируемую ХГЧ секрецию прогестерона, а у людей — секрецию релаксина гранулезными клетками желтого тела [348]. Более того, снижение экспрессии STARD1 в желтых телах макак-резусов после введения антагонистов ГРГ можно предотвратить введением прогестина R5020. Таким образом, влияние ЛГ и ХГЧ на экспрессию STARD1 может быть отчасти непрямым и дополняющим к действию прогестерона [349].

Рецепторы прогестерона, их А и В формы, присутствуют в желтом теле макаки-резуса и человека; при этом содержание матричных РНК, кодирующих эти рецепторы, увеличивается в ранней и средней лютеиновой фазе, а затем уменьшается по мере старения желтого тела. В такой же последовательности уменьшается соотношение экспрессии рецепторов А к экспрессии рецепторов В. Вышеупомянутое действие антагонистов прогестероновых рецепторов на стероидогенез в желтом теле является, вероятно, отражением изменений транскрипции, регулируемой этими ядерными рецепторами.

Лютеолиз

Продолжительность существования функционирующего желтого тела при отсутствии оплодотворения и при нормальном цикле составляет 14+/-2 дня. Если

World peace!

не наступает беременность, то желтое тело трансформируется в бессосудистый рубец, который получил название *беловатого тела* (corpus albicans). Регрессия желтого тела, получившая название *лютеолиз*, представляет собой функциональные изменения (т.е. изменение секреции гормонов, в частности снижение продукции прогестерона), снижение перфузии и структурные изменения (т.е. апоптоз, аутофагию и инволюцию тканей).

Прекращение секреции ЛГ и уменьшение числа рецепторов к этому гормону не являются причиной лютеолиза у приматов. Однако происходит пострецепторная утрата активности некоторых сигнальных путей, которая проявляется снижением ответа желтых тел приматов на стимуляцию человеческим хорионическим гонадотропином [345–347]. Это снижение эффективности сигнальных путей в поздней лютеиновой фазе приводит к снижению продукции прогестерона наряду с падением экспрессии гена *STARD1*, что выражается уменьшением числа транскриптов и количества транслируемых белков [340].

Уменьшение экспрессии гена *STARD1* предшествует снижению экспрессии других стероидогенных ферментов [350]. Введение большой дозы ХГЧ в поздней лютеиновой фазе восстанавливает транскрипцию матричных РНК гена *STARD1* и уровень белка до уровня, характерного для средней лютеальной фазы, и вызывает резкое повышение концентрации прогестерона в плазме крови [340]. Инфузия экспоненциально повышающейся дозы ЛГ или ХГЧ обезьянам продлевает активность желтого тела [346]. Эти наблюдения позволяют предположить, что одним из важных признаков нормального лютеолиза у человека является снижение экспрессии гена *STARD1*. Повышение уровня ХГЧ может предотвратить лютеолиз и поддержать на высоком уровне продукцию прогестерона.

Исследование функций желтого тела макак-резусов, в ходе которого регресс желтого тела индуцировали разными методами (например, введением антагониста ГнРГ, простагландина $F_{2\alpha}$ [$PG_{2\alpha}$]), в сравнении с течением естественного лютеолиза не выявило каких-либо особенностей в экспрессии физиологически активных белков, но было отмечено, что уменьшилось число активных генов, участвующих в захвате и синтезе холестерина [351].

Структурный регресс желтого тела происходит благодаря двум процессам: апоптозу и аутофагии. В ранней лютеальной фазе в клетках желтого тела нет никаких признаков фрагментации ДНК, в то время как она начинает обнаруживаться в средней и поздней лютеальной фазе. Частота обнаружения апоптозных клеток возрастает по мере регресса желтого тела в сравнении со средней лютеальной фазой. Напротив, при наступлении беременности в желтом теле не обнаруживают характерной для апоптоза фрагментации ДНК.

В настоящее время широко обсуждаются возможные факторы, контролирующие выживание и гибель клеток желтого тела у человека. BCL2 — фактор выживания клеток — был обнаружен в гранулезных клетках желтого тела, в текальных клетках, эндотелиальных клетках и кровеносных сосудах. Некоторые исследователи не находят изменений активности BCL2 как при естественном течении лютеиновой фазы, так и после введения ХГЧ; другие исследователи, однако, описывают значительные изменения, в частности снижение уровня BCL2 в поздней лютеиновой фазе. Содержание проапоптозного белка BAX не изменяется в течение лютеиновой фазы, а затем возрастает от низкого уровня до высокого в регрессирующем желтом теле. Этот белок не определяется в желтом теле беременности. Как будет сказано в этом разделе ниже, экспрессия FAS и FAS-лиганда возрастает на фоне регресса желтого тела. Имеющиеся данные указывают на то, что апоптоз является важным признаком регресса желтого тела, и в некоторых сообщениях описывают реципрокные изменения в экспрессии генов выживания (BCL2) и генов апоптоза (BAX и FAS). Однако морфологические исследования позволяют утверждать, что в процессах регресса желтого тела важную роль играет также аутофагия. Подтверждением этого является тот факт, что в поздней лютеиновой фазе в желтых телах коровьих яичников значительно повышается экспрессия имеющих отношение к аутофагии генов, включая $LC_{3\alpha}$, $LC_{3\beta}$, Atg3 и Atg7, а экспрессия гена, кодирующего ингибитор аутофагии mTOR, наоборот, снижается. В поздней лютеиновой фазе развития желтого тела усиливается активность лизосом и генов, кодирующих катепсины. В целом опубликованные на эту тему работы позволяют считать, что при регрессе желтого тела происходит одновременная активация аутофагии и апоптоза [352].

Какие факторы запускают процессы снижения чувствительности желтого тела приматов к действию ЛГ и последующего регресса желтого тела в случае отсутствия оплодотворения в ходе данного цикла? Несмотря на то что все исследователи признают простагландин $F_{2\alpha}$ значимым фактором лютеолиза, его роль в регуляции регресса желтого тела остается пока неопределенной [353]. *In vitro* $PGF_{2\alpha}$ снижает стимулируемую гонадотропином секрецию прогестерона лютеинизированными гранулезными клетками. Простагландин $F_{2\alpha}$ также подавляет экспрессию гена *STARD1* в культуре лютеальных клеток человека. *In vivo* инфузия простагландина $F_{2\alpha}$ временно снижает уровень секреции прогестерона в лютеиновой фазе у человека, а внутриматочное введение $PGF_{2\alpha}$ вызывает сильное снижение продукции прогестерона и приводит к инволюции ткани. Желтое тело человека в поздней лютеиновой фазе экспрессирует повышенное число рецепторов к $PGF_{2\alpha}$ и содержит больше $PHF_{2\alpha}$, чем в ранней лютеиновой фазе. Более того, другие исследователи предположили, что ингибирующее воздействие простагландина $F_{2\alpha}$ на стимулируемую человеческим ХГ продукцию прогестерона наиболее выражено в поздней лютеиновой фазе.

В отличие от домашних животных, у которых простагландин $F_{2\alpha}$ маточного происхождения принимает участие в запуске процессов регресса желтого тела, у людей гистерэктомия не оказывает никакого влияния на жизненный цикл желтого тела [353]. Таким образом, если у человека простаноиды принимают участие в регрессе желтого тела, то они имеют внематочное происхождение. Источником простагландинов может

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

быть и само желтое тело. У обезьян лютеолиз стимулируется эстрогенами, которые, помимо этого, повышают уровень концентрации простагландина $F_{2\alpha}$ в оттекающей от яичников крови. Лютеолитическое действие эстрогенов блокируется индометацином, однако другие исследовали предположили, что лютеолитическое действие эстрадиола у приматов опосредуется эффектами секреции гонадотропинов.

Некоторые ученые полагают, что лютеотропным является простагландин E, который подавляет продукцию в желтом теле простагландина $F_{2\alpha}$. Когда в поздней лютеиновой фазе снижается продукция PGE, одновременно повышается продукция простагландина $F_{2\alpha}$. В целом эти наблюдения подтверждают потенциальную роль простагландина $F_{2\alpha}$ в инициации лютеолиза у человека, что происходит, возможно, за счет подавления продукции прогестерона в желтом теле, но, вероятно, это не единственный медиатор регресса желтого тела у приматов.

Временная последовательность и пространственное распределение экспрессии матричных РНК, кодирующих белки FAS и FAS-лиганда, строго коррелируют с ходом лютеолиза у животных и человека. Система FAS и FAS-лиганда может запускать апоптоз. В течение поздней лютеиновой фазы растет экспрессия белка FAS, которая снижается только после образования corpus albicans.

Есть обоснованные данные о том, что цитокины семейства ФНО-α и интерферон γ играют роль в лютеолизе у человека [353]. ФНО-α *in vitro* подавляет стероидогенез в человеческих лютеальных клетках [353, 354–358]. Содержание ФНО-α, поступающего из макрофагов и лейкоцитов, а также, возможно, из эндотелиальных клеток, повышается в поздней лютеиновой фазе в клетках желтого тела [356]. Продуцирующие ФНО-α макрофаги и лейкоциты накапливаются в желтом теле в поздней лютеиновой фазе на фоне регресса желтого тела, вероятно, под действием белка 1 хемоаттрактанта моноцитов (MCP-1), экспрессируемого эндотелиальными клетками [353, 357]. Другие провоспалительные цитокины, продуцируемые лейкоцитами, также могут вносить свой вклад в подавление продукции стероидов. Интерферон γ подавляет стимулируемую гонадотропином продукцию прогестерона лютеальными клетками человека, а также индуцирует клеточную смерть. Этот интерферон является еще одним продуктом макрофагов и лейкоцитов, который может играть роль в функциональном и структурном лютеолизе. Как уже было ранее сказано о лейкоцитах и лимфоцитах в яичниках, обилие в них регуляторных T-лимфоцитов может быть важным условием поддержания функции желтого тела и подавления воспалительных реакций. Уменьшение численности этой популяции лимфоцитов приводит к растормаживанию воспалительного ответа, в ходе которого цитокины подавляют стероидогенез в клетках желтого тела.

Сосудистый компонент желтого тела может вносить свой вклад в регресс желтого тела, продуцируя факторы, прямо или косвенно участвующие в механизмах лютеолиза, включая ФНО-α, эндотелин-1 и MCP-1 [353]. Воздействие лютеолитических веществ на функцию клеток эндотелия, включая выживание этих клеток, может влиять на перфузию желтого тела. Эндотелиальные клетки могут также стать мишенью воздействия простагландина $F_{2\alpha}$, но их роль в процессе лютеолиза, установленная для домашних животных, пока не ясна у человека.

Активные соединения кислорода, продуцируемые лейкоцитами, инфильтрирующими желтое тело, являются, возможно, дополнительными факторами лютеолиза [353, 359]. Человеческие и крысиные лютеальные клетки реагируют на H_2O_2, и эта реакция сопровождается быстрым снижением секреции прогестерона и чувствительности к гонадотропинам. Действие перекиси водорода опосредуется радикалами OH^-, которые подавляют синтез белка, истощают запасы АТФ и индуцируют повреждение ДНК. H_2O_2 вызывает также нарушение сопряжения рецептора ЛГ с аденилатциклазой, в связи с чем нарушается и митохондриальный стероидогенез из холестерина.

Сохранение желтого тела в случае оплодотворения

Если по ходу цикла происходит оплодотворение, то у человека желтое тело не претерпевает лютеолиз и сохраняется под воздействием секретируемого трофобластом человеческого хорионического гонадотропина [342, 353, 360]. Этот гормон подавляет апоптоз в клетках желтого тела поздней лютеиновой фазы, оказывая несколько меньшее воздействие на аутофагию, обеспечивает структурную стабильность железы и поддерживает экспрессию гена *STARD1* [342]. Прогрессивно растущая концентрация этого лютеотропного гормона, следы которого начинают появляться в периферической крови на 8-й день после овуляции, позволяет предупредить структурную инволюцию желтого тела, которое является главным источником прогестерона в течение первых 10 недель беременности. В течение первых 6 недель беременности размер желтого тела удваивается в результате гипертрофии лютеинизированных гранулезных и текальных клеток, а также в результате разрастания соединительной ткани и нестероидогенных клеток, в частности эндотелиальных [353]. В экспериментах введение человеческого хорионического гонадотропина в повышающихся дозах позволяет сохранить желтое тело как у обезьян, так и у людей. Недавно выполненные наблюдения позволяют предположить, что ХГЧ стимулирует экспрессию 11β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 1, что приводит к повышению секреции кортизола желтым телом, который, воздействуя на глюкокортикоидные рецепторы клеток желтого тела, обеспечивает сохранение желтого тела в цикле с оплодотворением [361].

Функции желтого тела играют чрезвычайно важную роль в течение первых недель беременности; если иссечение желтого тела выполняется до истечения 7-й недели, то происходит выкидыш. Однако в течение всей беременности секреторная активность желтого тела невысока, несмотря на постоянное присутствие в крови ХГЧ. Этот феномен был подтвержден мониторингом концентрации в крови

World peace!

17α-гидроксипрогестерона — стероида, который не продуцируется плацентой и, таким образом, отражает гормональную функцию желтого тела. Уровень концентрации 17α-гидроксипрогестерона достигает своего пика на 6-й неделе беременности, а затем снижается. Отчасти это снижение объясняется тем, что первоначальная гипертрофия желтого тела сменяется затем уменьшением его размеров. Биохимические изменения, лежащие в основе функциональных и структурных изменений желтого тела, пока неизвестны.

Лютеома беременности и лютеотекальная киста (*hyperreactio luteinalis*)

Лютеома беременности — это редкая доброкачественная опухоль, обычно двусторонняя, возникающая из карманов лютеинизированных клеток под влиянием ХГЧ. Чаще всего такие опухоли образуются у женщин, страдающих синдромом поликистозных яичников. Эти опухоли могут продуцировать андрогены в количестве от небольшого до значительного, что может вызвать у матери гиперандрогенемию и вирилизацию плода женского пола. Была описана также продукция прогестерона и эстрогенов клетками лютеом. После беременности эти опухоли спонтанно регрессируют.

Лютеотекальные кисты (*hyperreactio luteinalis*), приводящие к увеличению яичников, возникают, как правило, в третьем триместре в результате высокого уровня ХГЧ и часто сочетаются с многоплодной беременностью, пузырным заносом или хориокарциномой. Приблизительно в 30% случаев эта патология сочетается с симптомами гиперандрогенемии у матери.

Старение яичников и яичниковая недостаточность

- На старение яичников влияют генетические факторы, гипоксия, факторы окружающей среды (включая курение и экспозицию к токсическим веществам), а также сочетание этих факторов с активностью генов, контролирующих нормальную структуру и функцию яичников.
- Преждевременная яичниковая недостаточность является следствием мутаций или вариабельности генов, закодированных в X-хромосоме и аутосомах.
- Мутации гена *FMR1* в X-хромосоме являются самой частой причиной развития преждевременной яичниковой недостаточности.

К старению яичников могут привести митохондриальная дисфункция, включая структурные нарушения, нарушения в процессах окислительного фосфорилирования и, возможно, мутации митохондриальной ДНК.

С возрастом происходит количественное и качественное ухудшение свойств пула фолликулов и ооцитов (см. главу 14) [362]. Линейная экстраполяция истощения пула фолликулов у женщин с регулярными менструациями предсказывает, что к 50 годам в яичниках женщин останется от 2500 до 4000 примордиальных фолликулов. Поскольку яичники женщин, находящихся в менопаузе, практически лишены фолликулов, было высказано предположение, что истощение пула фолликулов ускоряется в последнее десятилетие репродуктивной жизни. Недавно проведенная ревизия существующих данных позволяет считать, что снижение числа фолликулов наилучшим образом описывается обычной степенной функцией (*рис. 8.22*). По достижении некоего минимального порогового уровня в несколько тысяч фолликулов, что происходит в среднем в возрасте 45–46 лет, начинаются нарушения регулярности менструаций. Таким образом, если даже в яичниках и существуют стволовые клетки оогоний, то их способность к образованию новых фолликулов также истощается. Медианный возраст наступления менопаузы у европеоидных женщин приходится на 50 лет. В некоторых исследованиях было показано, что односторонняя оофорэктомия и отсутствие деторождений в анамнезе сочетаются с ранним наступлением менопаузы, а увеличение числа родов в анамнезе сочетается с более поздним наступлением менопаузы. Менопауза в возрасте до 40 лет наступает у 1% женщин, в возрасте до 30 лет — у 0,1%. Менопаузу, наступающую в возрасте до 40 лет, называют преждевременной яичниковой недостаточностью.

Яичник женщины, находящейся в менопаузе, представляет собой тусклое образование со сморщенной поверхностью весом менее 10 г [363, 364]. Морфологически основные изменения стареющего яичника заключаются в уменьшении его объема и нарастающем фиброзе стромы, т.е. разрастании в нем соединительной ткани. В течение до 5 лет после последней менструации в яичниках можно обнаружить несколько примордиальных фолликулов, созревающих фолликулов и фолликулов на стадии атрезии. Характерным является уменьшение сосудистой сети, уменьшение диаметра просвета сосудов, склерозирование сосудистых стенок, что приводит к снижению объема кровотока в строме яичников, что подтверждается доплерографическим исследованием.

С возрастом изменяется и поверхностный эпителий яичников. Сосочки и крипты начинают встречаться реже, поверхность яичника становится плоской; происходит уменьшение числа и размеров микроворсинок. Увеличивается число апоптозных и некротически измененных клеток.

Механизм естественного старения яичников

Старение яичников есть отражение сочетанного взаимодействия генетических факторов, определяющих фолликулярный пул яичника, аддитивных эффектов повреждений, происходящих в ходе нормального клеточного метаболизма, и факторов окружающей среды, нарушающих жизнеспособность фолликулов [365–369]. Важность генетических факторов подтверждается положительной корреляцией возраста наступления менопаузы у матери и дочери, у сестер и монозиготных близнецов. Изучение сестринских пар показало, что приблизительно в 85% случаев вариации возраста наступления менопаузы обусловлены генетическими факторами (об этом подробнее будет сказано ниже), и были идентифицированы вероятные локусы, отвечающие

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

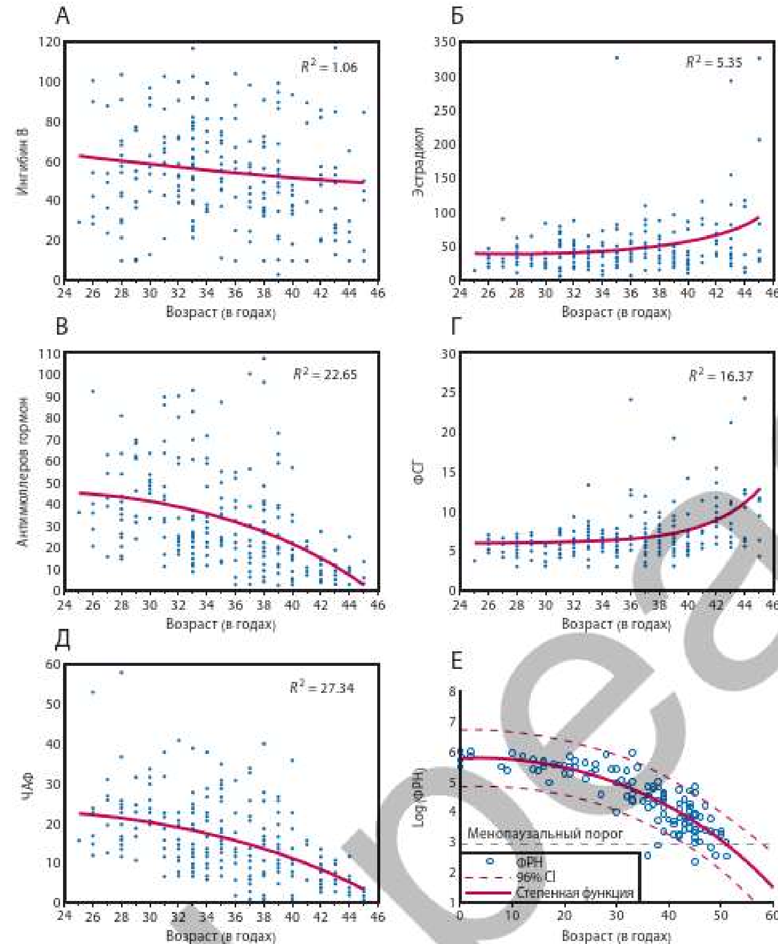


РИС. 8.22. Степенная модель взаимоотношений между маркерами яичникового резерва и возрастом на основе подсчета числа фолликулов в гистологических препаратах. Все, кроме одного, сывороточные маркеры зависят от возраста, что подтверждается гистологическими данными. Сывороточные маркеры и число антральных фолликулов (ЧАФ) демонстрируют постепенное ускорение утраты фолликулов с возрастом, а уровни ФСГ и эстрадиола с возрастом повышаются, но это повышение происходит позднее, чем уменьшение числа фолликулов в гистологических препаратах. Содержание ингибина В изменяется не параллельно кривой изменения данных гистологических исследований (С изменениями из: Rosen MP, Johnstone E, McCulloch CE, et al: A characterization of the relationship of ovarian reserve markers with age. *Fertil Steril* 97:238–243, 2012.)

за возраст наступления менопаузы. Гистерэктомия до наступления менопаузы в 2 раза повышает риск развития яичниковой недостаточности. Пока неизвестно, является ли причиной тому хирургическое вмешательство и связанное с ним нарушение кровоснабжения яичников или причиной служит заболевание, ставшее показанием к гистерэктомии.

Старение ооцитов сочетается с нерасхождением хромосом в мейозе [366]. Объяснения этому феномену пока нет, хотя ясно, что генетический аппарат стареющих ооцитов становится более предрасположенным к ошибкам в ходе мейоза, что связано с нарушениями в стабильности хромосом. Была предложена модель двойного поражения, согласно которой причина заключается в снижении частоты и правильности рекомбинаций в части ооцитов с самого начала; второе поражение связано с повышением частоты нерасхождения хромосом в результате повреждений, связанных с окислительным стрессом и нарушениями микроциркуляции в области, прилегающей к фолликулу. В подтверждение этой гипотезы опыты на мышах указывают на то, что с возрастом усиливается фиброз и развивается хроническое воспаление в строме яичников [370]. Допплерография показывает снижение перфузии яичников у стареющих женщин, что согласуется с повышением уровня фактора роста сосудистого эндотелия (ФРЭС), являющегося маркером гипоксии. Снижение оксигенации преовуляторного фолликула, которое диагностируют, измеряя напряжение кислорода, растворенного в фолликулярной жидкости, и определяя активность отвечающих на гипоксию генов (например, гена ФРЭС), коррелирует с высокой частотой цитоплазматических нарушений в ооцитах, нарушений расщепления ооцита после оплодотворения и нарушений расхождения хромосом в мейозе. В ооцитах, отобранных у пожилых женщин, наблюдают преждевременное разделение центромер в мейозе I. Более того, исследование ооцитов пожилых женщин показало, что в этих ооцитах на стадии мейоза II имеет место диффузность веретена и отсутствие полярности, в результате чего хромосомы беспорядочно прикрепляются к веретену. Эти наблюдения позволяют предположить, что нарушение мейотического аппарата, включая утрату ключевых белков, отвечающих за контроль сборки веретена и обеспечение

World peace!

стабильности положения хромосом, предрасполагает к нерасхождению хромосом в стареющих ооцитах [366].

Спонтанные делеции в митохондриальном геноме накапливаются в мышцах в процессе старения; их накопление ускоряется в возрасте между 30 и 40 годами. Эти делеции связаны с рядом заболеваний и патологических процессов, которые, вероятно, возникают в результате окислительной активности митохондрий при ослаблении адекватной защиты со стороны клеточных антиоксидантных механизмов. В лютеинизированных гранулезных клетках, взятых у женщин старше 38 лет, делеции в митохондриальной ДНК наблюдают чаще, чем в таких же клетках женщин моложе 38 лет.

Накопление этих делеций в митохондриях ооцитов является другой потенциальной причиной старения яичников. В самом деле, распространенная делеция дельта в положении мтДНК 4977 обнаруживается в 33–50,5% ооцитов, но у небольшого процента эмбрионов (от 8 до 32,5%). Такие данные позволяют предположить, что ооциты, содержащие такие делеции в мтДНК, обладают сниженными возможностями поддерживать развитие эмбриона. Более того, ооциты пожилых женщин характеризуются большей вероятностью обнаружения делеций в мтДНК, чем ооциты молодых женщин, что было показано в нескольких исследованиях. Считается, что причиной этих делеций является окислительный стресс, который, кроме того, вероятно, является и причиной апоптоза. Однако определение содержания маркеров окислительного стресса в фолликулярной жидкости (например, конъюгированных диенов, гидроперекисей липидов, веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой) не коррелирует с репродуктивным потенциалом ооцитов при оплодотворении *in vitro* и при переносе эмбрионов. У женщин с преждевременной менопаузой было также обнаружено укорочение теломер.

Транскриптомный анализ клеток яйценосного бугорка женщин старше 40 лет и женщин моложе 35 лет показал увеличение количества мРНК, кодирующих белки, связанные с гипоксическим стрессом, развитием кровеносных сосудов, гликолизом и метаболизмом АТФ, у женщин первой группы в сравнении с женщинами из второй группы [371]. Эти наблюдения показывают, что гипоксический стресс вносит свой вклад в старение фолликулов.

Как будет сказано ниже и в главе 19, такие экзогенные факторы, как ожирение, тоже могут приближать наступление менопаузы.

Генетические локусы, влияющие на возраст наступления естественной менопаузы

Исследования, проведенные на полном геноме человека, позволили выявить генные локусы, связанные с возрастом наступления естественной менопаузы, а также с ранней менопаузой и яичниковой недостаточностью в разных популяциях [372]. В первых работах сообщалось о локусах, расположенных на 20p12.3, 19q13.42, 13q34,5q35.2 и 6p24.2. Последующий метаанализ 22 геномных исследований подтвердил некоторые из этих данных и добавил новые локусы, которые статистически значимо могли послужить кандидатами в плане программирования возраста наступления менопаузы. Среди таких генов были идентифицированы гены, участвующие в репликации ДНК и репарации ее повреждений, в продукции и действии гормонов и работе иммунной системы [372]. В этот список включены *EXO1, HELQ, UIMC1, FAM175A, FANCI, TLK1, POLG, MCM8, BRCA1/BRCA2* и *PRIM1*, отвечающий за репарацию ДНК, и *ИЛ-11, NLRP11* и *PRRC2A*, отвечающие за работу иммунной системы. Некоторые из этих кандидатов были выявлены ранее в ходе исследования геномных ассоциаций (*MCM8*) или была обнаружена их связь с первичной яичниковой недостаточностью, ранней менопаузой или развитием яичников (например, *FANCI, POLG*). Сигнальные пути, охваченные сетевым анализом генов-кандидатов, включают пути, отвечающие за воспаление (ЯФ-κB) и митохондриальную дисфункцию. Оба эти гена принимают участие в реализации клеточной смерти [372–378]. Несмотря на то что эти данные представляют собой значительный прогресс в нашем понимании роли наследственных факторов, определяющих продолжительность репродуктивного периода, нам еще только предстоит выяснить функциональные генетические варианты, которые вносят вклад в определение возраста наступления менопаузы за счет действия генов-кандидатов, упомянутых выше, выяснить механизм их действия и взаимодействия с факторами окружающей среды, а также выявить гонадотоксические вещества, поражающие яичниковый резерв фолликулов.

Гены, участвующие в развитии первичной яичниковой недостаточности

Первичная яичниковая недостаточность — это сложное, многофакторное расстройство, определяемое как прекращение функции яичников до наступления 40-летнего возраста в сочетании с гипергонадотропным (при повышенном уровне ФСГ) гипогонадизмом (снижением уровня эстрогенов). Это заболевание может быть семейным с вариабельной экспрессией яичниковых фенотипов, синдромным (например, синдром Шерешевского–Тёрнера, аутоиммунный полигландулярный синдром 1, галактоземия, псевдогипопаратиреоз типа 1а, яичниковая лейкодистрофия, прогрессивная наружная офтальмоплегия, синдром атаксии-телеангиэктазии, акромезосомная хондродисплазия с генитальными аномалиями [синдром Демирхана] и блефарофимоз-птоз-эпикантус-синдром 1-го типа), несиндромным, или ятрогенным [379, 380]. Приблизительно в 25% случаев первичная яичниковая недостаточность является ятрогенной, связанной с гонадотоксичностью применяемых средств лечения, а в 50% случаев первичная яичниковая недостаточность является идиопатической.

Гены Х-хромосомы

Нормальное развитие яичников требует активности аутосомных генов и присутствия двух нормальных Х-хромосом. Приблизительно от 8,8 до 32% женщин с преждевременной яичниковой недостаточностью

World Read

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

страдают хромосомными аномалиями, по большей части затрагивающими X-хромосому, включая моносомию X (синдром Шерешевского–Тёрнера), трисомию X, делеции и транслокации в X-хромосоме и изохромосомы X. В исследовании более 500 китайских женщин с ранней яичниковой недостаточностью у 12,1% из них были обнаружены структурные аномалии X-хромосомы, транслокации с участием X-хромосом и аутосомных хромосом и анеуплодии по X-хромосоме [381]. При кариотипическом изучении делеций в X-хромосомах было установлено, что участки Xq13.1–p11, Xq13.3–22, Xq22–25 и Xq27–28 играют важную роль в функции яичников. Помимо этого, сравнительная геномная гибридизация позволила выявить мелкие дупликации и делеции в X-хромосоме женщин, страдающих ранней яичниковой недостаточностью. Концевые делеции от Xp11 до Xp22.1 (область, содержащая локус 1B, отвечающий за раннюю яичниковую недостаточность [*POF1B*]) сочетаются с первичной аменореей, а делеции на участке от Xq13 до Xq27 обычно сочетаются с первичной аменореей или первичной яичниковой недостаточностью [382]. Считается также, что делеции в этих участках вызывают первичную яичниковую недостаточность из-за гаплоидной недостаточности критически важных генов. Упомянутые выше участки X-хромосомы содержат гены, важные для функции яичников (некоторые из них будут обсуждаться ниже), в том числе *FMR1* (Xq27), *XIST* (Xq13.2), *DIAPH2* (Xq21.33), *BMP15* (Xp11.2) и *XIAP* (Xq25). Генетические вариации или мутации в ряде других генов X-хромосомы тоже принимают участие в развитии ранней недостаточности яичников, включая *DACH2*, *FOXO4* и *PGRMC1*, однако окончательного доказательства причинной связи этих генов с ранней яичниковой недостаточностью пока не получено.

«Премутация» в гене умственной отсталости ломкой хромосомы X (*FMR1*) в локусе Xq27.3, кодирующем РНК-связывающий белок (RNA-binding protein, FMRP), контролирующий стабильность РНК, сочетается с несиндромной первичной яичниковой недостаточностью [383]. Премутация *FMR1* представляет собой увеличение числа повторов цитозин-гуанин-гуанин в нетранслируемом 5'-участке локуса с нормальных 50 до 200, что ограничивает трансляцию мРНК FMR1. Приблизительно у 20% женщин-носительниц этой премутации наблюдают первичную яичниковую недостаточность. Интересно, что, если число копий повторов ЦГГ превышает 200, экспрессия FMR1 снижается в результате метилирования островков CpG, что приводит к синдрому ломкой X-хромосомы, но не вызывает первичной яичниковой недостаточности. Результаты исследований указывают на то, что у 0,8–7,5% женщин со спорадической ранней яичниковой недостаточностью выявляется премутация *FMR1*, а у 13% женщин с премутацией *FMR1* следует ожидать ранней яичниковой недостаточности.

Популяционные исследования показывают, что число повторов ЦГГ при премутации коррелирует с частотой дисфункции яичников нелинейно, и наибольшая частота первичной яичниковой недостаточности характерна для носительниц 80–100 повторов ЦГГ. Считают, что на проявление фенотипа первичной яичниковой недостаточности у носительниц премутации влияют и другие гены, а также факторы окружающей среды, например курение. С первичной яичниковой недостаточностью сочетаются микроделеции в гене *AFF2* (*FMR2*) локуса Xq28, расположенного на 600 кб дистальнее гена *FMR1*. Правда, частота этих мутаций у женщин с яичниковой недостаточностью и патофизиологические механизмы, лежащие в основе такого сочетания, остаются пока неизвестными [384]. Механизмы, лежащие в основе дисфункции яичников, возникающей в результате премутации, пока не выяснены, хотя данные, полученные недавно в опытах на мышах, позволяют предположить, что в этом случае накопление премутационной РНК вызывает уменьшение числа растущих фолликулов при участии таких факторов, как Akt и mTOR [385, 386].

Некоторые исследователи высказывают предположение о том, что с помощью анализа аллелей *FMR1* можно идентифицировать женщин со сниженным яичниковым резервом, но такой подход не рекомендуется в качестве рутинного скрининга [387]. Однако такое тестирование показано женщинам с нарушением фертильности и повышенным уровнем ФСГ в крови, особенно если в семейном анамнезе есть указания на раннюю яичниковую недостаточность, синдром ломкой X-хромосомы или умственную отсталость [388].

К расположенным в коротком плече X-хромосомы генам, которые могут играть роль в развитии яичниковой недостаточности у человека, относят *BMP15*, расположенный в локусе Xp11.2. Считают, что этот ген может участвовать в развитии яичниковой недостаточности, потому что он участвует в прекращении развития фолликулов у овец. Ряд редких вариантов гена *BMP15*, возникших, вероятно, вследствие мутаций, и вызывающие неконсервативные замещения аминокислот в кодируемых белках были выявлены у женщин с первичной яичниковой недостаточностью и у матерей дизиготных двоен. Многие из этих вариантов приводят к нарушению димеризации и посттрансляционного процессинга BMP-15 или GDF-9, так как функция этих сигнальных белков зависит от их димеризации. Однако некоторые из вариантов были выявлены у здоровых индивидов, поэтому их роль в патофизиологии расстройства остается непонятной. Ген цинкового пальца *ZFX*, расположенный в локусе Xp22.1 и играющий важную роль в развитии яичников у мышей, так как гетерозиготные и гомозиготные мутации его приводят к снижению числа половых клеток, считают кандидатом на роль одного из генов, вызывающих яичниковую недостаточность, но пока неизвестно, какую роль он играет в биологических функциях яичника у человека [392].

Аутосомные гены

Некоторые аутосомные гены связаны с возникновением преимущественно редких форм аномальной дифференцировки яичников или яичниковой недостаточности либо вследствие невозможности нормального развития фолликулов, либо вследствие их потери и/или разрушения, либо вследствие неспособности фолликулов отвечать на действие тропных гормонов. Недавно

World peace!

выполненный исчерпывающий обзор генов, которые достоверно или предположительно участвуют в развитии ранней яичниковой недостаточности, можно найти в статье Qin и соавторов [379].

Мутации в гене *GALT*, кодирующем галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазу, вызывающие галактоземию, сочетаются с синдромной первичной яичниковой недостаточностью почти у всех женщин, гомозиготных по инактивирующим мутациям. Считается, что потеря половых клеток происходит в результате токсических эффектов накопившихся метаболитов галактозы или в результате дефицита содержащих галактозу гликопротеинов или гликолипидов; такое накопление не поддается диетической коррекции [393].

Первичная яичниковая недостаточность сочетается с атаксией-телеангиэктазией в результате мутаций в генах *ATM* и *MSH5*, которые отвечают за репарацию ДНК и участвуют в контроле клеточного цикла. Мутации в гене *TRIM37* вызывают нанизм MULIBREY (muscle-liver-brain-eye, мышцы-печень-мозг-глаза), пероксисомное расстройство, характеризующееся резким замедлением внутриутробного роста, кардиомиопатией, гепатомегалией и ранней яичниковой недостаточностью [394].

Мутации гена *FOXL2*, кодирующего транскрипционный фактор из семейства Forkhead, вызывают синдромную форму ранней яичниковой недостаточности в составе блефарофимоз–птоз–эпикантус-синдрома (BRES) 1-го типа [395, 396]. Этот фенотип обусловлен участием FOXL2 в функциях гранулезных клеток, включая экспрессию генов, участвующих в яичниковом стероидогенезе, апоптозе, удалении активных кислородных радикалов и пролиферации клеток. У мышей, дефицитных по FOXL2, яичники малы, а их строение дезорганизовано; нарушено образование примордиальных и первичных фолликулов в результате поражения гранулезных клеток. Ооциты вначале не страдают, но после рождения происходит массовая ранняя атрезия половых клеток. Интересно, что одна уникальная соматическая мутация в гене *FOXL2* обнаруживается в 95% случаев гранулезно-клеточных опухолей, самой частой формы злокачественных опухолей половых тяжей и стромы яичников.

Мутации в гене полимеразы-гамма митохондриальной ДНК (*POLG*) являются редкими аутосомно-доминантными мутациями, вызывающими синдромную яичниковую недостаточность, сочетающуюся с прогрессирующей наружной офтальмоплегией или болезнью Паркинсона [397, 398]. Предполагают также, что ген *POLG* участвует в контроле возраста наступления естественной менопаузы.

Мутации в регуляторном гене аутоиммунитета (*AIRF*) вызывают аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа, который сочетается с яичниковой недостаточностью вследствие опосредованного клетками иммунного ответа истощения пула яичниковых фолликулов [399–401].

К другим редким синдромным формам первичной яичниковой недостаточности относят синдром Демирхана, характеризующийся аномальным развитием скелета, вызываемым мутациями в гене *BMPR1P*, кодирующем рецептор GDF5; псевдогипопаратиреоз типа 1а, обусловленный мутациями в гене аденилатциклазы *GNAS1*, что происходит, когда мутантная аллель наследуется от матери, что приводит к развитию тотальной резистентности к действию гормонов; и яичниковую лейкодистрофию, обусловленную мутациями в гене *E1F2B* [402].

Врожденные аномалии мочеполового тракта, включая реверсию пола и агенезию гонад, являются характерными признаками синдромов, обусловленных гетерозиготными мутациями генов *WT1* и *NR5A1* [403, 404]. Девочки, гомозиготные по мутации в гене *PSMC3IP*, которая поражает способность белка служить коактиватором опосредованной эстрогенными рецепторами транскрипции, страдают XX-дисгенезией гонад [405]. Это наблюдение позволяет связать действие эстрогенов в яичниках с выживанием и функциями фолликулов.

Мутации в гене рецептора к ФСГ (*FSHR*) являются нечастой причиной первичной яичниковой недостаточности с уникальным фенотипом гонад [253]. Гомозиготные, гетерозиготные и сложные гетерозиготные мутации, обнаруженные к настоящему времени, включают мутации, нарушающие связывание ФСГ, образование вторичных мессенджеров и нарушение локализации сигнальных путей у клеточных мембран. У женщин с такими мутациями отсутствуют или сильно недоразвиты вторичные половые признаки, отмечается повышение концентрации ФСГ и ЛГ в крови на фоне присутствия в яичниках примордиальных и растущих фолликулов. Несмотря на то что некоторые авторы сообщали о том, что этот распространенный полиморфизм гена *FSHR* сочетается со сниженным ответом на экзогенные гонадотропины при попытках стимуляции цикла, эта связь пока не была подтверждена в исследованиях больших когорт испытуемых.

Редкие мутации в генах, имеющих первостепенное значение в развитии яичников и в фолликулогенезе у мышей или других животных, также вызывают первичную яичниковую недостаточность и у человека. К идентифицированным к настоящему времени генам относят ген гомеобокса *NOBOX* и ген *FIGLA* транскрипционного фактора «спираль–петля–спираль» [402, 406, 407]. Несмотря на то что эти мутации редко встречаются в некоторых популяциях, в некоторых когортах мутации гена *NOBOX* обнаруживают у 5,6–6,2% женщин, страдающих яичниковой недостаточностью [406]. На основании анализа заболеваемости семейной ранней яичниковой недостаточностью было описано несколько редких мутаций генов, участвующих в мейозе. К ним относят мутацию со сдвигом рамки считывания в гене стромального антигена 3 (*STAG3*), который кодирует мейоз-специфичную субъединицу кольца когезии, а также нонсенс-мутацию гена (*SYCE1*), кодирующего белок 1 центрального элемента синаптонемного комплекса [408].

Мутации гена *GDF9* были описаны как причина несиндромной первичной яичниковой недостаточности у людей [409–412]. Напротив, у матерей дизиготных двойняшек повышена частота вариантов гена *GDF9*, а миссенс-варианты *GDF9* были обнаружены

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

у китайских женщин с синдромом поликистозных яичников. Взаимоотношения между вариантами *GDF9*, рождением двоен и синдромом поликистозных яичников пока не были подтверждены, как не была обнаружена и причинная связь между этими генетическими вариантами и упомянутыми фенотипами.

Полиморфизмы гена, кодирующего альфа-субъединицу ингибина (*INHA* 769G > A, A257T), были описаны в нескольких работах в сочетании с преждевременной яичниковой недостаточностью, но другие исследователи оспаривают эту связь [413]. Примечательно, что исследования на полном геноме, посвященные поискам генов, отвечающих за возраст наступления менопаузы, не обнаружили соответствующих сигнальных путей для большинства упомянутых выше генов.

Воздействие окружающей среды на функцию яичников

Курение сигарет представляет собой фактор окружающей среды, который приводит к ускорению старения яичников [414]. Курение уменьшает численность пула яичниковых фолликулов и ускоряет наступление менопаузы в среднем на 2 года. Курение также снижает естественную спонтанную фертильность, приводит к худшим результатам применения вспомогательных методов оплодотворения, а также к повышению частоты трисомии 21-й хромосомы у плода. Содержание котинина в фолликулярной жидкости является мерой экспозиции женщины к табачному дыму, положительно коррелирует с перекисным окислением липидов и отрицательно коррелирует с активностью антиоксидантов. Поскольку ингибиторы окислительного стресса имитируют способность ФСГ предупреждать апоптоз в фолликулах, постольку изменение перекисной и антиоксидантной активности в фолликулярной жидкости женщин, подверженных действию табачного дыма, может объяснить механизм вызываемого курением ускорения старения яичников. Курение может также привести к накоплению делеций в митохондриальных ДНК в результате окислительного стресса. В опытах на животных полициклические ароматические углеводороды, входящие в состав табачного дыма, повышали экспрессию проапоптозного гена *Bax* в яичниках, что приводило к атрезии фолликулов. Двуцепочечные разрывы ДНК, происходящие под действием химиотерапевтических препаратов, также могут приводить к ускорению старения яичников, что подтверждается выдающейся ролью сигнальных путей факторов репарации ДНК в задержке наступления менопаузы.

Воздействие табачного дыма на плод также сочетается со снижением фертильности. Исследования состояния яичников плода во втором триместре беременности указывают на то, что это может происходить в результате изменения соотношения активин/ингибин и нарушения функций эстрогенных сигнальных путей ниже активированных рецепторов ароматических углеводородов, что приводит к нарушению регуляции активности критически важных для развития генов: *ESR2*, *CYP11A1* и *NOBOX* [415]. Есть также данные о том, что пренатальная экспозиция к табачному дыму приводит к значительному уменьшению объема соматических клеток в яичниках плода в первом триместре беременности, что может стать причиной дальнейшего развития дисфункции фолликулов [416].

Имеют место обширные и активные взаимодействия между состоянием питания, метаболизмом и репродуктивной функцией; эти взаимодействия опосредуются сигналами эстрогенных рецепторов [417]. Таким образом, питание и метаболический статус оказывают сильное влияние на функцию яичников. Функции фолликулов, включая развитие и созревание ооцитов, регулируются сложными сигнальными путями [418]. На самом деле у женщин, страдающих ожирением, наблюдают сниженную способность к зачатию, даже если у них имеют место регулярные овуляции [419]. Интересно, что при более высоком ИМТ возрастает число неудачных попыток добиться беременности и рождения живого плода с помощью вспомогательных методов оплодотворения, но только в тех случаях, когда используют ооциты будущей матери, а не донорские яйцеклетки [420]. Эти данные позволяют предположить, что ооциты, находящиеся под действием измененной метаболической среды, характерной для ожирения, в меньшей мере способны к развитию, чем ооциты женщин, не страдающих ожирением. У женщин с высоким ИМТ имеет место изменение уровней содержания в фолликулярной жидкости нескольких метаболитов и маркеров воспаления, которые снижают жизнеспособность ооцитов, а их концентрация тесно коррелирует с частотой репродуктивных нарушений [421]. Вероятно, это положение является результатом нарушения функции митохондрий и стрессовых воздействий на эндоплазматический ретикулум заинтересованных ооцитов, что показывают исследования митохондрий ооцитов грызунов с экспериментальным ожирением [422].

У плода матери, страдающей ожирением, также могут развиться нарушения функции фетальных яичников. Например, потомки крыс, получавших насыщенный жирами корм только во время беременности, обладали меньшим числом ооцитов и большим числом атретичных фолликулов уже во взрослом состоянии [423]. Более того, исследование множества поколений мышей, получавших корм с высоким содержанием жира и/или с высоким содержанием сахара, показало, что у потомства страдала не только функция митохондрий, причем эти нарушения передавались и дальше по женской линии [424].

В опытах на животных было установлено, что многие химические соединения, присутствующие в окружающей среде, оказывают вредоносное воздействие на качество ооцитов и функцию яичников [425]. Несмотря на то что большая часть этих исследований была выполнена на грызунах и жвачных животных, одно исследование воздействия бисфенола A на плоды макак-резусов показало, что это поистине вездесущее вещество вызывает нарушения мейоза и аномалии в образовании примордиальных фолликулов [426]. К сожалению, мы располагаем недостаточными данными в отношении людей; большая часть исследований проводилась с участием бесплодных женщин, часто

World peace!

в условиях вспомогательной индукции репродуктивных циклов. Такие исследования ограничены в силу невозможности точного контроля экспозиции к самым разнообразным генетическим и экологическим факторам. Например, в одном проспективном исследовании женщин, желавших лечиться от бесплодия, было обнаружено, что повышение содержания фталатов в моче сочеталось с уменьшением числа антральных фолликулов в яичниках [427]. Эти данные позволяют думать о причинной связи, но бесплодие можно объяснить и независимо действующими предикторами, включая одновременную экспозицию к другим потенциально вредным веществам в окружающей среде, в пищевом рационе, а также к иным факторам, связанным с образом жизни, каковые могут влиять на экспозицию к фталатам и на количество антральных фолликулов.

Оценка яичникового резерва и предсказание длительности репродуктивного периода

- Было предложено множество тестов для оценки величины яичникового резерва, включая измерение количества фолликулярных факторов и концентрации гипофизарных гормонов, которые регулируют активность фолликулярных факторов.
- Используют как определение базального уровня секреции гормонов, так и пробы со стимуляцией (провокационные пробы).
- В тестах проверяют количество фолликулов, а не качество ооцитов.
- Измерение уровня антимюллерова гормона и числа антральных фолликулов считают наиболее информативными методами определения яичникового резерва и интенсивности ответа на стимуляцию яичников.

Для оценки объема яичникового резерва были предложены разнообразные методы, включая методы определения базальных яичниковых функций (например, подсчет числа антральных фолликулов, определение уровня антимюллерова гормона) и методы, предусматривающие оценку ответа яичника на стимуляцию (например, кломифеновый тест, стимуляция агонистом ГРГ) (см. рис. 8.22). Эти тесты были включены в модели предсказания репродуктивного старения и возраста наступления менопаузы. Однако эти модели грешат слишком широким доверительным интервалом, что ограничивает их применение в клинической практике. Важная проблема заключается в том, что доступные на сегодняшний день биомаркеры определения яичникового резерва позволяют оценить количество, но не качество фолликулов и/или яйцеклеток [428–435].

Можно с достаточным основанием утверждать, что некоторые из этих тестов оценки яичникового резерва способны хорошо предсказывать реакцию яичников и исходы лечения бесплодия в контексте вспомогательной репродукции. Даже несмотря на то что в этих тестах используют разные методы оценки, польза от таких комбинированных тестов продолжает оживленно обсуждаться. Более того, отношение результатов применения этих методов к величине «нормального» яичникового резерва еще предстоит определить, потому что многие данные литературы основаны на перекрестном анализе [436]. Наиболее информативными тестами оценки яичникового резерва в настоящее время считают подсчет антральных фолликулов и измерение уровня антимюллерова гормона в сыворотке крови.

Подсчет антральных фолликулов

Наполненные жидкостью фолликулы размером от 2 до 10 мм (антральные фолликулы) могут визуализироваться при трансвагинальной ультрасонографии. Число этих фолликулов (определяемых по размерам либо от 2 до 5, либо от 2 до 10 мм) соответствует числу примордиальных фолликулов и ранних растущих фолликулов, которые слишком малы для визуализации современными методами. Число антральных фолликулов тесно коррелирует с хронологическим возрастом и ответом яичника на контролируемую стимуляцию, включая выход ооцита. При этом надо помнить, что ультразвуковое исследование не позволяет отличить нормальный фолликул от атретичного.

Фолликулостимулирующий гормон и эстрадиол

В течение 10 лет после наступления менопаузы уровень ФСГ в сыворотке постепенно повышается. Повышение уровня ФСГ и эстрадиола на 3-й день цикла является предиктором снижения яичникового резерва. Обычно за «норму» принимают уровень ФСГ на 3-й день цикла меньше 10 МЕ/мл, а уровень эстрадиола меньше 80 пг/мл. Однако показатели секреции ФСГ широко варьируют, и имеет место перекрывание показателей, полученных у молодых и более зрелых женщин.

Ингибин В

Ингибин В, вырабатываемый в когортах развивающихся антральных фолликулов, считается биологическим маркером яичникового резерва. Уровень ингибина В снижается с возрастом не постепенно. В течение 4–5 лет после наступления менопаузы его концентрация в сыворотке снижается до неопределимых величин (согласно классификации комитета по репродуктивному старению [STRAW] это стадия 3а). Низкие значения уровня ингибина В в крови являются при их обнаружении наилучшим поздним маркером уменьшения числа фолликулов. Следовательно, нельзя рекомендовать в качестве предиктора базовый уровень ингибина В, и, следовательно, это соединение нельзя рекомендовать в качестве предиктора сниженного ответа на гиперстимуляцию яичников, а также нельзя рассматривать как ценный биомаркер яичникового резерва.

Антимюллеров гормон

Антимюллеров гормон (АМГ) продуцируется гранулезными клетками мелких фолликулов и гранулезоклеточных опухолей [437–440]. Представляется, что

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

продукция АМГ независима от секреции гонадотропинов, поэтому его уровень практически не колеблется в зависимости от фаз менструального цикла. Таким образом, уровень АМГ может быть информативным независимо от времени забора проб. Уровень АМГ снижается с возрастом и тесно коррелирует с числом антральных фолликулов, наблюдаемых в ходе ультразвукового исследования. Из всех потенциальных биологических маркеров яичникового резерва АМГ раньше других снижается с возрастом, что послужило основанием для того, чтобы использовать уровень АМГ для предсказания срока наступления естественной менопаузы или оценки репродуктивного потенциала. Следовательно, АМГ является ценным маркером старения яичников, и его можно использовать для предсказания гипо- и гиперреактивности на контролируемую стимуляцию яичников, а также для оценки функции яичников после гонадотоксической терапии по поводу злокачественных новообразований, так как уровень АМГ тесно коррелирует со степенью повреждения гонад. К сожалению, стандартизованные наборы для определения уровня АМГ пока недоступны для клиницистов.

Уровень АМГ бывает неизменно повышенным у женщин с синдромом поликистозных яичников, и этот анализ признан полезным в диагностике заболевания. Тест отличается высокой чувствительностью (97%) и специфичностью (44–95%), если уровень АМГ превышает пороговое значение 20 пмоль/л. Другие авторы считают, что определение концентрации АМГ позволит лучше, чем трансвагинальное ультразвуковое исследование, отличать женщин с гиперандрогенизмом и ановуляторными циклами от женщин с регулярными овуляциями и без гиперандрогенизмом. Измерение уровня АМГ менее информативно в диагностике синдрома поликистозных яичников у подростков, потому что для них нет референсных значений, полученных в лонгитудинальных исследованиях [441].

Провокационные пробы

Для улучшения качества оценки яичникового резерва и предсказания ответа на контролируемую стимуляцию яичников и вероятности наступления беременности были разработаны провокационные тесты. Эти провокационные тесты не рекомендуется использовать для рутинного скрининга, потому что пока не доказана их более высокая точность в сравнении с тестами, в которых измеряют базальные уровни; в частности, это касается числа антральных фолликулов и измерения уровня АМГ.

Тест с введением цитрата кломифена является провокационной пробой на выявление яичникового резерва, при выполнении которой на 3-й день цикла определяют уровень ФСГ в крови, затем вводят кломифена цитрат (в дозе 100 мг/сут) с 5-го по 9-й день цикла. Следующее определение концентрации ФСГ выполняют на 10-й день менструального цикла. Результат теста считается положительным, если уровень ФСГ оказывается повышенным при первом или втором анализе. Несмотря на то что эта методика является более громоздкой, чем определение только базального уровня ФСГ, она позволяет выявить снижение яичникового резерва при нормальном результате первого анализа (на 3-й день цикла).

Другой провокационный тест, основанный на оценке чувствительности фолликулов к ФСГ через 24 ч после введения агониста ГРГ, был апробирован в небольшом числе исследований. Этот тест позволяет предсказать сниженный ответ яичников на стимуляцию и шансы наступления беременности в контексте экстракорпорального оплодотворения.

Третий провокационный тест, также исследованный в небольшом числе научных центров, заключается в измерении уровня эстрадиола и ингибина В в ответ на введение однократной дозы ФСГ. Некоторые исследователи утверждает, что существует тесная положительная корреляция между чувствительностью фолликулов к ФСГ и числом антральных фолликулов в яичниках.

Генетические маркеры

Несмотря на быстрое накопление знаний о мутациях и потенциально вредоносных генетических вариантах, сочетающихся с преждевременной яичниковой недостаточностью или ранним наступлением менопаузы, пока не существует генетического скрининга, который можно было бы рекомендовать для оценки яичникового резерва, за исключением выявления в особых случаях премутации гена *FMR1*, описанной выше.

Эндокринная активность яичников в постменопаузе

- В норме яичник в постменопаузе секретирует небольшое количество стероидных гормонов, преимущественно андрогенов; яичники в постменопаузе продуцируют очень мало эстрогенов.
- Андрогены поступают в кровь женщины, находящейся в постменопаузе, преимущественно из надпочечников, но воротные клетки яичника тоже могут секретировать андрогены в небольших количествах.
- Яичники в период постменопаузы крупнее и секретируют больше андрогенов у женщин, страдающих раком эндометрия.

Несмотря на то что в постменопаузе яичники лишены фолликулов, яичник не полностью теряет свою эндокринную функцию, обладая в разной степени способностью к продукции андрогенов [442–453]. Яичник в постменопаузе считается источником тестостерона, но существуют большие различия между индивидами в отношении продукции андрогенов (*рис. 8.23*). Это может быть отражением вариабельности числа и активности воротных клеток. Концентрация циркулирующего тестостерона в менопаузе лишь немного ниже концентрации тестостерона в крови женщин, находящихся в пременопаузе. Содержание тестостерона в плазме крови уменьшается на 50% после оофорэктомии, а в яичниковой вене концентрация тестостерона в менопаузе выше, чем в периферической крови [444–446].

Worldbreace!

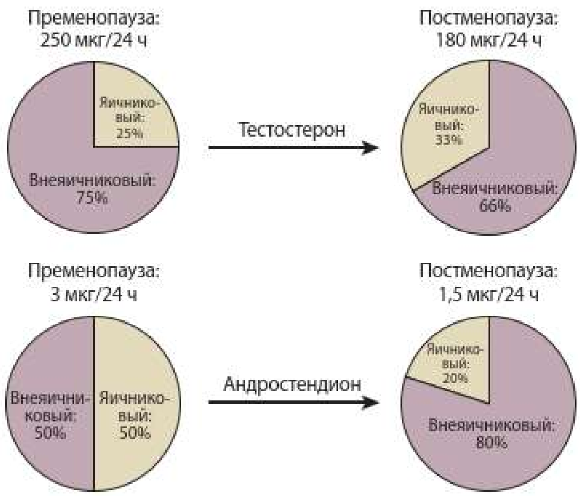


РИС. 8.23. Источники андрогенов у женщин в пременопаузе и постменопаузе

Яичник в постменопаузе, вероятно, секретирует не более 20% от суточной продукции андростендиона, а главным его источником являются надпочечники. Это предположение подтверждается следующими наблюдениями:

1) содержание андростендиона в сыворотке очень незначительно снижается после оофорэктомии;
2) секреция андростендиона подчиняется суточному ритму (что говорит о надпочечниковом происхождении этого андрогена);
3) содержание андростендиона в крови уменьшается после введения дексаметазона;
4) уровень андростендиона в крови повышается после введения АКТГ, но не после введения ХГЧ;
5) разница между содержанием андростендиона в яичниковой вене и содержанием андростендиона в периферической крови больше у женщин в менопаузе, чем у женщин в пременопаузе.

Некоторые авторы пришли к выводу о том, что яичник в период менопаузы не является главным местом биосинтеза андрогенов. Cauley и соавт. [445] исследовали уровни гормонов у женщин в постменопаузе с сохранными и удаленными яичниками и не выявили статистически значимой разницы между двумя группами. Couzinet и соавт. [446] сообщили, что уровень андрогенов плазмы был очень низок у женщин в постменопаузе, страдавших надпочечниковой недостаточностью, но уровень андрогенов был почти одинаков у женщин в постменопаузе, перенесших оофорэктомию, и у женщин с сохранными яичниками при нормальной функции надпочечников. Эти исследователи также показали, что введение дексаметазона сильно снижало уровень андрогенов в сыворотке, в то время как введение ХГЧ практически не влияло на уровень андрогенов, что подтверждает предположение о том, что главным источником андрогенов в менопаузе у женщин являются надпочечники.

В постменопаузе эстрогены появляются в крови исключительно в результате экстрагландулярной ароматизации андростендиона [447]. Оофорэктомия не приводит к существенному снижению экскреции эстрогенов с мочой у женщин в постменопаузе. Однако выполненная после оофорэктомии адреналэктомия практически прекращает экскрецию эстрогенов с мочой. Longcope и соавт. [448] обнаружили значимый градиент концентрации эстрадиола в тканях яичников в постменопаузе у менее чем 20% обследованных ими женщин. На основании своих исследований *in vitro* ученые заключили, что строма яичников в постменопаузе неспособна ароматизировать андрогены [449].

Инкубация срезов стромы яичников женщин, находящихся в постменопаузе, в растворе прегненолона приводила к получению прогестерона, дегидроэпиандростерона и тестостерона. Инкубация полосок воротной ткани яичников находящихся в менопаузе женщин показала, что стероидогенез в них напоминает стероидогенез в клетках стромы. Однако общее количество синтезированных в воротной ткани стероидов было значительно больше, чем стероидов, образующихся в строме. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что воротные клетки играют более важную роль, чем клетки стромы, в стероидогенном потенциале постменопаузальных яичников. В согласии с таким взглядом находятся результаты иммуногистохимических исследований, показавших, что стромальные клетки постменопаузальных яичников редко экспрессируют P450scc, 3β-гидроксистероиддегидрогеназу и P450c17, т.е. три стероидогенных фермента, необходимых для биосинтеза андрогенов. Экспрессия стероидогенных ферментов, участвующих в биосинтезе андрогенов, наиболее высока у женщин с раком эндометрия или гиперплазией эндометрия [450]. У женщин первой группы имеет место тенденция к увеличению объема яичников.

В литературе были сообщения, согласно которым введение ХГЧ женщинам в постменопаузе приводило к небольшому увеличению концентрации циркулирующего тестостерона [451]. Ежедневное введение ХГЧ вызывает гиперплазию воротных клеток яичника, а гистохимические методы исследования подтверждают, что в этих клетках происходит активный стероидогенез [452]. Введение ХГЧ, но не АКТГ, приводило к повышению в яичниках продукции андрогенов, но не эстрогенов. Введение женщинам, находящимся в постменопаузе, длительно действующих агонистов ГнРГ, вызывало снижение концентрации циркулирующего тестостерона, а также снижение концентрации циркулирующего эстрадиола на 22%. Падение концентрации эстрадиола в сыворотке было, вероятно, следствием снижения уровня тестостерона в крови. Все вместе эти наблюдения позволяют предположить, что биосинтез яичниковых андрогенов может в какой-то степени зависеть от воздействия гонадотропинов.

Как можно судить по обобщенным данным вышеупомянутых исследований, основным сайтом стероидогенеза в постменопаузальном яичнике могут быть воротные клетки. Связывающие сайты для ЛГ и ФСГ были обнаружены и идентифицированы в кортикальной строме и воротных клетках [453]. Добавление ХГЧ к воротным клеткам приводит к повышению образования цАМФ и активации биосинтеза стероидов, что

Would peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

указывает на сохранение в яичниках чувствительности к гонадотропинам.

В постменопаузальном яичнике может происходить гиперплазия стромы, при этом яичник увеличивается в размерах с образованием гиперпластических стромальных узелков, состоящих из богатых жиром лютеинизированных клеток, напоминающих клетки внутренней текальной оболочки. Яичники со стромальной гиперплазией продуцируют большие количества андростендиона, что приводит к гирсутизму и вирилизации [454]. Воротные клетки могут послужить источником функциональной неоплазии (т.е. хилюсно-клеточных опухолей) [455–457]. Эти опухоли обычно продуцируют большие количества андрогенов, что приводит к вирилизации, но при этом могут проявляться и симптомы избыточной секреции эстрогенов, если имеет место значительная периферическая ароматизация циркулирующих андрогенов.

Основная библиография

Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC: Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 30: 465–493, 2009.

Conti M, Hsieh M, Zamah AM, et al: Novel signaling mechanisms in the ovary during oocyte maturation and ovulation. *Mol Cell Endocrinol* 356: 65–73, 2012.

de Castro FC, Cruz MH, Leal CL: Role of growth differentiation factor 9 and bone morphogenetic protein 15 in ovarian function and their importance in mammalian female fertility—a review. *Asian-Australas J Anim Sci* 29 (8): 1065–1074, 2016.

Devoto L, Fuentes A, Kohen P, et al: The human corpus luteum: life cycle and function in natural cycles. *Fertil Steril* 92: 1067–1079, 2009.

Edson MA, Nagaraja AK, Matzuk MM: The mammalian ovary from genesis to revelation. *Endocr Rev* 30: 624–712, 2009.

Grive KJ, Freiman RN: The developmental origins of the mammalian ovarian reserve. *Development* 142 (15): 2554–2563, 2015.

Hsueh AJ, Kawamura K, Cheng Y, et al: Intraovarian control of early folliculogenesis. *Endocr Rev* 36 (1): 24, 2015, doi:10.1210/er.2014–1020.

Jones KT, Lane SI: Molecular causes of aneuploidy in mammalian eggs. *Development* 140 (18): 3719–3730, 2013.

Matsuda F, Inoue N, Manabe N, et al: Follicular growth and atresia in mammalian ovaries: regulation by survival and death of granulosa cells. *J Reprod Dev* 58: 44–50, 2012.

Nelson SM, Telfer EE, Anderson RA: The ageing ovary and uterus: new biological insights. *Hum Reprod Update* 19: 67–83, 2013.

Persani L, Rossetti R, Cacciatore C: Genes involved in human premature ovarian failure. *J Mol Endocrinol* 45: 257–279, 2010.

Stolk L, Perry JR, Chasman DI, et al: Meta-analyses identify 13 loci associated with age at menopause and highlight DNA repair and immune pathways. *Nat Genet* 44: 260–268, 2012.

Young JM, McNeilly AS: Theca: the forgotten cell of the ovarian follicle. *Reproduction* 40: 489–504, 2010.

Zhang H, Liu K: Cellular and molecular regulation of the activation of mammalian primordial follicles: somatic cells initiate follicle activation in adulthood. *Hum Reprod Update* 21 (6): 779–786, 2015.

Zuccotti M, Merico V, Cecconi S, et al: What does it take to make a developmentally competent mammalian egg? *Hum Reprod Update* 17 (4): 525–540, 2011.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World peace!

ГЛАВА 9

Структура, функция и оценка состояния женского репродуктивного тракта

Брюс А. Лесси
Стивен Л. Янг

Маточные трубы, эндометрий и миометрий, а также шейка матки совместно и согласованно функционируют для приема гамет, облегчения оплодотворения, поддержания роста эмбриона и, наконец, обеспечения своевременного изгнания зрелого плода. Подготовка рецептивного репродуктивного тракта программируется яичниковыми стероидными гормонами, непосредственно действующими на свои рецепторы, а также косвенно за счет регулируемого стероидами промежуточного действия факторов роста, цитокинов и внутриклеточных сигнальных молекул. Эта глава посвящена описанию структурных и биохимических изменений эндометрия в ходе нормального менструального цикла и беременности, клинической оценки этих изменений и патофизиологии некоторых важных расстройств, имеющих отношение к функции эндометрия (см. главы 14, 25 и 26).

Компоненты рецептивного эндометрия включают: эпителий просвета матки, претерпевающий специализацию апикальной поверхности за счет экспрессии адгезионных молекул, обеспечивающих прикрепление бластоцисты; железистые эпителиальные клетки, секретирующие вещества, поддерживающие развитие бластоцисты; децидуальные клетки и крупные зернистые лимфоциты, которые модулируют функцию трофобласта и кровеносных сосудов, обеспечивая их циклическую регенерацию путем неоангиогенеза. Взаимная регуляция активности этих компонентов достигается за счет секреции и деятельности ростовых факторов, белков, связывающих ростовые факторы, ангиогенных факторов, цитокинов и стромального внеклеточного матрикса, который облегчает инвазию и врастание трофобласта. Сочетанное действие паракринных и эндокринных факторов совместно с внеклеточным матриксом способствует пролиферации и пенетрации трофобласта в эндометрий при ограничении его избыточного роста.

Врожденные и адаптивные иммунные функции, регулируемые стероидными гормонами, совместно защищают среду репродуктивного тракта, но и одновременно модулируют свою активность так, чтобы материнский организм не отторгал чужеродный плод. В начальной фазе рецепции сосудистая система питает эндометрий; затем эта система перестраивается под влиянием врастающего трофобласта и превращается в сосудистую систему плаценты. Координированные сокращения миометрия способствуют миграции сперматозоидов в цикле зачатия, а также облегчают продвижение эмбриона к месту имплантации.

В отсутствие зачатия эндометрий отслаивается в ходе контролируемой квазивоспалительной реакции, в реализации которой принимают участие металлопротеиназы матрикса, воспалительные цитокины, местно продуцируемые вазоактивные вещества и сокращения матки, способствующие ремоделированию, гемостазу и изгнанию децидуального эндометрия. Компартментализованные и специализированные клетки эндометрия, расположенные на оголившейся после менструации поверхности, проявляют замечательную способность к регенерации, обеспечивая в следующем цикле подготовку новой интактной поверхности просвета, готовой принять ооцит и обеспечить его возможное оплодотворение.

Структура и функция

- Основная функция эндометрия заключается в обеспечении иммунопривилегированного сайта имплантации эмбриона и питательной среды для плода на время беременности.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- Циклическая дифференцировка эндометрия зависит от действия стероидных гормонов, которые осуществляют его за счет специфических каскадных механизмов с участием сложных молекулярных сигнальных путей.
- Эндометрий претерпевает повторяющиеся эпизоды пролиферации, секреции и менструации до 400 раз в течение репродуктивной жизни женщины, не проявляя при этом заметные признаки старения.
- Имплантация эмбриона требует сложной последовательности изменений эндометрия, которые считаются критически важными для способности эндометрия к приему эмбриона.
- Воспалительное поражение эндометрия приводит к феномену, называемому резистентностью к прогестерону, которая может стать причиной бесплодия и преждевременного прерывания беременности.
- В клинической практике с успехом выполняют трансплантацию матки, но неблагоприятные последствия длительного приема иммуносупрессоров и угроза отторжения препятствуют широкому внедрению этого метода.

Онтогенез матки

Женский репродуктивный тракт образуется из мочеполового гребня, который на 6-й неделе развития дает начало парным мезодермальным мезонефротическим каналам (мюллеровым протокам), образующимся из продольных инвагинаций целомического эпителия (см. главу 16) [1, 2]. Дистальные концы становятся маточными трубами, а проксимальные на 10-й неделе срастаются, образуя примордиальную матку и верхний отдел влагалища. Тонкая перегородка, остающаяся после слияния, постепенно рассасывается, в результате чего возникает одна полость матки и влагалища. Примордиальная матка вначале выстлана простым кубовидным эпителием, который затем становится цилиндрическим и ложномногослойным. Под эпителием находится плотная мезенхима, из которой образуется строма эндометрия и окружающий его миометрий. Железистый эпителий возникает из эпителия просвета матки, погружаясь затем в строму, как было показано в опытах на животных моделях [3]. К 22-й неделе эмбрионального развития матка приобретает черты взрослого зрелого органа. Под влиянием плацентарных стероидных гормонов к 32-й неделе беременности в матке плода наблюдаются секреторная активность, накопление гликогена и отек стромы. После рождения, на фоне падения уровня плацентарных эстрогенов и прогестерона, эндометрий атрофируется; теперь он представляет собой слабо васкуляризованную строму с рассеянными в ней немногочисленными железами.

Роль генов семейства Wnt и Homeobox

Описанное выше развитие эмбрионального женского полового тракта стимулируется в большой мере секретируемыми лигандами, продуктами экспрессии генов семейства wingless-type MMVT (Wnt) (*WNT4, WNT5A, WNT7A*) и регуляторами транскрипции генного семейства Homeobox (HOX) (*рис. 9.1*) [4, 5]. Эта морфогенетическая программа может осуществляться только в отсутствие антимюллерова гормона (АМГ), представителя семейства ростовых факторов β, секретируемого клетками Сертоли эмбриональных яичек. В отсутствие тестостерона и АМГ, мюллеровы протоки удлиняются и развиваются в маточные (фаллопиевы) трубы, матку и верхний отдел влагалища. Фаза элонгации мюллеровых протоков требует участия ряда факторов. Вследствие общего эмбрионального происхождения у мышей развитие почек, мочеточников и репродуктивного тракта представляет собой единый процесс, требующий участия других специфических генов, в том числе *Pax2, Lim1, Emx2*, а также представителей генных семейств Wnt и абдоминального HOXA [6]. *Lim1* кодирует транскрипционный фактор, который совместно с фактором PAX2 исключительно важен для развития мочеполового тракта [7]. У мышей с делецией гена *Lim1*

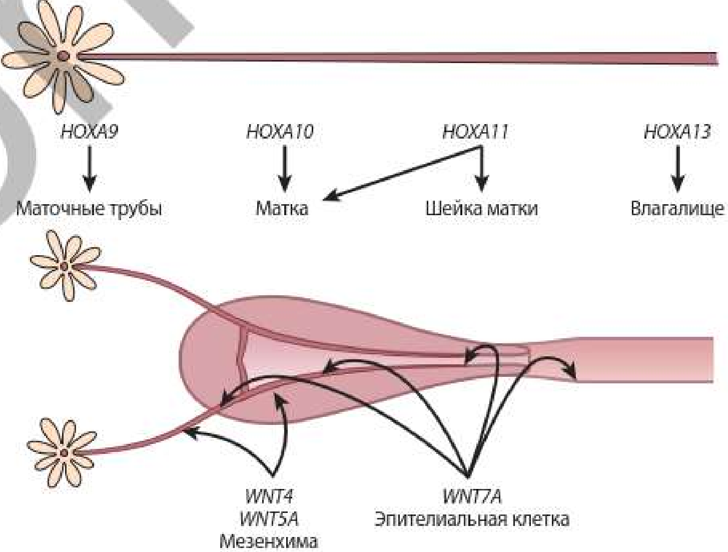


РИС. 9.1. Закономерности экспрессии генов HOX и WNT в женском репродуктивном тракте в ходе его развития (С изменениями из: Taylor HS: The role of HOX genes on the development and function of the female reproductive tract. *Semin Reprod Med* 18:81–89, 2000)

отсутствуют матка и маточные трубы [8]. У мышей с делецией гена *Pax2* отсутствуют почки, мочеточники и половые пути [9]. Не наблюдают также каудальную элонгацию парамезонефротического канала. EMX2 является еще одним фактором транскрипции генного семейства Homeobox, который исключительно важен для развития мочеполового тракта [10, 11]. EMX2 обширно экспрессируется в матке взрослых особей; уровень экспрессии тесно коррелирует с пролиферацией клеток и подавляется при активации гена HOX, *HOXA10*. У мышей с делецией гена *Emx2* наблюдают снижение экспрессии PAX2 и LIM1, а также отсутствует продукт гена мезенхимальной сегментарной полярности WNT4, что позволяет предполагать чрезвычайно важную роль этого фактора транскрипции.

Исследование мышей с таргетированной инактивацией генов *Wnt* показало важность экспрессируемых ими сигнальных молекул в развитии репродуктивного тракта [4, 12]. Мюллеровы протоки отсутствуют у самок мышей, лишенных *Wnt4* — гена, экспрессируемого в мезенхиме [12]. Более того, у самок мышей, лишенных *WNT4*, наблюдают частичную реверсию пола вследствие сохранения вольфовых протоков. Случаи мутаций с делецией *Wnt4*, сочетающихся с регрессией мюллерова протока и фенотипом, характерным для гиперандрогенемии, напоминающим фенотип мышей, лишенных этого гена, наблюдали и у женщин [6]. Считают, что *WNT4* играет роль и в постнатальной функции матки, опосредуя сигналы прогестерона [13].

Ген *WNT9B* экспрессируется в эпителии вольфова протока и необходим для роста мюллерова протока [14]. Мутации гена *WNT9B* были обнаружены у женщин с синдромом Майера–Рокитанского–Кустера–Хаузера [15]. Эти дефекты развития мюллерова протока, как было выяснено, сочетаются с другими генными дефектами, в том числе в генах *PBX1*, *RBM8A* и *TBX6* [16–19]. Была выявлена роль и других генов с помощью картирования точек разрыва [20].

Дефицит гена *Wnt5a*, экспрессируемого в половых бугорках и мезенхиме генитального тракта, приводит у мышей к остановке развития половых бугорков и отсутствию наружных гениталий [4]. Экспрессия *WNT7A* дает начало люминальному и железистому эпителию маточных труб и матки [21], в то время как *WNT5* связан со стромальными клетками [12, 22]. *WNT7A* участвует в передаче паракринных сигналов в мезенхиме эндометрия. Мессенджер β-катенин является важным эффектором сигнального пути *WNT7A* и опосредует его воздействие на маточные трубы и корректное развитие матки [21]. Несмотря на то что мутации *WNT7A* не были обнаружены у женщин с аномалиями мюллерова протока [23, 24], у мышей, лишенных *Wnt7a*, маточная труба неотчетливо отделяется от верхнего рога матки, а в самой матке пролиферируют клетки, напоминающие морфологически клетки влагалища (в том числе многослойный эпителий без маточных желез); все это имеет место на фоне дезорганизации гладкой мускулатуры матки [4]. Утрачивается также постнатальная экспрессия *HOXA10* и *HOXA11* в матке. Представляется, что мезенхимальный β-катенин является важнейшим эффектором сигнального пути *Wnt7a* и опосредует его воздействие на маточные трубы и развитие матки [25]. Семейство генов *Wnt*, в том числе рецепторы и дальнейшие сигнальные молекулы, упорядоченно экспрессируются также и в репродуктивном тракте взрослых особей, а это указывает на то, что эти факторы играют и иную роль, помимо роли в раннем морфогенезе, например они регулируют действие стероидных гормонов во взрослых тканях (этот вопрос обсуждается ниже в этой главе) [26, 27].

Гены *HOX* кодируют транскрипционные факторы эволюционно консервативного семейства, все представители которого содержат ДНК-связывающий гомеодомен, в составе которого находятся 60 характерных аминокислотных остатков [6]. Эти транскрипционные факторы играют чрезвычайно важную роль в выстраивании клеток вдоль переднезадней оси и выборе путей их дальнейшего развития. Гены *HOX* млекопитающих организованы в четыре различных кластера, обозначаемые буквами от A до D; каждый кластер имеет отчетливую линейную организацию, параллельную порядку осуществления экспрессии по линии переднезадней оси эмбриона. Экспрессия генов *HOXA* в репродуктивном тракте людей и мышей осуществляется в консервативном неизменном порядке: *HOXA9* экспрессируется в маточных трубах, *HOXA10* и *HOXA11* — в матке, *HOXA11* — в шейке матки, а *HOXA13* — в верхнем отделе влагалища [6]. Несмотря на то что существует довольно строгое упорядоченное распределение активности и экспрессии генов *HOX* вдоль репродуктивного тракта, есть данные об избыточном действии и перекрывании между рядом расположенными генами. Подобно генам *WNT*, гены *HOXA* также экспрессируются во взрослой матке, и их экспрессия контролируется эстрогенами и прогестероном.

Важная роль генов семейства *HOX* в функции репродуктивного тракта была продемонстрирована в ходе опытов с таргетированной делецией специфических генов *HOXA* [28]. Еще одним важным открытием стало установление того факта, что причинами развития синдрома поражения кистей, стоп и гениталий (hand-foot-genital syndrome), а также синдрома Гутмахера, аутосомно-доминантных заболеваний, поражающих кости рук и ног, а также приводящих к развитию аномалий репродуктивного тракта (в том числе двурогой матки), являются мутации гена *HOXA13* [29, 30]. В настоящее время, однако, пока не обнаружены мутации в генах от *HOXA7* до *HOXA13* и в гене семейства HOX, кодирующем гомеобокс-1 пре-B-клеточной лейкемии (PBX1), у лиц с врожденным отсутствием матки и влагалища. Согласно современным данным, *HOXA10* и *HOXA11* участвуют в процессах имплантации [31, 32]. У мышей с таргетированными делециями генов *HOXA10* и *HOXA11* наблюдают небольшие аномалии в морфологии матки, в том числе трансформацию верхнего отдела матки с замещением маточных клеток клетками, гистологические характеристики которых напоминают клетки маточных труб (мутанты по *HOXA10*). У мышей, мутантов по *HOXA11*, наблюдают замедление развития стромы эндометрия и торможение экспрессии фактора, подавляющего лейкемию (LIF, leukemia inhibitory factor). Примечательно, что гомозиготные

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

по полной делеции генов *HOXA10* и *HOXA11* самки мышей бесплодны из-за маточных аномалий, а это позволяет предполагать важную роль этих генов в процессе имплантации эмбриона во взрослой матке. У мышей, лишенных H6-homeobox-3 (*Emx3*), еще одного гена из домена, кодирующего продукты HOX, также наблюдают бесплодие, возникающее в связи с нарушениями процессов имплантации эмбриона вследствие поражения экспрессии генов *WNT* и *LIF* [10].

Аномалии мюллерова протока представляют собой сложный комплекс врожденных дефектов, которые встречаются у 5% женщин [33]. В зависимости от стадии развития, на какой они возникают, эти дефекты могут быть легкими (сохранение перегородки в матке) или тяжелыми, с отсутствием шейки матки, матки или маточных труб. Нарушения эти могут сочетаться с бесплодием, эндометриозом и выкидышами, могут потребовать хирургической коррекции и часто обнаруживаются в период пубертата, если не раньше. Учитывая тесную взаимосвязь в развитии мюллерова протока и мочевой системы, не стоит удивляться тому, что иногда наблюдают одновременную агенезию почечного и мюллерова протока [34]. Закономерности и особенности генетического наследования аномалий мюллерова протока позволяют лучше понять эмбриологию морфогенеза репродуктивного тракта.

Действие стероидов в эндометрии

Многие, хотя и не все, эффекты действия стероидных гормонов на матку опосредуются их специфическими внутриклеточными рецепторами (см. главу 5). Эти ядерные рецепторы играют роль факторов транскрипции, претерпевающих удивительные пространственные и временные изменения в течение менструального цикла [35–38]. Ответ эндометрия на действие стероидных гормонов определяется количеством биологически доступного гормона, который в свою очередь определяется скоростью секреции гормонов, а также их метаболизмом, наличием определенных экспрессируемых рецепторов, коактиваторов и корепрессоров, а кроме того, действием ростовых факторов и цитокинов, модулирующих действие рецепторов стероидных гормонов [39–41]. Связанные с клеточной мембраной рецепторы, специфически распознающие стероидные гормоны, также координируют работу паракринных, аутокринных и юкстакринных механизмов, что позволяет объяснить быстроту действия стероидных гормонов [42–45].

Быстрые эффекты эстрадиола опосредуются по меньшей мере двумя разными рецепторами — связанным с мембраной ЭРα и недавно описанным интегральным, сопряженным с G-белком мембранным эстрогенным рецептором GREP, который первоначально назвали сопряженным с G-белком рецептором 30 (GRP30) [42–46]. GREP был идентифицирован как эстрогенный рецептор, а создание специфических агониста G-1 и антагониста G-15 позволило выявить важные функции этого неклассического эстрогенного рецептора во многих физиологических и патофизиологических процессах [47, 48]. В эндометрии этот рецептор присутствует в эпителиальных клетках в поздней пролиферативной фазе и появляется в строме и децидуальной оболочке в поздней фазе менструального цикла и во время беременности; регуляция активности этого рецептора нарушается при эндометриозе [49, 50]. Было показано, что G-1 индуцирует остановку клеточного цикла, поэтому может иметь потенциальное значение в лечении таких пролиферативных заболеваний, как эндометриоз [51]. GREP может также выступать в роли альдостеронового рецептора, и хотя механизм стероидной специфичности остается пока неясным, вероятно, в действии GREP принимает участие корецептор, возможно, RAMP-3 [52].

Эстрадиол является основным трофическим гормоном для матки, стимулируя рост матки через ЭРα, концентрация которых наиболее высока в пролиферативной фазе цикла и снижается после овуляции в ответ на повышение концентрации прогестерона (*рис. 9.2*) [53]. Иммуногистохимические исследования показывают, что наиболее интенсивное окрашивание эстрогенных рецепторов в ядрах эпителиальных, стромальных клеток и клеток миометрия имеет место в пролиферативной фазе, причем в наибольшей степени это касается эпителиальных клеток [36, 37]. После того как в лютеиновой фазе происходит повышение секреции прогестерона, число окрашивающихся эстрогенных рецепторов начинает уменьшаться; в этой фазе окрашивание эстрогенных рецепторов ограничено глубокими базальными железами и гладкими мышцами сосудов. Гибридизация *in situ* показала, что в эпителиальных, стромальных и гладкомышечных клетках транскрипты ЭРα и ЭРβ экспрессируются на всех стадиях цикла.

Существует ли порог дозы эстрогенов, необходимой для стимуляции роста матки? Кей и Пайк предположили, что порог достигается при концентрации эстрогена 50–100 пг/мл; при таком уровне концентрации запускается пролиферация эндометрия, при повышении концентрации дальнейшего ускорения пролиферации эндометрия не происходит. Эта оценка была сделана на основании сравнения пролиферации эндометрия, которую оценивали по степени включения меченого тимидина в ткань эндометрия, извлекаемую *ex vivo* в течение разных фаз менструального цикла на фоне соответствующих концентраций эстрадиола [54]. Эта гипотеза имеет значения для определения дозы эстрогенов, назначаемых женщинам в постменопаузе, когда необходимо соблюдать баланс между риском и полезным воздействием назначаемой дозы на функции костей, сердечно-сосудистой системы и эндометрия [55].

Снижение количества экспрессируемых ЭРα к моменту имплантации представляется важным физиологическим феноменом [56] и имеет место у представителей многих биологических видов [37, 38, 57]. Неспособность к снижению экспрессии ЭРα указывает на дисбаланс регуляторных механизмов взаимодействия стероидных гормонов и сочетается с резистентностью к прогестерону, эндометриозом и бесплодием [58, 59]. Механизм такого снижения числа рецепторов сложен, включает паракринное взаимодействие с сигнальными путями действия прогестерона, что мы обсудим ниже в этой главе.

World peace!

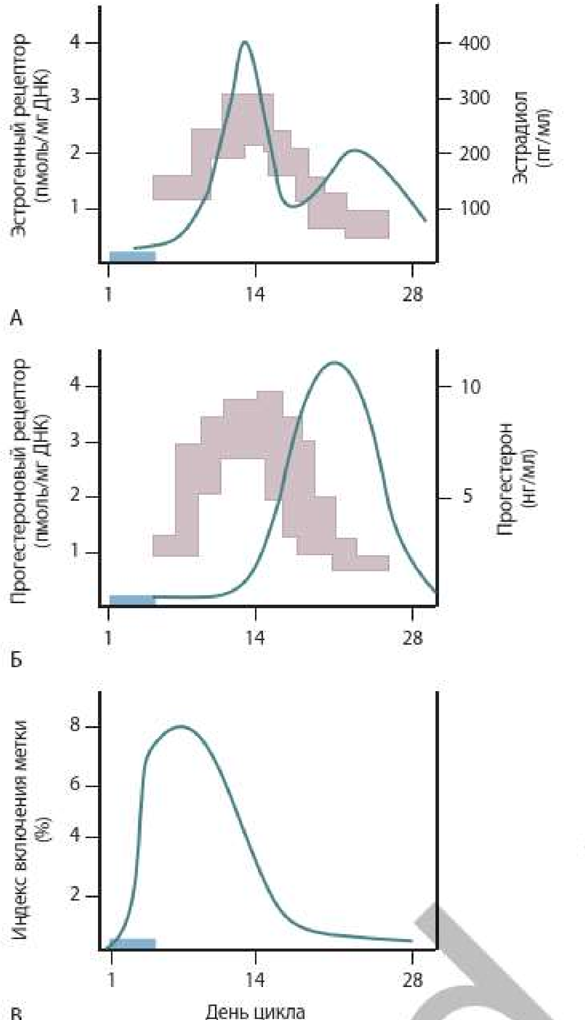


РИС. 9.2. Эстрогенные и прогестероновые рецепторы в клетках эндометрия в течение нормального менструального цикла. Концентрация эстрогенных рецепторов (окрашенная область на графике **А**) и прогестероновых рецепторов (окрашенная область на графике **Б**), средние значения содержания в плазме крови эстрадиола и прогестерона (**А** и **Б**) и интенсивность пролиферации эндометрия, оцениваемая по включению [^{3}H]-тимидина *in vitro* (индекс включения метки, **В**). *Голубыми горизонтальными полосками* обозначен период менструации (С изменениями из: Frolich M, Brand FC, van Hall EV: Serum level of unconjugated aetiocholonolone, androstendione, testosterone, progesterone, and oestrogenes during the normal menstrual cycle. *Acta Endocrinol [Copenh]* 81:548–562, 1976)

ЭРβ экспрессируются практически во всех тканях организма [60]. Несмотря на пренебрежимо малое влияние на имплантацию у самок мышей с делецией гена, кодирующего ЭРβ [61], этот рецептор все же играет достаточно важную роль в функции эндометрия. Подобно ЭРα, ЭРβ позитивно регулируется уровнем эстрогенов и отрицательно прогестероном [62]. Далее у мышей, лишенных в результате целенаправленной мутации ЭРβ, нарастает экспрессия рецепторов к прогестерону, что позволяет предположить угнетающую роль ЭРβ на экспрессию прогестероновых рецепторов, а возможно, и на модуляцию экспрессии ЭРα [63]. У мышей с делецией генов, кодирующих ЭРα, введение эстрогенов блокирует пролиферацию, а это позволяет думать, что ЭРβ опосредуют антиэстрогенный эффект и вызывают апоптоз эпителиальных клеток эндометрия [64]. В эндометрии человека ЭРβ, по некоторым данным, экспрессируется в железах и строме, но другие исследователи считают, что этот рецептор присутствует исключительно в сосудистом компартменте [60]. Относительно избыточная экспрессия ЭРβ была обнаружена в эктопическом эндометрии у больных эндометриозом. Парадоксально, но увеличение экспрессии ЭРβ в этой ситуации тесно коррелирует с усилением прогрессирования заболевания [65].

Был описан вариант ЭРβ, ЭРβcx/β2, который образуется в результате альтернативного сплайсинга восьмого экзона «классического» транскрипта ЭРβ (ЭРβ1) с формированием рецептора с измененной аффинностью к лигандам и коактиваторам [66]. Эти изоформы отличаются разной селективностью в отношении лигандов и разной аффинностью к коактиваторам. Паттерны экспрессии белков ЭРβ1 и ЭРβ2 в эндометрии различны: ЭРβ1 экспрессируется более интенсивно, чем ЭРβ2; уровень белка, экспрессируемого ЭРβ1, не изменяется в ходе менструального цикла, в то время как экспрессия ЭРβ2 уменьшается в железах функционального слоя, но не в базальном слое в середине секреторной фазы. Физиологическое значение этих изоформ ЭРβ для функции эндометрия остается пока неясным.

К другим представителям семейства эстрогенных рецепторов относят эстрогенные родственные рецепторы α (ERRα) и β (ERRβ), так называемые орфанные рецепторы, которые гомологичны классическому ЭРα. ERRα и его коактиватор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма-рецептор (PPAR-γ), коактиватор-1α, обширно экспрессируются в децидуальной оболочке, где ERRα стимулирует метаболические пути генерирования энергии, вероятно, для подготовки к имплантации [67]. Экспрессию ERRβ наблюдают в эндометрии на протяжении всего менструального цикла, а кроме того, и в маточных клетках естественных киллерах (uNK), но точная роль этого рецептора в эндометрии пока не определена [68].

Прогестерон является антагонистом эстрогенов в своем действии на эндометрий, так как стимулирует дифференцировку железистых и стромальных клеток через прогестероновые рецепторы (ПР). Антагонизм в отношении утеротропного действия эстрадиола проявляется комплексно в сочетании таких событий, как изменение экспрессии эстрогенных рецепторов, подавление индуцированной эстрогенами транслокации регуляторов клеточного цикла и индукция активности ферментов, разрушающих эстрадиол [55, 69, 70]. Все эти эффекты опосредуются специфическими ядерными рецепторами, экспрессия которых индуцируется эстрогенами, а действие модулируется дальнейшими паракринными взаимодействиями между эпителиальным и стромальным компартментами.

Существует множество изоформ ПР, но действие прогестерона опосредуется преимущественно за счет активации либо ПР-А, либо ПР-В. Обе изоформы кодируются одним и тем же геном ПР. Каждая изоформа самостоятельно и независимо экспрессируется в эндометрии, где более крупный ПР-В является мощным активатором транскрипции генов эндометрия, в то

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

время как ПР-A, которые короче на 164 аминокислотных остатка, подавляет активность ПР-B и других стероидных рецепторов, включая и эстрогенные. Форма ПР-A доминирует в строме, в то время как ПР-B преобладает в эпителиальной фазе ранней секреторной фазы цикла [71]. И ПР-A, и ПР-B действуют как транскрипционные факторы, взаимодействуя с промоторами специфических генов и корегуляторами. ПР-B, кроме того, действует и за счет негеномных механизмов, взаимодействуя с Src тирозинкиназами в цитоплазме, которые независимо модифицируют экспрессию генов [72–74]. Хотя в целом считается, что ПР-A осуществляет противоположные функции, этот рецептор необходим для децидуализации стромы, а активность ПР-B ослабевает в эпителиальном компартменте во время беременности. В самом деле, сохранение ПР в эпителии считают признаком нарушения восприимчивости и реактивности эндометрия или симптомом резистентности к прогестерону [75].

Изоформы ПР-A и ПР-B присутствуют в эпителиальном и стромальном компартменте эндометрия в пролиферативной и ранней секреторной фазе [76]. Через ПР прогестерон подавляет стимулируемую эстрогенами пролиферацию, уменьшая число эстрогенных рецепторов, но также и за счет индукции активности ферментов, расщепляющих эстрогены. В отличие от своего антипролиферативного действия на железистый эпителий, стромальный ПР стимулирует пролиферацию за счет активации сигнальных путей MAPK/AKT [77].

Считается, что множество других производных форм ПР присутствуют в эндометрии (*рис. 9.3*) [78–80]. Помимо ПР-A и ПР-B, существует усеченная изоформа ПР-C, идентифицированная в линии T47D клеток рака молочной железы [81]. Так как ПР-C может образовывать димеры с ПР-A и ПР-B, он может быть ингибирующим фактором, потому что неспособен взаимодействовать с промоторами генов. Была предложена гипотеза о возможном участии ПР-C в регуляции родовой деятельности [82].

Экспрессия классических ПР достигает пика во время овуляции как в эпителиальных, так и в стромальных клетках, а затем снижается. Экспрессия ПР повышается в ответ на действие эстрадиола, в то время как ее снижение после овуляции вызывается увеличением секреции прогестерона в лютеиновой фазе, когда под его действием происходит уменьшение числа его собственных рецепторов [42, 44, 83]. На 4-й день после овуляции заметно ослабевает окрашивание ПР в эпителиальных клетках; оно остается слабым или вообще отсутствует на протяжении всей секреторной фазы [37]. Наоборот, экспрессия ПР в стромальных клетках

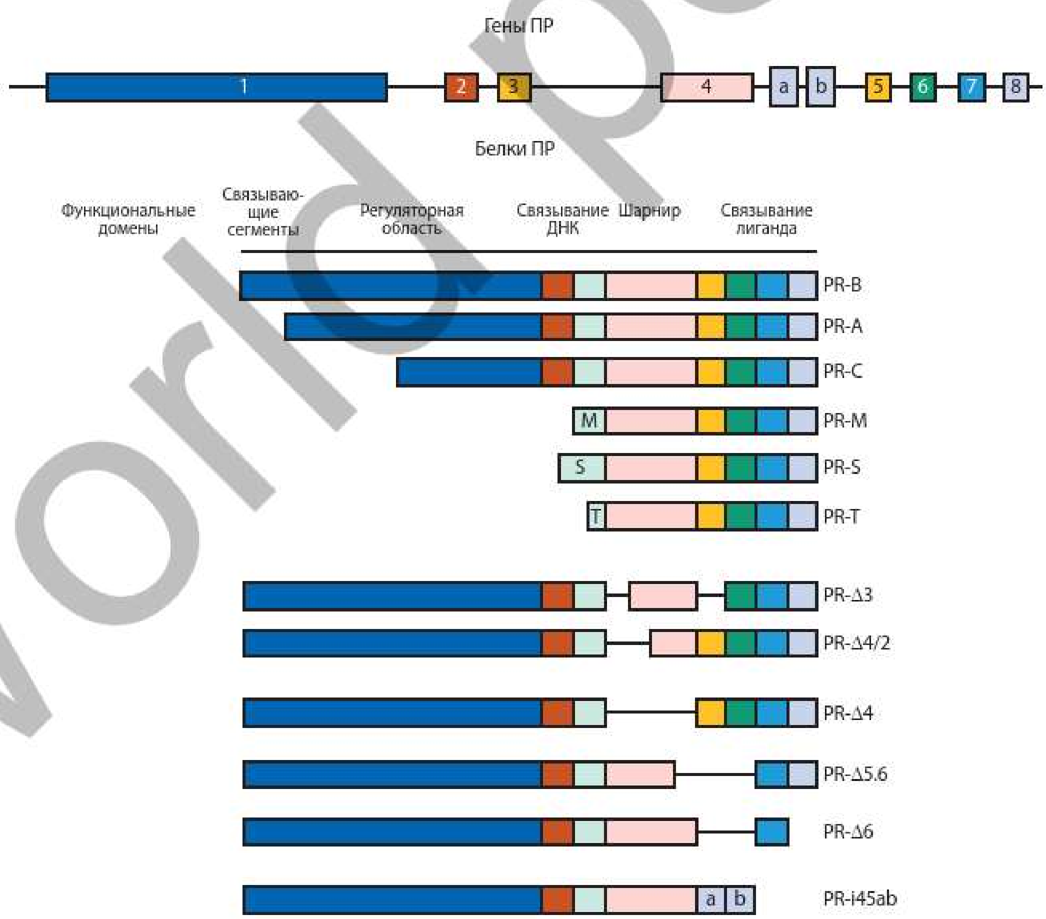


РИС. 9.3. Все изоформы прогестероновых рецепторов являются продуктами экспрессии одного и того же гена прогестеронового рецептора (PR) (С изменениями из: Patel B, Elguero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S: Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update* 21:155–172, 2015)

World peace!

остается высокой на протяжении всего менструального цикла и во время беременности, если она наступает. В целом ПР-A преобладает в строме, а ПР-B преобладает над ПР-A в эпителиальных клетках в секреторной фазе цикла [71]. ПР не выявляются в эндотелии сосудов или в их гладкомышечных клетках, но прогестероновых рецепторов много в периваскулярной строме. Следовательно, влияние прогестерона или его отсутствия на сосуды является непрямым или осуществляется через мембранные ПР.

Внимание исследователей все в большей мере привлекают различные соотношения этих двух основных форм ПР в их влиянии на экспрессию генов в матке [84–86]. Ценные данные были получены в опытах на мышах с таргетированными делециями генов, кодирующих изоформы прогестероновых рецепторов. У мышей, лишенных обеих форм ПР, в матке наблюдают гиперплазию и воспалительные инфильтраты [55, 70]. Гиперплазия свидетельствует об отсутствии противодействия прогестерона утеротропному действию эстрадиола. Селективная делеция гена, кодирующего изоформу A, показала, что она важна в действии прогестерона на имплантацию и на ответ децидуальной оболочки. Однако исследование генов, связанных с окном маточной восприимчивости, которая, как известно, регулируется прогестероном, показало, что изоформа A контролирует экспрессию лишь их части, в то время как другие гены экспрессируются под воздействием ПР-B. Устранение ПР-A у мышей позволило выявить неожиданную функцию ПР-B, которые, как выяснилось, стимулируют пролиферацию эпителиальных клеток. Введение эстрадиола дефицитным по ПР-A мышам вызывало гиперплазию маточного эпителия, но одновременное введение эстрадиола и прогестерона усиливало пролиферацию в еще большей степени. Таким образом, оказалось, что ПР-A проявляет антагонистическое действие в отношении утеротропного ответа, опосредованного ЭРα и ПР-B. Однако в том, что касается имплантации и децидуализации, мыши, лишенные ПР-A, имеют фенотип, сходный с фенотипом мышей, лишенных и ПР-A, и ПР-B субъединиц, в то время как мыши, дефицитные только по ПР-B (PRBKO), сохраняют фертильность [87]. Клинически снижение экспрессии ПР-B сочетается с такими проявлениями усиленной пролиферации, как эндометриоз [88], что подтверждает действие ПР-B, подавляющее пролиферацию. Помимо этого, как и в случае с эстрогенами, в регуляции функций репродуктивного тракта значение имеет и негеномное действие прогестерона.

Важную роль в ответе матки на воздействие эстрогенов и прогестерона играют, помимо самих стероидных гормонов, коактиваторы и шаперонные белки [39]. Была исследована экспрессия в матке коактиваторов p160, коактиватора-1 стероидных рецепторов (SRC1), коактиватора-2 стероидных рецепторов (SRC2) и коактиватора-3 стероидных рецепторов (SRC3) [41]. Децидуализация эндометрия не происходит без участия SRC2. Уровень SRC3 повышается в железистом эпителии в поздней секреторной фазе, в то время как уровень SRC1 и SRC2 не изменяется. SRC3 связан с гиперплазией эндометрия, а у женщин с синдромом поликистозных яичников в строме и железистом эпителии повышается содержание SRC2 и SRC3 одновременно с повышением экспрессии ЭРα [39], демонстрируя, что аномальная эндокринная среда способна изменять экспрессию коактиваторов, которые в свою очередь усугубляют дисфункцию эндометрия.

Метаболизм стероидных гормонов в эндометрии

Активность стероидного гормона в эндометрии оценивают отчасти по модулирующему действию маточных ферментов, которые активно расщепляют стероидные гормоны (*рис. 9.4*; см. также главу 4) [89]. Работа ферментов, осуществляющих трансформацию стероидных гормонов, активно регулируется в ходе менструального цикла. Эстрадиол, поступающий из плазмы крови, может превращаться в эстрон под действием 17β-гидроксистероиддегидрогеназы (17β-HSD) или сульфатированный конъюгат под действием эстрогенсульфотрансферазы [90]. В эндометрии приматов были обнаружены три формы 17β-HSD, способные окислять эстрадиол в эстрон: ферменты типов 2, 4 и 8 [91]. Ферменты типов 2 и 8 присутствуют в микросомах; фермент типа 4 обнаруживается в пероксисомах. Ферменты типов 2 и 4 используют в качестве кофактора окисленную форму никотинамидадениндинуклеотида и находятся преимущественно в железистом эпителии в секреторной фазе. Фермент типа 2 в эндометрии проявляет наивысшую активность и активно экспрессируется по ходу цикла, достигая пика в секреторной фазе. Фермент типа 8 экспрессируется конститутивно. Прогестерон стимулирует превращение эстрадиола в эстрон, индуцируя экспрессию 17β-HSD типа 2 и в меньшей степени типа 4.

Прогестерон также усиливает сульфатирование эстрадиола в эндометрии, стимулируя эстрогенсульфотрансферазную активность. Таким образом, прогестерон активирует ферментные пути, которые инактивируют эстрадиол. Однако в разных участках матки имеют место различия в балансе систем, разрушающих и восстанавливающих эстрадиол. Например, эстрогенсульфатаза обнаруживается только в железистом эпителии базального слоя, где в результате ее деятельности эстрадиол-сульфат превращается в эстрадиол [92]. В норме человеческая матка неспособна местно продуцировать значимые количества эстрогенов (будь то *de novo* или в результате трансформации поступающих из плазмы крови прогормонов). Однако клетки рака эндометрия, поврежденные клетки эндометрия, а также в меньшей степени нормально расположенные клетки эндометрия женщин, страдающих эндометриозом, аномально экспрессируют компоненты стероидогенных систем ($P450_{arom}$), которые придают ткани способность синтезировать эстрогены из циркулирующих надпочечниковых или яичниковых андрогенов или синтезировать эстрогены *de novo*. В очагах эндометриоза, как выяснилось, экспрессируются: StAR, фермент, отщепляющий боковую цепь холестерина, P450c17, ароматаза, и 17β-HSD типа 1 в стромальных клетках (см. главу 25). Эстрадиол, продуцируемый

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

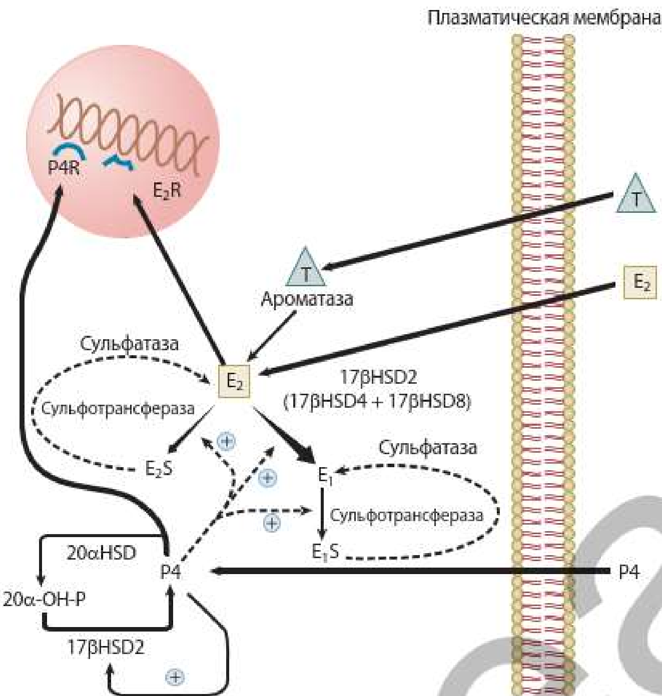


РИС. 9.4. Метаболизм и действие стероидов в эндометрии. P4 препятствует стимулированной E_2 транслокации циклина Di и Cdk4 в ядро на фоне активации Cdk2, киназы циклина A, которая подавляет митогенные эффекты E_2. (+) Стимуляция; (–) ингибирование; E_1 — эстрон; E_1S — эстрона сульфат; E_2 — эстрадиол; E_2R — эстрогенный рецептор; P4 — прогестерон; HSD — гидроксистероиддегидрогеназа; T — тестостерон; P4R — прогестероновый рецептор; E_2S — эстрадиола сульфат

в этих очагах, может стимулировать синтез и секрецию простагландина E_2, который в свою очередь стимулирует транскрипцию гена ароматазы, что по принципу механизма положительной обратной связи в еще большей степени повышает местный уровень эстрогенов. Помимо этого, в очагах эндометриоза не экспрессируется регулируемая прогестероном 17β-HSD типа 2, которая превращает эстрадиол в эстрон, что усиливает биологическую доступность эстрадиола.

Прогестерон в матке превращается в неактивное соединение 20α-гидроксипрогестерон под действием 20α-HSD различных типов. 17β-HSD типа 2, экспрессия которой повышается в секреторной фазе, является также и 20α-гидроксистероидоксидазой, превращающей 20α-гидроксипрогестерон в прогестерон [89]. Индукция активности 17β-HSD типа 2 прогестероном в секреторной фазе приводит не только к катаболизму эстрадиола, но и к поддержанию уровня прогестерона в эндометрии.

Паракринная активность стероидных гормонов в эндометрии

Благодаря пионерским работам Кунья [84, 85] стало ясно, что большая часть эффектов эстрогенов и прогестерона в отношении пролиферации и дифференцировки эпителиальных и стромальных клеток является непрямой, но требует активации модуляторов в строме, которые продуцируют паракринные вещества, воздействующие на эпителий [86, 93, 94]. Эстрогены, действующие в строме, стимулируют синтез ДНК в эпителии; под влиянием прогестерона эпителий продуцирует вещества, которые регулируют ответ подлежащей стромы и эпителиальных клеток на эстрогены.

Эти непрямые влияния эстрадиола на пролиферацию эпителия были продемонстрированы в изящных экспериментах с пересадкой стромы и эпителия мышей дикого типа мышам с вызванными мутациями. Пролиферации эпителиальных клеток не происходит, если строму матки мышей с делецией гена, кодирующего ЭРα (ERKO), соединяли с эпителием из матки мышей дикого типа. Исследования с использованием клеток человеческого эндометрия *in vitro* подтвердили результаты опытов с мышами [95]. Эстрадиол усиливает пролиферацию эпителиальных клеток при культивировании совместно с клетками стромы, но при отсутствии стромальных клеток такой стимуляции не наблюдают.

Какова природа стимулируемого эстрогенами сигнала стромы, который приводит к пролиферации эпителия? Кандидатами считают факторы роста, транскрипция которых находится под контролем рецептора к эстрадиолу: инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), трансформирующий фактор роста α (ТФР-α) и эпидермальный фактор роста (ЭФР) [96]. Альтернативно эстрадиол может подавлять продукцию стромальных факторов, ограничивающих пролиферацию эпителиальных клеток. Из факторов роста особый интерес вызывают ЭФР и ИФР-1. Исследования с использованием мышиных моделей, включая трансплантацию матки и влагалища от мышей с делециями генов, кодирующих ЭФР, указывают на то, что этот рецептор необходим для максимальной пролиферации фиброзных и мышечных элементов стромы, но не

World peace!

эпителиальных клеток, которые пролиферируют под действием эстрогенов [97].

ИФР-1 и ИФР-2 стимулируют пролиферацию стромальных клеток человеческого эндометрия за счет активации ИФР-рецептором типа 1. Экспрессия ИФР-1 максимальна в поздней пролиферативной и ранней секреторной фазе, в то время как экспрессия ИФР-2 наиболее высока в середине секреторной фазы в эндометрии и децидуальной оболочке во время беременности. ИФР связываются представителями семейства связывающих ИФР белков (ИФРСБ), которые модулируют активность ИФР в тканях-мишенях. Один из этих связывающих белков — ИФРСБ-1 — является основным секретируемым продуктом клеток децидуализированной стромы и, согласно одной гипотезе, играет важную роль в инвазии трофобласта [98].

Эстрогены являются важными регуляторами экспрессии ИФР-1 в матке, и наблюдается эта экспрессия преимущественно в строме [99, 100]. Эстроген также повышает экспрессию рецепторов к ИФР-1, которые в первую очередь обнаруживаются на эпителиальных клетках. Митогенный ответ мышиной матки на эстрогены отсутствует у мышей с целенаправленной делецией гена, кодирующего ИФР-1. Более того, у мышей с повышенной экспрессией ИФРСБ-1, приводящей к снижению биологической доступности ИФР-1, наблюдают снижение синтеза ДНК в ответ на введение эстрогена [101]. Все вместе эти наблюдения позволяют предположить, что ИФР-1, продуцируемый в маточной строме в ответ на действие эстрогена, влияет на эпителиальные клетки, где стимулирует синтез ДНК. Однако эксперименты с пересадкой тканей показали, что матка дефицитной по ИФР-1 мыши отвечает на воздействие эстрогеном, в то время как матка мыши дикого типа, пересаженная дефицитной по ИФР-1 мыши, демонстрирует минимальный рост, а это указывает на то, что системного ИФР-1 достаточно для осуществления стимулируемого эстрогеном маточного роста [102]. Эти данные подчеркивают важность участия ИФР-1 в росте матки, стимулированном эстрогенами. Несмотря на то что рост матки может происходить и при отсутствии системы паракринной секреции ИФР-1, эти исследования не исключают роль локально продуцируемого ИФР-1 как дополнительного сигнального механизма, как не исключают и участие других местно продуцируемых факторов роста.

Прогестерон является жизненно важным стероидным гормоном, участвующим в секреторной подготовке эндометрия к имплантации, децидуализации и подавлении сокращений миометрия во время беременности [103]. Было также показано, что прогестерон оказывает паракринное воздействие в эндометрии [104, 105]. Прогестерон обладает противовоспалительными свойствами и способствует развитию иммунологической толерантности в ходе имплантации и вынашивания беременности [106]. Кроме того, прогестерон, прямо или косвенно, связан с большинством секреторных белков, продуцируемых в эндометрии; эти белки поддерживают развитие и имплантацию эмбриона [107].

Сигнальные системы прогестерона в эндометрии влияют на все его клеточные компартменты, включая эпителий, строму и происходящие из костного мозга (bone marrow, BM) иммунокомпетентные клетки [108, 109]. Становится все более понятным, что прогестерон играет прямую и важную непрямую роль в функции как стромы, так и эпителия [107]. Важная роль прогестерона после овуляции заключается в подавлении активности эстрогенов, которые не нужны для нормального развития секреторного эндометрия [110, 111] и могут на самом деле нарушить имплантацию [56]. В ранней пролиферативной фазе, когда концентрация прогестерона низка, прогестероновые рецепторы цитоплазмы защищены от разрушения белками теплового шока и взаимодействием с коактиваторными белками (SRC1 и 2), а также такими шаперонными белками, как FKBP4 и FKBP5. У самок мышей с условной делецией гена *SRC2* (*Ncoa2*$^{-/-}$) наблюдают бесплодие, как и у мышей, дефицитных по FKBP4; в обоих случаях имеет место неспособность к имплантации и децидуализации [108, 109]. У женщин экспрессия FKBP4 и FKBP55 в норме возрастает в секреторной фазе и, возможно, регулируется фактором HOXA10. Интересно, что торможение роста продукции FKBP4 наблюдают в эндометрии женщин, страдающих бесплодием и эндометриозом [112], и это торможение опосредуется изменениями выработки молекул микроРНК, которые регулируют деградацию мРНК, кодирующих FKBP4, а также активность других регулируемых прогестероном генов [113–115]. Этот же механизм может участвовать в развитии феномена резистентности к прогестерону [116].

Многие знания об имплантации и паракринном действии прогестерона были почерпнуты в исследованиях мышиной матки. Активность прогестероновых рецепторов регулируется эстрогенами, но также требует участия фактора транскрипции Gata2 [117]. Действие прогестерона начинается со связывания с ПР в эпителии, после чего следует индукция активности одного из ключевых генов-мишеней эпителия, гена индийского ежа, Indian hedgehog (*IHH*) [105]. *IHH* секретируется и взаимодействует со стромой эндометрия в паракринной манере, связываясь со стромальным рецептором Patched-1 (*Ptch1*), что приводит к усилению экспрессии стромального фактора роста, промотора фактора транскрипции II, куриного яичного альбумина (COUP-TFII), дальнейшие каскадные действия которого обусловлены другими эффекторами, в том числе костным морфогенетическим белком-2 (BMP2) и WNT4. Так же как у мышей, лишенных ПР-шаперонного белка FKBP4, COUP-TFII-дефицитные мыши бесплодны и демонстрируют повышенную активность эстрогенов и неспособность к снижению экспрессии ЭР$_{2\alpha}$. Этот сигнальный путь завершается индукцией активности стромального фактора HAND2, который оказывает антипролиферативное действие, блокируя стромальный ЭФР, необходимый для экспрессии эстрогенных рецепторов в клетках маточного эпителия (*рис. 9.5*) [118].

Как было сказано выше в этой главе, для развития мюллерова протока требуется участие WNT4, а у взрослых он необходим для децидуализации. Считается также, что WNT4 отвечает за перемещение белка Forkhead

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

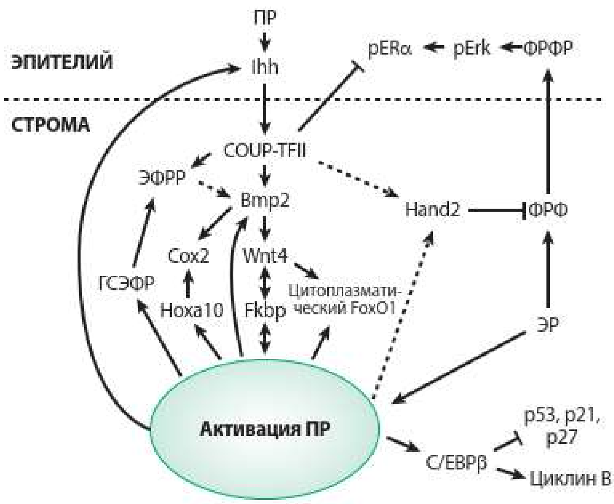


РИС. 9.5. Сигнальное действие прогестерона в эндометрии требует взаимодействия между эпителием и стромой, в котором сложным образом принимают участие пути IHH и WNT. Один из эффектов прогестерона заключается в подавлении сигналов эстрогенов в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия (С изменениями из: Large MI, Demayo FJ. The regulation of embryo implantation and endometrial decidualization by progesterone receptor signaling. *Mol Cell Endocrinol* 358:155–165, 2012)

box-1 (FOXO1), фактора транскрипции, необходимого для децидуализации [119], из ядра в цитоплазму, предупреждая его апоптозное действие. Неадекватная децидуализация, как было показано, сочетается с неспособностью к имплантации и зависит от нарушений в активности многих важных генов [103].

В ответ на действие прогестерона происходит экспрессия многих стромальных генов, включая *HOXA10*, гепарин-связывающий эпидермально-подобный фактор роста (*ГСЭФР*), циклооксигеназу 2 (Cox-2, кодируемую геном *Ptgs2*) и митоген-индуцируемый ген-6 (*Mig-6*); эти гены индуцируются по сигнальному пути IHH. Mig-6 является отрицательным регулятором активности рецептора ЭФР, и у трансгенных мышей, лишенных этого белка, наблюдают гиперплазию эндометрия, что позволяет предполагать важную роль регулируемого прогестероном гена в качестве тормоза клеточной пролиферации в эндометрии. Ген семейства *HOX* — *HOXA10* — необходим для развития матки у плода, но, как было показано, у взрослых он регулирует активность FKBP4 [120] и, следовательно, необходим для осуществления активности прогестерона и для имплантации. *HOXA10* также непосредственно стимулирует активность генов восприимчивости эпителия, таких как интегрин αvβ3 [121], который необходим для прикрепления эмбриона к стенке матки, что было показано в экспериментах на животных моделях [122, 123]. Дефекты децидуализации и бесплодие наблюдают у трансгенных мышей, лишенных генов, кодирующих ПР, HOXA10, Cos-2, AIRDIA, LIF; у трансгенных мышей обнаруживают и другие гены со сходным действием [121, 124, 125].

Помимо этого, матка подвержена действию андрогенов [126]. Андрогенные рецепторы (АР) экспрессируются в эндометрии и миометрии преимущественно в стромальных клетках в пролиферативной фазе и в эпителиальных клетках в секреторной фазе. Описанный как специфичный для приматов коактиватор андрогенных рецепторов MAGE-11 [127] достигает пика экспрессии в секреторной фазе в тех же клетках, что и АР [78]. Интересно, что в течение всего цикла в эпителиальных клетках экспрессируется 5α-редуктаза типов 1 и 2, превращающая тестостерон в дигидротестостерон [127]. Введение эстрадиола повышает экспрессию АР в строме эндометрия макак-резусов, а введение эстрадиола вместе с тестостероном или прогестероном повышает уровень АР в эпителии и миометрии. В согласии с этими наблюдениями находятся данные о том, что экспрессия АР повышается в эндометрии женщин с синдромом поликистозных яичников; эти данные помогают объяснить, во всяком случае отчасти, нарушения имплантации и выкидыши на ранних сроках беременности, характерные для этого синдрома [128]. Андрогены и АР, вероятно, играют исключительно важную роль в функции репродуктивного тракта у женщин и становятся поэтому предметом активного исследования [129].

Менструальный цикл

Эндометрий претерпевает закономерные стадии изменения в ходе цикла под влиянием стероидных гормонов, действующих до и после овуляции, готовясь к возможной имплантации оплодотворенного ооцита. В обсуждении структуры и функции эндометрия приматов говорят о наличии в нем двух слоев — *функционального* и *базального* (*рис. 9.6*). Функциональный слой является временной структурой, состоящей из компактной зоны, представленной стромой, расположенной под люминальным эпителием, и промежуточной губчатой зоны, содержащей плотно упакованные извитые железы, что придает всей структуре решетчатый вид. Базальный слой лежит под губчатой зоной над миометрием. Этот слой состоит из оснований желез и обильной сосудистой сети, которая позволяет восстановить функциональный слой после его отделения в ходе менструации. Морфологически эти слои легко различаются в секреторной фазе. Однако с функциональной точки зрения эндометрий лучше всего считать поляризованным клеточным градиентом, клетки которого обладают разнообразными фенотипами. Верхние слои претерпевают поразительные гистологические изменения в ходе менструального цикла, в то время как в базальном слое эти изменения минимальны. Паттерны клеточной пролиферации, запрограммированной клеточной смерти и экспрессия генов проявляют свойства градиента, направленного через слои, что будет подробнее описано в следующем разделе. По большей части пролиферация эпителиальных клеток имеет место в верхних отделах функционального слоя во время пролиферативной фазы цикла. Пролиферативная активность в железах базального слоя невелика в пролиферативной фазе, но повышается в ранней и средней секреторной фазе [130–132], поддерживая на устойчивом уровне экспрессию ЭР и ПР в то время, когда их экспрессия снижается в эпителии функционального слоя [37].

World peace!

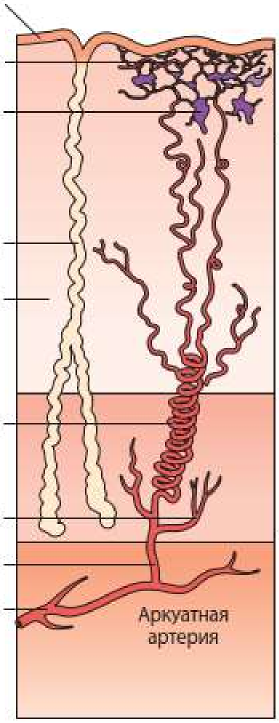


РИС. 9.6. Гистологическая организация эндометрия в том виде, в каком он представляется в секреторной фазе цикла (С изменениями из: Weiss l, Creep RO, editors: Histology, ed 4, New York, 1977, McGraw-Hill, p. 911)

World peace!

Гистологические изменения

Ранняя пролиферативная фаза

В ранней пролиферативной фазе эндометрий обычно имеет в толщину менее 2 мм. Пролиферация клеток базального слоя и эпителиальных клеток в нижнем маточном сегменте и углах матки приводит к восстановлению люминального эпителия к 5-му дню менструального цикла. К этому времени митотическая активность высока в железистом эпителии и строме. Примечательно, что это регулярно повторяющееся заживление раны не сопровождается рубцеванием. Стволовые клетки эндометрия, дающие начало стромальному и эпителиальному компоненту эндометрия, вероятно, участвуют в этом регенеративном процессе [133].

Быстрое восстановление и обновление эндометрия зависят от действия множества тех же факторов, которые участвуют в онтогенезе репродуктивного тракта. WNT7A экспрессируется исключительно в клетках люминального эпителия и является способным к диффузии фактором, который за счет сложных сигнальных путей запускает пролиферацию клеток [134, 135]. Действуя на подлежащую строму, растворимый WNT7A связывается с рецептором Frizzled (FZL), который фосфорилирует цитоплазматический белок Dishevelled (DSH, *рис. 9.7, А*). Этот белок инактивирует β-киназу гликогенсинтазы (GSKβ), отключая расщепление β-катенина за счет убиквитинации. Накопление β-катенина стимулирует активность клеточной пролиферации, ведущей к росту эндометрия, действуя как ядерный фактор транскрипции. Диффузионный градиент WNT7A, убывающий сверху вниз по ходу растущего эндометрия, представляет собой привлекательную модель саморегулирующегося механизма, определяющего рост эндометрия.

Антагонистические регуляторные механизмы, отключающие активность сигнальных путей WNT7A/FZL/DSH, реализуют действие прогестерона, который стимулирует секрецию белка, называемого Dickkopf-1 (DKK-1; см. *рис. 9.7, Б*) [134, 135]. DKK-1 связывается с корецептором LRP6, блокирующим рецептор FZL, отключая тем самым активность WNT7A и устраняя накопление β-катенина. Нарушения продукции DKK-1 были описаны при эндометриозе и являются признаком резистентности к прогестерону, которая служит объяснением пролиферативного фенотипа эндометрия в этой ситуации [112, 136].

Железы в ранней пролиферативной фазе представляют собой узкие, прямые трубчатые структуры, выстланные низким цилиндрическим эпителием, ядра клеток которого расположены у основания клеток (*рис. 9.8*). На ультраструктурном уровне видно, что в цитоплазме эпителиальных клеток содержится множество полирибосом, но эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи в этих клетках развиты слабо.

Поздняя пролиферативная фаза

Эндометрий утолщается в поздней пролиферативной фазе в результате железистой гиперплазии и увеличения объема стромального матрикса. Железы отчетливо отстоят друг от друга близ поверхности эндометрия, но глубже становятся более скученными и извилистыми. Клетки железистого эпителия увеличиваются в высоту,

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

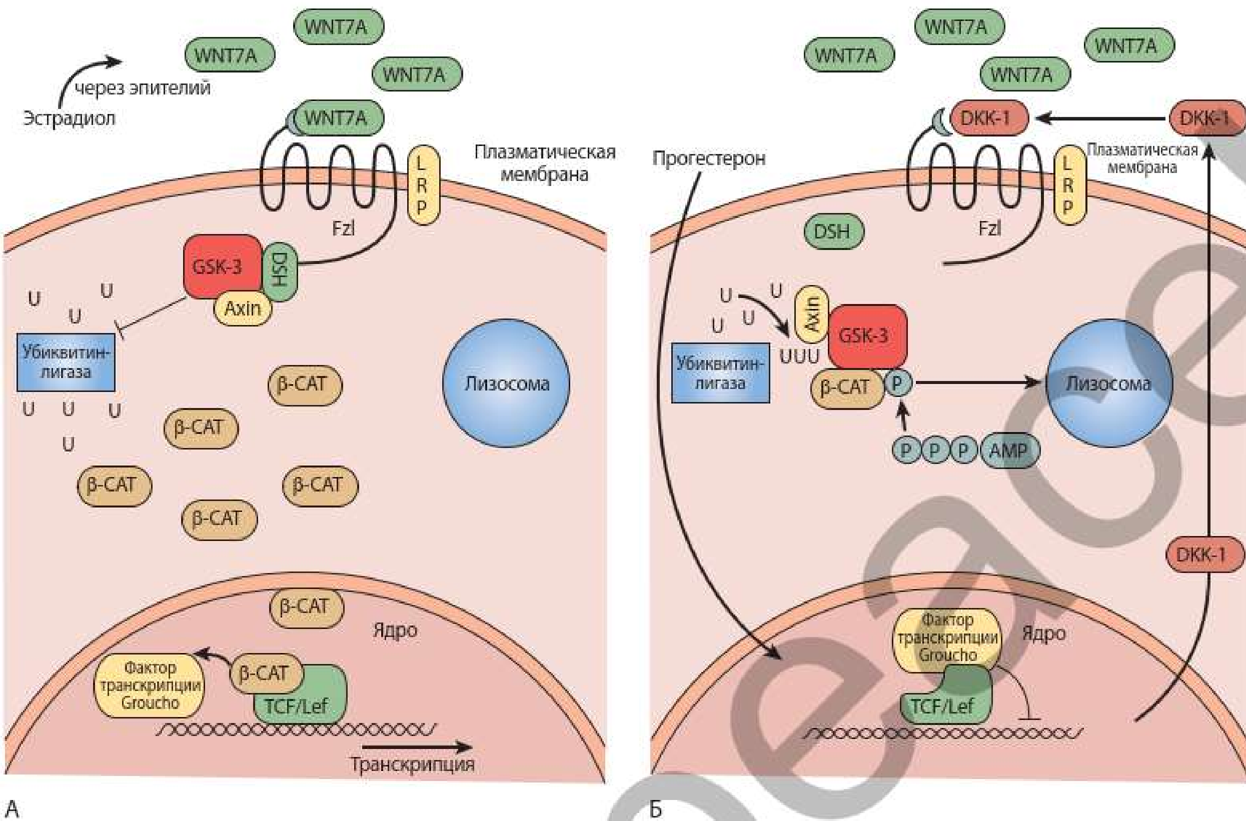


РИС. 9.7. Роль сигнального пути WNT в пролиферативной и секреторной фазах менструального цикла. WNT7A является растворимым фактором, который, как считают, синтезируется в люминальном эпителии: **А.** Под действием эстрогенов WNT7A связывается с рецептором frizzled (FZL), инициируя сигнал, опосредуемый цитоплазматическим белком disheveled (DSH). Этот белок связывает аксин и киназу β гликогенсинтазы (GSKβ), что открывает путь к накоплению β-катенина (β-CAT) и стимуляции транскрипции генов, реализующих клеточную пролиферацию; **Б.** Когда повышается концентрация прогестерона, накапливается фактор dicckopf-1 и инактивирует Fzl через дополнительный рецептор LPR. В отсутствие WNT7A GSKβ облегчает убиквитинизацию β-катенина, что делает недоступным этот фактор транскрипции

эпителий становится ложно многослойным по мере приближения времени овуляции (см. рис. 9.8, Г).

Действие стероидных гормонов на пролиферацию и секрецию в эндометрии в большой степени зависит от зоны (базальной или функциональной). Исследования на эндометрии макак-резусов с применением специальных меток показали, что пролиферация в ходе «пролиферативной» фазы ограничена функциональным слоем [137].

Ранняя секреторная фаза

Овуляция знаменует собой начало секреторной фазы эндометриального цикла, хотя надо заметить, что клетки люминального и железистого эпителия проявляют секреторную активность и в пролиферативной фазе. Митотическая активность в эпителиальных и стромальных клетках ограничена тремя днями после овуляции и позже в них не наблюдается. В ранней секреторной фазе в стромальных и железистых эпителиальных клетках увеличивается число очагов гетерохроматина (см. рис. 9.8). Железистые эпителиальные клетки начинают накапливать богатые гликогеном вакуоли у своего основания, а ядра смещаются к центру клеток цилиндрического эпителия. Признаки умеренной секреторной активности наблюдаются в виде скоплений светлого эозинофильного материала в просвете желез. Исследования эндометриального эпителия на ультраструктурном уровне позволили обнаружить обширный эндоплазматический ретикулум и необычно крупные митохондрии с чрезвычайно развитыми кристами. Ретикулярная сеть аргирофильных волокон, содержащих фибриллярный коллаген (коллагеновые волокна I и III типа), появляется в строме в ранней секреторной фазе. В то же время увеличению толщины эндометрия способствует отек его стромы.

Средняя секреторная фаза

Характерным признаком этой фазы цикла является развитие спиральных артерий. Эти сосуды становятся все более извитыми, так как их длина увеличивается быстрее, чем толщина эндометрия. Железы эндометрия становятся извитыми в средней и поздней секреторной фазе. Их секреторная активность достигает максимума приблизительно через шесть дней после овуляции, что сопровождается исчезновением вакуолей из цитоплазмы эпителиальных клеток (см. рис. 9.8, Д, Е).

Упорядоченная сферическая структура из переплетенных и сцепленных трубочек, система ядрышкового канала, временно образуется в ядрышках 5–10% эпителиальных клеток в секреторной фазе между 16-м и 24-м днями цикла (*рис. 9.9*) [138]. Считается, что система ядрышкового канала образуется из инвагинации

World peace!

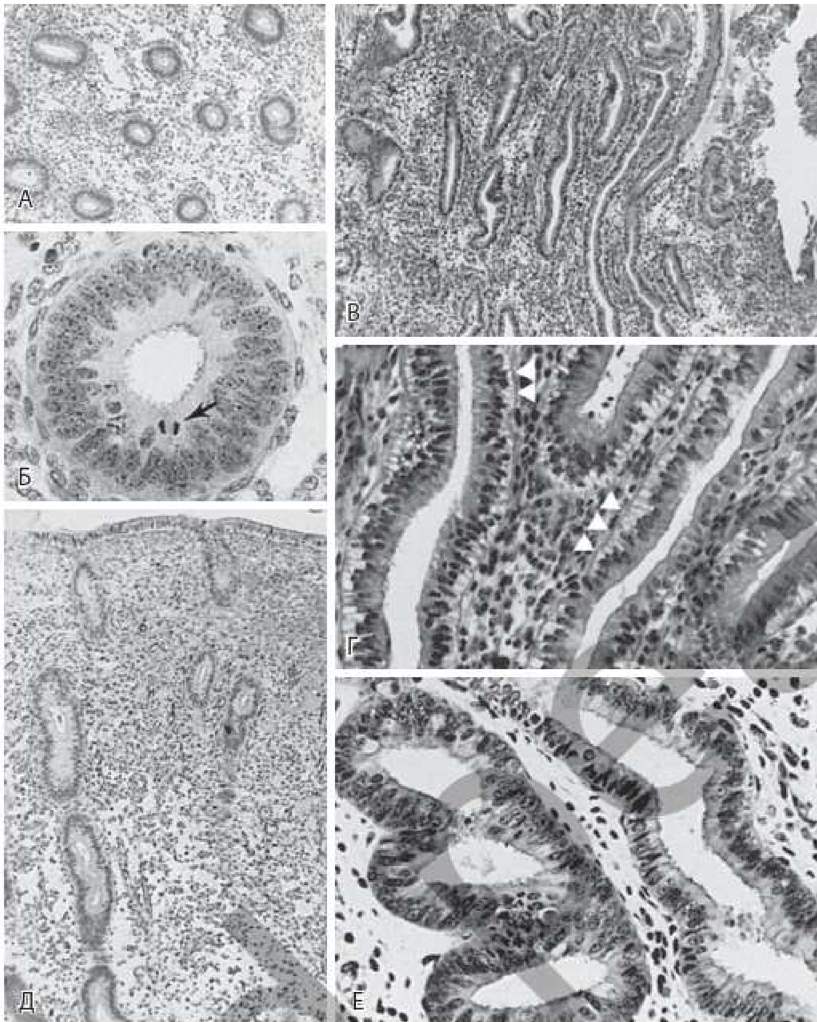


РИС. 9.8. Гистология эндометрия во время менструального цикла: А, Б. Пролиферативный эндометрий. В клетках присутствуют митозы (указаны *стрелкой*). Расположение ядер железистого эпителия придает ему сходство с многослойным эпителием; **В, Г.** Секреторный эндометрий, день 18. Близ ядер видны содержащие гликоген вакуоли, равномерно распределенные в цитоплазме (указаны *концами стрелок*); **Д, Е.** Эндометрий в середине секреторной фазы. Имеет место секреторная активность желез; строма отечна. Стромальные клетки в поверхностных слоях, а также вокруг кровеносных сосудов становятся псевдодецидуальными; они уплощены, имеют полигональную конфигурацию и четкие границы

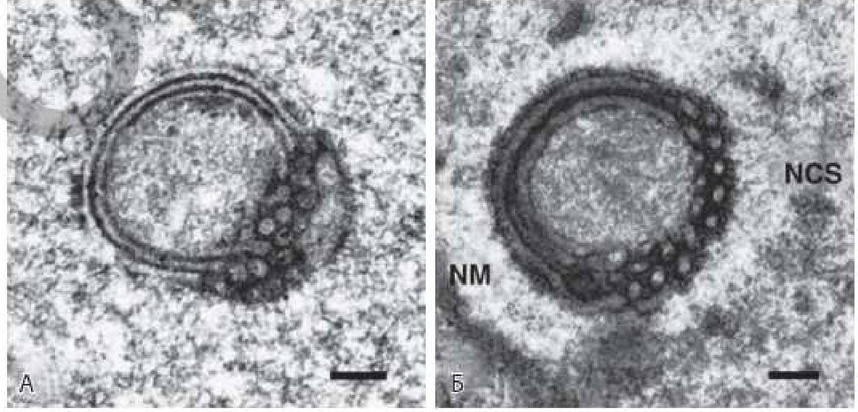


РИС. 9.9. Электронно-микроскопические изображения системы ядрышкового канала: А. Канальные структуры в клетках линии COS, трансфицированных фактором Nopp140; **Б.** Система ядрышкового канала, индуцированная прогестероном в клетке эндометрия. NM — ядерная мембрана; NCS — система ядрышкового канала. (Воспроизведено с разрешения из: *Isaac C, Pollard JW, Meier UT: Intranuclear endoplasmic reticulum induced by Nopp140 mimics the nucleolar channel system of human endometrium.* Cell Sci *114:4253–4264, 2001*)

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

внутренней ядерной мембраны и обеспечивает прямую связь с перинуклеарным пространством, что позволяет осуществлять транспорт мРНК в цитоплазму. Представляется, что Nopp140, богато фосфорилированный белок, связанный с мелкими рибонуклеиновыми частицами ядрышка, необходимыми для процессинга РНК, индуцирует образование этого внутриядерного эндоплазматического ретикулума [139]. Система ядрышкового канала формируется в ответ на действие прогестерона и является ультраструктурным признаком секреторной фазы на момент ожидаемой имплантации.

Происходит увеличение размеров стромальных клеток, окружающих кровеносные сосуды; цитоплазма приобретает способность к эозинофильному окрашиванию, а вокруг клеток в средней и поздней секреторной фазе образуется внеклеточный матрикс. Эти изменения называют *предецидуализацией*, чтобы отличить их от дальнейшей трансформации стромы, которая имеет место в фертильном цикле и при своем распространении отчетливо выделяет границу между субэпителиальной компактной зоной и губчатой зоной. В отличие от многих видов лабораторных животных, в человеческой матке для начала децидуализации не требуется эмбриональный сигнал.

То, что предецидуальные изменения вначале происходят вблизи кровеносных сосудов, позволяет предположить, что эти изменения вызываются гуморальными или местными факторами. Из местных факторов можно указать на взаимодействие клеток эндометрия с децидуальными зернистыми лимфоцитами, известными как маточные клетки *естественные киллеры (NK)*. Эти клетки окружают артериолы и тесно контактируют со стромальными клетками; места соприкосновения сильно напоминают щелевые контакты [140]. На ультраструктурном уровне в предецидуальных клетках видны хорошо развитые комплексы Гольджи и параллельные пластины эндоплазматического ретикулума. Окружающий эти структуры матрикс состоит из ламинина, фибронектина, гепарансульфата и коллагена типа IV [89, 90]. Профиль генной экспрессии картирован в децидуализированных стромальных клетках человека *in vitro*; была выявлена индукция экспрессии 121 гена, торможение экспрессии 110 генов; для 50 генов выявлена двухфазная реакция [91].

В средней и поздней секреторной фазе стромальные клетки экспрессируют набор белков, которые отвечают за гемостаз, включая тканевой фактор (tissue factor, ТФ), мембранно-связанный белок, инициирующий свертывание при контакте с кровью, и ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI-1), известный также под названием серпин E1 — белок, ограничивающий фибринолиз [92, 141, 142]. Такой паттерн экспрессии генов предупреждает местные очаговые кровоизлияния, которые могут стать результатом инвазии трофобласта во время имплантации.

Предменструальная и менструальная фаза

Основным гистологическим признаком предменструальной фазы является разрушение ретикулярной стромальной сети, которое катализируется белками MMP; инфильтрация стромы полиморфноядерными и мононуклеарными лейкоцитами, а также секреторное истощение желез эндометрия, в эпителиальных клетках которых ядра смещаются к основанию. Морфологические изменения в ядрах зернистых лейкоцитов, включая пикнотические изменения и кариорексис, позволяют предположить апоптоз; считают, что эти события непосредственно предшествуют менструации; эти изменения, кроме того, происходят до разрушения внеклеточного матрикса и лейкоцитарной инфильтрации [143]. В клетках железистого эпителия исчезают системы ядрышковых каналов и гигантские митохондрии, характерные для ранней и средней секреторной фазы. Непосредственно перед менструацией эндометрий уменьшается в объеме, отчасти в результате уменьшения секреторной активности и разрушения внеклеточного матрикса. Более подробное обсуждение менструаций в контексте патологических маточных кровотечений (ПМК) следует ниже в этой главе.

Менструация

Менструация, вызываемая в первую очередь снижением концентрации прогестерона в крови, знаменует отсутствие наступления беременности и необходимость удаления специализированной оболочки матки, возникшей в результате процессов децидуализации [144]. Уникальность этого процесса подтверждается тем фактом, что несмотря на снижение уровней циркулирующих прогестерона и эстрогенов на фоне регресса желтого тела при отсутствии оплодотворения у всех млекопитающих, менструации существуют только у человека и некоторых приматов Старого Света. Более того, у менструирующих видов ткани, отвечающие на воздействие прогестерона и эстрогенов, т.е. ткани маточных труб, влагалища и молочной железы, не отслаиваются, когда снижается концентрация в крови яичниковых стероидов. Молекулярные механизмы, запускаемые падением секреции прогестерона, представлены активацией сигнального пути NF-кB (мишени цитокинов) и результирующей экспрессией таких генов, как ген фактора эндометриального кровотечения (endometrial bleeding-associated factor, EBAF) и ген цитокина семейства анти-ТФР-β, который участвует в поддержании целости эндометрия. Эта согласованная блокада действия ТФР-β инициирует последующие события менструации, включая выработку металлопротеиназ (MMP) [145].

Функциональный слой эндометрия снабжается кровью через спиральные артериолы, которые, в отличие от обеспечивающих их кровью радиальных и базальных артерий, в высшей степени чувствительны к действию стероидных гормонов. Классические исследования Markee [145], в которых наблюдали структуру аутологичных эндометриальных трансплантатов в переднюю камеру глаза, позволяют утверждать, что вазоконстрикция артериол и спиральных артерий, вызывающая фазу ишемии, опережает наступление менструального кровотечения на 4–24 ч. Было высказано предположение о том, что кровотечение начинается после расслабления сосудистых стенок вследствие ишемии или реперфузионных поражений.

World peace!

Данные Markee составляют основание вазоконстрикторной модели менструации. Однако идея о том, что менструация является следствием генерализованной гипоксии/аноксии функционального слоя, не поддерживается результатами изучения перфузии эндометрия, в ходе которого не удалось выявить значимого снижения кровотока в эндометрии в перименструальной фазе и в ходе самой менструации [147]. Помимо этого, анализ экспрессии и локализации индуцируемого гипоксией фактора (hypoxia-inducible factor, HIF), гетеродимерного фактора транскрипции, который индуцируется гипоксией и, следовательно, может служить биохимическим маркером сниженной доступности кислорода, не дал ожидаемых результатов. Не наблюдали повышения экспрессии двух субъединиц HIF — HIF-1α и HIF-1β, а кроме того, в перименструальном периоде в ядре клеток человеческого эндометрия не были обнаружены субъединицы HIF [145]. Результаты этих исследований не могут, однако, исключить возможность локальной вазоконстрикции и гипоксии.

Альтернативная модель заключается в том, что менструация является воспалительным ответом, обусловленным падением уровня секреции прогестерона. Воспалительная гипотеза подтверждается двумя признаками: накоплением лейкоцитов в эндометрии в предменструальном периоде [140] и высвобождением разрушающих матрикс ферментов, характерных для воспалительного ответа [149–152]. Гипотеза об индуцированном отсутствием прогестерона воспалении подкрепляется наблюдениями воспаления эндометрия у мышей с делециями генов, кодирующих рецепторы к прогестерону. Клеточная смерть в результате апоптоза, запускаемого медиаторами воспаления, наступает в поздней секреторной фазе сначала в стромальных клетках, а затем распространяется в глубину функционального слоя [153–155]. Предупредить апоптоз *in vivo* можно введением прогестерона или экзогенного ХГЧ [156].

Изменения состава белков, участвующих в апоптозе, как представляется, вносят свой вклад в осуществление запрограммированной клеточной смерти в эндометрии. Антиапоптозный белок Bcl-2 в большом количестве экспрессируется в железистом эпителии в пролиферативной фазе; его экспрессия снижается в начале секреторной фазы, а затем становится совсем низкой в поздней секреторной фазе, когда есть апоптоз [155]. Согласно проведенным исследованиям, имеет место инвертированная экспрессия сурвивина, недавно открытого ингибитора апоптоза. Сурвивин связывает и блокирует протеазы, эффекторы клеточной смерти — каспазу-3 и каспазу-7. Активность каспаз-3, -8 и -9 выше в секреторной фазе. Низкий уровень экспрессии сурвивина в железистом эпителии обнаруживают в пролиферативной фазе, а пик экспрессии приходится на позднюю секреторную фазу. Этот белок был локализован в ядрах клеток функционального слоя и цитоплазме клеток базального слоя. Такое дифференцированное распределение может указывать на то, что сурвивин неспособен подавить апоптозную смерть в функциональном слое в поздней секреторной фазе, но выполняет эту функцию в базальном слое, что отражается в наблюдаемом паттерне проявления апоптоза. Повышение уровня сурвивина в области повреждения эндометрия коррелирует со сниженным уровнем апоптоза в этой области [157].

Несмотря на то что воспалительная и вазоконстрикторная гипотеза могут показаться несовместимыми, на самом деле существует перекрывание биохимических признаков гипоксии и воспаления, в том числе высвобождение провоспалительных цитокинов и апоптоз, которые размывают границу между этими двумя моделями. Сосудистые изменения в эндометрии в перименструальной фазе, являются ли они результатом ишемии/гипоксии или воспалительной реакции, приводят к экстравазации крови. Очевидны признаки аутофагии и гетерофагии, как и признаки запрограммированной клеточной смерти. Поверхностные слои эндометрия растягиваются под действием многочисленных гематом, вслед за этим образуются трещины, которые ведут к отделению тканей и последующему отслоению функциональной оболочки. Результирующее менструальное истечение состоит из фрагментов тканей, смешанных с кровью, разжиженной под действием фибринолитической активности эндометрия. При обильных менструациях в жидкости могут содержаться сгустки крови.

Возможно, воспалительный компонент менструации играет важную роль в быстром заживлении и восстановлении целостности тканей после отторжения функционального слоя эндометрия [158]. Падение секреции прогестерона, как хорошо известного противовоспалительного медиатора, в секреторной фазе, вероятно, участвует в наступлении воспалительных изменений, в том числе индукции экспрессии металлопротеаз, активатора плазминогена урокиназного типа и тканевого активатора плазминогена (uPA и tPA) и PAI-1 [158–160]. Во время менструации, на фоне падения секреции прогестерона, происходит резкое повышение активности COX-2 за счет активации NFkB, с индукцией активности простагландинов и липооксигеназ (LOX) [161]. Одна из LOX, LOX15, начинает активно экспрессироваться на фоне снижения уровня прогестерона. Так как LOX15 отвечает за продукцию противовоспалительного эйкозаноида липоксина А4 (LXPA4), ее экспрессия помогает ограничить воспалительный ответ [162, 163]. Удивительно, что LXPA4, как было показано, является мощным агонистом эстрогенных рецепторов [164] и может способствовать заживлению эндометрия, в частности, во время менструации, когда низка секреция эстрогенов.

Длительность менструации в овуляторном цикле вариабельна, обычно она продолжается 4–6 дней и является относительно постоянной у каждой индивидуальной женщины с нормальными овуляторными циклами. Длительность менструации считается патологической, если она продолжается меньше 2 и больше 7 дней. Кровопотеря при нормальной менструации не превышает 20–60 мл; объем кровопотери может быть больше при тромбоцитопении. Потеря больше 60 мл крови в месяц часто сопровождается развитием железодефицитной анемии.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Менструация и последующее восстановление функционального слоя эндометрия замечательны тем, что в их ходе не образуются синехии. Большинство случаев образования синехий в матке (синдром Ашермана) наблюдается после связанных с беременностью выскабливаний, особенно если выскабливание выполняют в течение 4 недель после родов, когда поверхность матки особенно ранима [165].

Роль стволовых клеток и теломераз в восстановлении эндометрия

Менструация и циклическое восстановление эндометрия требуют участия стволовых клеток и теломераз в адаптации, что делает эндометрий практически бессмертным — в сравнении с другими тканями организма. В 2004 г. исследовали эндометрий женщины, перенесшей трансплантацию костного мозга, и обнаружили в эндометрии стромальные и стволовые клетки, произошедшие из стволовых клеток пересаженного донорского костного мозга [166]. Данный эксперимент показал, что происходящие из костного мозга стволовые клетки могут мигрировать в эндометрий и внедряться в него, а также недифференцированные стволовые клетки костного мозга могут претерпевать мезенхимальную и эпителиальную трансформацию, принимая фенотип, неотличимый от фенотипа клеток органа-хозяина. Эти первоначальные наблюдения были подтверждены затем в опытах на мышах — стволовые клетки пересаживали от доноров-самцов реципиентам-самкам, чтобы гарантировать, что эти стволовые клетки не являются эндометриальными стволовыми клетками, но являются истинно плюрипотентными костномозговыми стволовыми клетками.

Происходящие из эндометрия плюрипотентные клетки, будь то нативные или мигрировавшие из костного мозга, обладают, как представляется, уникальными свойствами, которые могут кардинально изменить наши представления, касающиеся исследования стволовых клеток [167]. На мышиных моделях с этими клетками совершали манипуляции с целью дифференцировать их в нейроны, способные продуцировать допамин, и в панкреатические β-клетки, способные продуцировать инсулин [168, 169]. Gargett с соавт. идентифицировали мезенхимальные, подобные стволовым, клетки, экспрессирующие CD140B и CD146, которые удалось дифференцировать в адипоциты, остеоциты, хондроциты, миоциты и клетки эндотелия [170]. На основании этих ранних работ можно утверждать, что благодаря более легкому доступу эндометрий может служить источником стволовых клеток, избавив клиницистов от необходимости стернальной пункции или трепанобиопсии; эти данные сулят также неистощимый источник аутологичных стволовых клеток самых разнообразных клеточных типов, которые можно будет применять для излечения таких заболеваний, как болезнь Паркинсона или сахарный диабет 1-го типа, а также для лечения синдрома Ашермана с возможностью восстановить регенерацию эндометрия [171–173].

Ранние методы идентификации стволовых клеток в эндометрии представляли собой изучение захвата клетками меченого 5-бромо-2-дезоксиуридина (BrdU) [141, 174]. Эти редкие, активно пролиферирующие и недифференцированные покоящиеся клеточные популяции, как утверждал Gargett, сохраняют способность к клонированию, образованию колоний и способность восстанавливать исходную ткань [133]. Введение соединения Hoechst 33342 использовали для идентификации побочной популяции (side population, SP) клеток для того, чтобы показать, что в эндометрии эти SP-клетки составляют постоянную долю (равную 1%) всех клеток эндометрия у женщины на протяжении всей ее репродуктивной жизни [133, 142]. Интересно, что недавно было высказано утверждение о том, что происходящие из костного мозга стволовые клетки не входят в популяцию SP-клеток эндометрия, а это позволяет предположить, что последние являются автохтонными для эндометрия и эндогенным источником самообновляющихся стволовых клеток эндометрия [175].

В мезенхимальных стволовых клетках эндометрия (MSG) были выявлены специфические клеточные поверхностные маркеры [167]. Эти $CD146^{+}$ PDGFR-β клетки представляют лишь 2% всех стромальных клеток эндометрия [176] и обнаруживаются в периваскулярном пространстве так же, как и другие происходящие из костного мозга клетки. Такие клетки обладают повышенной способностью к пролиферации и, вероятно, играют важную роль в восстановлении эндометрия после менструации.

Эндометрий, в отличие от других тканей организма, не проявляет признаков старения на протяжении всей репродуктивной жизни женщины. Несмотря на 450 менструаций и регенераций эндометрия, эндометрий здоровой женщины продолжает на протяжении всего этого времени восстанавливаться и обновляться с замечательной надежностью. Возраст клеток определяется длиной теломер, каковая в других тканях определяет продолжительность жизни клеток [177]. Эндометрий экспрессирует фермент теломеразу, и интенсивность его синтеза немногим уступает синтезу теломеразы в клетках злокачественных опухолей определенных типов [178]. Уровни теломеразы зависят от фаз цикла; наивысший уровень наблюдают в пролиферативной фазе, а наименьший — в середине секреторной фазы [179, 180]. Интересно, что теломеразу обнаруживают в эпителиальном, а не в стромальном компартменте [181]. Считают, что эпителиальные стволовые клетки, участвующие в восстановлении эндометрия после менструации, происходят из базального слоя [182]. Как представляется, эти клетки экспрессируют стадиально-специфический эмбриональный антиген 1 (SSEA-1 или CD15), эпитоп X Льюиса, обнаруживаемый на эмбриональных стволовых клетках. Клетки эндометрия, экспрессирующие этот эпитоп, проявляют бóльшую теломеразную активность, чем клетки, не экспрессирующие этот эмбриональный антиген.

На основании недавних сообщений можно утверждать, что активность теломераз косвенно регулируется эстрогенами за счет сигнальных путей Wnt, участвующих в экспрессии β-катенина [183]. У женщин и бабуинов с эндометриозом и резистентностью к прогестерону активность теломеразы повышается, что позволяет говорить о связи теломераз с заболеванием

World peace!

и патофизиологическими особенностями, определяющими склонность заболевания к хроническому течению и частым рецидивам [184].

Ремоделирование кровеносных сосудов и ангиогенез

Ангиогенез — образование новых кровеносных сосудов из предсуществующих сосудов, у здоровых взрослых людей редко имеет место при отсутствии травмы или заболевания, если не считать ангиогенез в женском репродуктивном тракте и яичниках. Здесь циклические процессы отслоения функционального слоя эндометрия и его регенерации, а также образования желтого тела предусматривают примечательные изменения в сосудах, обусловленные их ростом и ремоделированием. Процессы ангиогенеза являются многоэтапными и согласованно регулируются активаторами и ингибиторами [185–187]. В эндометриальном цикле различают четыре фазы, в ходе которых происходят важные события, имеющие отношение к ангиогенезу:

1) менструация, когда происходит репарация поврежденных кровеносных сосудов;
2) пролиферативная фаза, когда отмечается быстрый рост ткани эндометрия;
3) секреторная фаза, когда происходит рост и развитие спиральных артериол, которые питают субэпителиальное капиллярное сплетение;
4) предменструальная фаза, когда происходит регресс сосудов.

Если эта программа ангиогенетического ремоделирования нарушается и выполняется неправильно, то происходит нарушение функции эндометрия, проявляющееся, как правило, меноррагиями.

В пролиферативной фазе ангиогенез происходит за счет удлинения сосудов [188]. В секреторной фазе разрастание тканей ведет к обильному ветвлению кровеносных сосудов; эта пролиферация эпителиальных клеток внутри сосудов приводит в конечном счете к широкому просвету, который разделяется на отсеки транскапиллярными тяжами или же альтернативно приводит к слиянию или расщеплению капилляров. Несмотря на то что максимальная пролиферация эпителиальных клеток наблюдается в поздней менструальной, ранней и поздней пролиферативной фазах, она (пролиферация) имеет место в течение всего менструального цикла. Так, рост сосудов продолжается в секреторной фазе, несмотря на то что окружающие ткани эндометрия перестают расти, что приводит к появлению извитых спиральных артериол.

Эндометриальный ангиогенез и ремоделирование сосудов эндометрия направляются сетью сигнальных молекул и рецепторов, в состав которых входят представители семейства сосудистых факторов роста эндотелия, факторы роста фибробластов, ангиопоэтины, ангиогенин и эфрины — вместе со своими специфическими рецепторами; эти факторы могут существовать как секретируемые лиганд-связывающие домены, действующие как ингибиторы в результате альтернативного сплайсинга [185–187, 189]. Несмотря на выявление и идентификацию в эндометрии временных и пространственных паттернов экспрессии нескольких других ангиогенных факторов, роль каждого из них в ангиогенезе и ремоделировании сосудов еще только предстоит выяснить.

Из всех представителей семейства факторов роста сосудистого эндотелия, в которое входят ФРЭС-A, ФРЭС-B, ФРЭС-C и ФРЭС-D, наиболее важную роль в ангиогенезе играет ФРЭС-A [188–190]. ФРЭС-A действует на два различных рецептора: ФРЭС-рецептор-2 (ФРЭСР2), который может играть доминирующую роль в стимуляции пролиферации эпителиальных клеток; и другой тирозинкиназный рецептор, ФРЭСР1 (известный также под названием FLT-1), который, возможно, играет основную роль в реализации воздействия ФРЭС на сосудистую проницаемость [191–194]. На эндотелиальных клетках присутствуют рецепторы обоих типов. ФРЭСР2, известный также как рецептор киназного домена (KDR), был выявлен в стромальных и эпителиальных клетках предменструального эндометрия; отсюда можно предположить, что этот фактор действует также и во внесосудистых компартментах.

Предменструальная фаза характеризуется резким увеличением экспрессии рецептора ФРЭСР2 в стромальных клетках поверхностных слоев эндометрия в ответ на падение секреции прогестерона. Действие ФРЭС на рецептор ФРЭСР2 может отвечать за повышение экспрессии ММР-1 в строме в предменструальной фазе.

Экспрессия ФРЭС-A заметна в клетках стромы и железистого эпителия в пролиферативной фазе и стимулируется эстрогенами за счет действия индуцируемого гипоксией фактора-1α (HIF-1α) [195, 196]. Активность HIF-1α индуцируется также простагландинами E_2, продукция которых значительно возрастает во время менструации [197]. Считают, что ФРЭС, высвобождаемый из нейтрофилов, находящихся в тесном контакте с эндотелиальными клетками, стимулирует рост кровеносных сосудов эндометрия. ФРЭС присутствует также в маточных клетках естественных киллеров (NK). В секреторной фазе ФРЭС-A идентифицируется в поверхностных эпителиальных клетках, которые, вероятно, секретируют его в просвет матки. Высвобождение ФРЭС из субэпителиальных NK-клеток, как полагают, может играть роль в направлении развития субэпителиальной капиллярной сети в секреторной фазе.

ФРЭС-A представлен в организме четырьмя распространенными изоформами. Этот фактор имеет четыре сплайсинговых варианта (ФРЭС121, ФРЭС165, ФРЭС189 и ФРЭС206). После овуляции происходит заметный сдвиг в составе экспрессируемых в матке изоформ ФРЭС-A с появлением в периваскулярных стромальных клетках ФРЭС-A189; изоформа ФРЭС-A189 может подвергнуться протеолитическому расщеплению под действием активатора плазминогена [104]. ФРЭС-A189 повышает сосудистую проницаемость, действуя на рецептор ФРЭСР1, а его подвергшаяся процессингу форма действует на рецептор ФРЭСР2, который стимулирует митозы в эндотелиальных клетках.

Наиболее высокие уровни ФРЭС-A обнаруживаются в менструальной фазе; вероятно, усиление его экспрессии происходит под влиянием провоспали-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

тельных цитокинов. Всплеск экспрессии может также быть ответом на очаговую гипоксию, каковая является мощным стимулом транскрипции гена ФРЭС-А. Экспрессия ФРЭСР1 и ФРЭСР2 также наиболее высока в менструальной фазе. Повышенный уровень экспрессии ФРЭС и его рецептора именно в этот период, предположительно, важно для репарации сосудов и подготовки к ангиогенезу в пролиферативной фазе. Стоит отметить, что функциональная активность ФРЭСР2 (оценивая по степени фосфорилирования рецептора), признак, указывающий на активацию лигандом, относительно низка в менструальной фазе, когда наиболее высоким является содержание растворимого ФРЭСР1 (sFLT-1), который связывает часть ФРЭС. Фосфорилирование рецептора ФРЭСР2 значительно нарастает в поздней менструальной фазе, оставаясь лишь умеренно повышенным в ранней и поздней пролиферативной фазе, когда снижается уровень sFLT-1 [198].

Семейство белков — факторов роста фибробластов — также может принимать участие в эндометриальном ангиогенезе, взаимодействуя с системой ФРЭС. Факторы роста фибробластов (ФРФ) усиливают экспрессию ФРЭСР2 и ФРЭС-А, а по механизму петли положительной обратной связи ФРЭС-А стимулирует высвобождение ЭФР из внеклеточного матрикса. Основная форма ФРФ является мощным стимулом экспрессии интегрина $\alpha v\beta 3$. Этот интегрин присутствует в месте активного ангиогенеза и играет фундаментально важную роль в эндотелиальной инвазии и элонгации сосудов в ходе ангиогенеза [199].

Ангиопоэтин (Ang) регулирует стабильность сосудов. Ang-1 экспрессируется в клетках гладкой мускулатуры сосудов, связывается со своим специфическим рецептором Tie-2 на эндотелиальных клетках, что приводит к увеличению стабильности сосуда. Ang-2 является физиологическим антагонистом Ang-1. Он связывает тот же рецептор Tie-2. Сосуды атрофируются, если Ang-2 действует в отсутствие ФРЭС-А, в то время как в его присутствии имеет место стимуляция ангиогенеза. В исследованиях методом гибридизации *in situ* было показано, что экспрессия Ang-1 наиболее высока в железах и строме в ранней и средней пролиферативной фазе и снижается в поздней пролиферативной фазе [200]. Экспрессия Ang-2 выявляется в железах и строме в течение всего цикла, но она повышается в ранней пролиферативной и на границе средней и поздней секреторной фазы. В эндометрии женщин, страдающих меноррагией, экспрессия Ang-1, как правило, низка; в результате уменьшается величина отношения Ang-1 к Ang-2, что усугубляет нестабильность сосудов [200].

Ангиогенин является связывающей гепарин молекулой, которая в наибольшей степени экспрессируется эпителиальными и стромальными клетками эндометрия в средней и поздней секреторных фазах, а также в децидуальных клетках на ранних сроках беременности. Считают, что ангиогенин участвует в пролиферации клеток гладкой сосудистой мускулатуры в спиральных артериолах. Подобно ФРЭС-А, экспрессию ангиогенина стимулирует гипоксия. Экспрессия этого соединения повышается также под влиянием прогестерона.

Эфрины — семейство молекул и их тирозинкиназных рецепторов, которые направляют миграцию эндотелиальных клеток к их мишеням. Эфрины обнаруживаются в эндотелиальных и стромальных клетках эндометрия, но функциональная роль этих молекул и их рецепторов в матке остается пока неясной.

Физиологическая роль ангиогенеза и его следствия отражаются в изменениях эндометриального кровотока. Наиболее интенсивный кровоток, измеренный с помощью клиренса радиоактивного ксенона, наблюдается между 10-м и 12-м, а также между 21-м и 26-м днями цикла [84]. Так, в исследовании микрососудистую перфузию оценивали с помощью лазерной доплеровской флуоксиметрии через введенный во влагалище и просвет матки фиброоптический зонд [20]. С помощью этой методики было установлено, что максимальная перфузия эндометрия имеет место в пролиферативной фазе и ранней секреторной фазе, что практически совпадает с данными, полученными с помощью определения клиренса радиоактивного ксенона. Кровоток в матке максимален в области ее дна, и более высокие значения кровотока сочетаются с наилучшими исходами вспомогательных репродуктивных техник. Стоит отметить, что низкий кровоток не был обнаружен в перименструальном периоде, но с помощью этих методов очень трудно выявить локальные участки вазоконстрикции.

Ремоделирование внеклеточного матрикса

Биохимической основой драматичных структурных изменений эндометрия в перименструальном периоде является (во всяком случае отчасти) действие разрушающих матрикс протеаз, матриксных металлопротеиназ (MMP) [145, 149–152]. Исследования, проведенные на эксплантах человеческого эндометрия в культурах, продемонстрировали, что деградация внеклеточного матрикса происходит в отсутствие прогестерона и эстрогенов, которые подавляют экспрессию MMP. Более того, процесс деградации можно блокировать ингибиторами матриксных протеаз, но не ингибиторами лизосомальных цистеиновых протеиназ, а это прямо говорит в пользу главной роли MMP в катаболизме внеклеточного матрикса эндометрия.

Содержание ферментов системы фибринолиза, урокиназы и активатора тканевого плазминогена повышается в эндометрии по мере падения секреции прогестерона в перименструальном периоде. Более того, уменьшается и экспрессия PAI-1, что позволяет активатору плазминогена активировать плазмин и осуществить протеолитическое расщепление и активацию неактивных проферментов MMP [202].

Матриксные металлопротеиназы составляют большое семейство протеиназ, играющих важную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса (*рис. 9.10*). Методами гибридизации *in situ* и иммуноцитохимии удалось картировать экспрессию MMP и эндогенных ингибиторов, тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMPs) в эндометрии приматов. Были обнаружены паттерны, специфические для клеток

World peace!

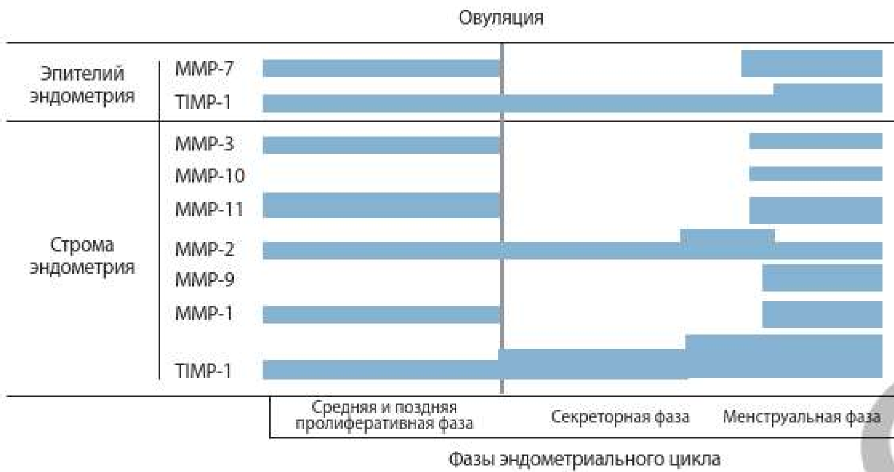


РИС. 9.10. Схема экспрессии матриксных металлопротеиназ (MMP) в человеческом эндометрии в течение менструального цикла (С изменениями из: Rogers WH, Matrisian LM, Giudice LC, et al: Patterns of matrix metalloproteinase expression in cycling endometrium imply differential functions and regulation by steroid hormones. *J Clin Invest* 94:946–953, 1994)

разных типов и разных периодов и фаз менструального цикла, причем, как оказалось, самые значимые изменения происходят в перименструальном периоде [150, 203]. После овуляции экспрессия интерстициальной коллагеназы (MMP-1), стромелизина-1 (MMP-3) и стромелизина-2 (MMP-10) ограничивается, по существу, перименструальной и менструальной фазой.

Другие матриксные металлопротеиназы выявляются в пролиферативной и секреторной фазе, но их экспрессия значительно повышается в перименструальном периоде. К этим ферментам относятся коллаген-разрушающие ферменты типа IV, MMP-2 и MMP-9. Связанная с мембраной MMP, MMP-14 (которая активирует MMP-2), обнаруживается во время менструации в стромальных воспалительных клетках и эпителиальных клетках. TIMP-1, который обнаруживается в эндометрии на протяжении всего цикла, повышается в строме, эпителии и артериолах во время менструации.

Важность снижения секреции прогестерона в регуляции содержания MMP в эндометрии и временных паттернов их экспрессии была подтверждена в опытах как *in vivo*, так и *in vitro* [95]. В опытах на приматах, у которых уровень гормонов изменяли с помощью стероидных имплантов, было показано, что прекращение поступления прогестерона приводит к снижению экспрессии MMP-1, -2, -3, -7, -10, -11 и -14. Важно отметить, что экспрессия матриксных металлопротеиназ в эндометрии является гетерогенной [145, 203].

В начале менструации MMP-1 обнаруживается в отдельных участках стромальных клеток поверхностной зоны; эти участки расположены в местах сниженной стромальной и эпителиальной экспрессии эстрогенов и ПР, а также очагового разрушения внеклеточной аргирофильной фибриллярной сети, что является отражением разрушающей активности MMP-1. По мере продолжения менструации экспрессия MMP-1 распространяется на всю толщину функционального слоя. Экспрессия MMP-2 и MMP-3 также ограничена стромальными клетками функционального слоя. Во время менструации MMP-1, MMP-2, -3 и -9 обнаруживаются в первую очередь в стенках артериол и околососудистом пространстве. Гетерогенность экспрессии MMP позволяет предположить, что транскрипция генов MMP находится под контролем местных, а не системных (стероидных) факторов. Другими словами, стероиды лишь косвенно влияют на экспрессию MMP.

Прогестерон, особенно в присутствии эстрадиола, может подавлять экспрессию определенных MMP (т.е. MMP-1, -2, -7, -9 и -11) в культурах эксплантов эндометрия [152]. Такое действие, скорее всего, объясняется изменениями аутокринных и паракринных сигналов, в частности, провоспалительных цитокинов или представителей семейства трансформирующих факторов роста, которые соответственно являются мощными индукторами и ингибиторами транскрипции генов матриксных металлопротеиназ. В клеточных культурах было показано, что ИЛ-1α является медиатором экспрессии MMP-1, MMP-3 и MMP-7 в ответ на снижение секреции прогестерона. Нейтрализующие антитела к ТФР-β предупреждают действие прогестерона, блокируя экспрессию MMP-3 и MMP-7.

EBAF — ортолог мышиного гена, называемого *Lefty*, и является другим вероятным кандидатом на роль регулируемого уровнем прогестерона цитокина, контролирующего экспрессию MMP [204, 206]. *Lefty* был первоначально обнаружен в человеческом эндометрии как ген, экспрессия которого усиливается в поздней секреторной и менструальной фазе нормального цикла, но отсутствует в пролиферативной, ранней и средней секреторной фазе. Экспрессия EBAF, обнаруживаемая преимущественно в строме эндометрия и в намного меньшей степени в железистом эпителии, подавляется прогестероном. Интересно, что у женщин с аномальными маточными кровотечениями и эндометриозом в анамнезе экспрессия *Lefty* происходит в необычные периоды, т.е. в пролиферативной, а также в ранней и средней секреторной фазе [207].

В отличие от других представителей семейства ТФР-β, которые способствуют образованию

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

и сохранению устойчивости внеклеточного матрикса, EBAF подавляет синтез коллагена в сочетании с уменьшением экспрессии фактора роста соединительной ткани и в то же время повышает экспрессию ферментов, разрушающих коллаген и эластин [208]. Эти действия EBAF являются результатом антагонизма сигнального пути SMAD, который активируется другими факторами из семейства ТФР-β. Таким образом, снижение секреции прогестерона и эстрадиола в поздней лютеиновой фазе инициирует изменения в эндометрии, которые включают повышение экспрессии провоспалительных цитокинов (часть которых, возможно, поступает из иммунокомпетентных клеток, накапливающихся в эндометрии), естественных антагонистов ТФР-β. Общим результатом этих изменений является очаговая, а затем тотальная экспрессия разрушающих матрикс ферментов, что и приводит к ремоделированию стромы и кровеносных сосудов функционального слоя эндометрия.

Было высказано предположение об участии лизосом в менструации. Основанием послужили три наблюдения: увеличение числа лизосом в эндометрии в поздней секреторной фазе, цитохимически подтвержденное увеличение количества кислой фосфатазы в эндометрии в перименструальной фазе и высокая активность определенных лизосомальных гидролаз в ткани эндометрия в менструальной фазе [209]. Однако ингибиторы этих ферментов — лейпептин и Е-64 — не препятствуют разрушению внеклеточного матрикса в эксплантах эндометрия, вызванному снижением секреции прогестерона, как это происходит вследствие воздействия ингибиторов активности ММР. Эти наблюдения позволяют утверждать, что лизосомальные протеиназы не являются главными участниками ремоделирования эндометрия в перименструальной фазе.

Вазоактивные вещества

Эндотелины представляют семейство мощных вазоконстрикторов, продуцируемых эндотелиальными клетками и действующими на присутствующие на клетках гладкой мускулатуры эндотелия рецепторы двух типов. Эндотелин-1, продуцируемый клетками стромы и эпителия эндометрия, может действовать на гладкомышечные клетки спиральных артерий, вызывая их сужение. Энкефалиназа, связанная с мембраной металлоэндопептидаза, разрушает эндотелин-1; ее наивысшую концентрацию в эндометрии наблюдают в средней секреторной фазе [120]. Экспрессия гена, кодирующего энкефалиназу, повышается под влиянием прогестерона. Снижение уровня прогестерона в конце лютеиновой фазы приводит к снижению экспрессии энкефалиназы, что продлевает период биологической активности эндотелина-1. В менструальной фазе цикла вазоконстрикторное действие на сосуды эндометрия оказывает также и вазопрессин [210].

Продукция простагландинов, в частности $PGF_{2\alpha}$ и других эйкозаноидов, в эндометрии усиливается лизосомальными фосфолипазами, высвобождающими арахидоновую кислоту, которая накапливается в эндометрии в секреторной фазе; в свою очередь арахидоновая

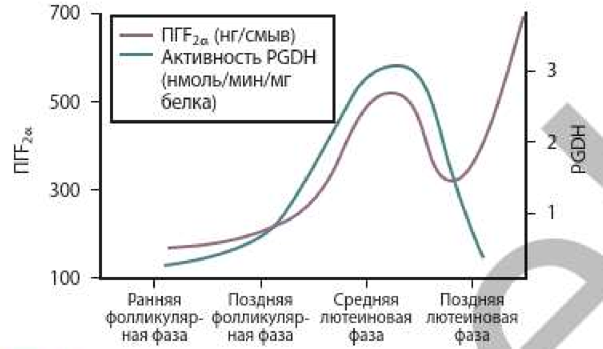


РИС. 9.11. Изменения уровней простагландина $F_{2\alpha}$ и активности 15-гидроксипростагландиндегидрогеназы (PGDH) (Из: Casey ML, Hemsell DL, MacDonald PC, Johnston JM: NAD⁺ dependent 15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase activity in human endometrium. *Prostaglandins* 19:115, 1980; and Demers LM, Halbert DR, Jones DF, Fontana J: Prostaglandin F levels in endometrial jet wash specimens during the normal human menstrual cycle. *Prostaglandins* 10:1065, 1975)

кислота превращается в простаноиды (см. главу 4) [211]. Предменструальное снижение секреции прогестерона сопровождается индукцией активности простагландинсинтазы, СОХ-2 и снижением активности 15-гидроксипростагландиндегидрогеназы, которая инактивирует простагландин $PGF_{2\alpha}$. Эта индукция активности простагландинсинтазы, циклооксигеназы-2 и снижение активности 15-гидроксипростагландиндегидрогеназы приводит к увеличению синтеза и повышению биологической доступности $PGF_{2\alpha}$, который в свою очередь запускает сокращения миометрия и обеспечивает гемостаз, сдавливая сосуды эндометрия (*рис. 9.11*) [212]. Повышение активности PGF_2 вкупе с гипоксией стимулирует экспрессию ИЛ-8, одновременно способствуя репарации эндометрия [213].

Механизмы гемостаза и фибринолиза

Соотношение активностей систем гемостаза и фибринолиза в эндометрии изменяется в перименструальной фазе так, что подавляется свертывающая активность, а фибринолитическая активность усиливается. По этой причине менструальная жидкость не свертывается даже при длительном хранении. Децидуализированные стромальные клетки экспрессируют TF (тромбоцитарный фактор), главный фактор образования тромбина и осуществления гемостаза под влиянием прогестерона [214]. Экспрессия TF имеет место в стромальных клетках эндометрия одновременно с экспрессией другого гемостатического фактора PAI-1 под влиянием прогестинов, что приводит к подавлению продукции MMP [215]. Продукция TF децидуализированными стромальными клетками уменьшается на фоне снижения секреции прогестерона при одновременном повышении продукции MMP.

Система фибринолиза в эндометрии представлена активаторами плазминогена uPA и tPA, которые расщепляют плазминоген с образованием фибринолитического фермента плазмина [214, 216, 217]. Прогестерон снижает экспрессию урокиназы и повышает экспрессию PAI-1 в культурах клеток эндометрия. Удаление прогестерона или добавление антипрогестина RU486 меняет этот ответ на противоположный [217].

Worldpeace!

Эндометрий в цикле зачатия и беременности

Секретируемые белки эндометрия

В ходе подготовки к беременности эндометрий продуцирует большое число секретируемых белков, которые в своей совокупности называются эндометриальным секретомом [218–220]. Эти белки играют чрезвычайно важную аутокринную, паракринную и юкстакринную роль в развитии эндометрия и эмбриона [220–223]. Маточный железистый эпителий, кроме того, секретирует гликоген, который, как полагают, служит гистиотрофным источником питания для эмбриона в первые 10 недель беременности [224]. Помимо макромолекул, эндометрий, вероятно, селективно секретирует множество мелких молекул, так как он располагает разнообразными представителями семейства белков-транспортеров, связывающих аденозинтрифосфат и участвующих в регулируемой секреции множества мелких молекул, в том числе лекарств, липидов и конъюгированных молекул [225].

Секреция желез эндометрия обеспечивает питание эмбриона на ранних стадиях его развития и служит сигналом для прорастающего трофобласта [220, 223]. Кровоснабжение плода устанавливается только в конце первого триместра, поэтому маточная секреция является чрезвычайно важной для поддержания жизнедеятельности эмбриона. Секретируемые белки эндометрия обнаруживаются в полости матки и отчасти в общем кровотоке. Заметное повышение секреции отмечают в лютеиновой фазе и на ранних сроках беременности, главным образом в железистом эпителии, а позднее — в децидуальной оболочке. Секреция этих белков (прямо или косвенно) регулируется прогестероном, в первую очередь белки отвечают за имплантацию эмбриона, инвазию трофобласта и/или за выживание эмбриона на раннем сроке беременности [225–228]. Таким образом, понимание механизмов действия прогестерона позволяет лучше разобраться в функции эндометрия.

Гликоген

Гликоделин, самый главный продукт желез и децидуального слоя эндометрия в секреторной фазе, известен под несколькими названиями: ассоциированный с прогестероном эндометриальный белок, маточный белок α, ассоциированный с беременностью эндометриальный α2-глобулин, эндометриальный белок-15, хорионический α2-макроглобулин и плацентарный белок-14 (последнее название ошибочное, потому что гликоделин является продуктом эндометрия и децидуальной оболочки) [228, 229]. Зрелая форма гликоделина содержит 162 аминокислотных остатка и по весу на 17,5% состоит из углеводов. По структуре он является гомологом β-лактоглобулина и в меньшей степени ретинол-связывающих белков.

Гликоделин является гликопротеином, представленным в четырех изоформах [229]. Гликоделин A является главным регулируемым прогестероном белком, секретируемым в просвет матки. Тем не менее его функции, связанные с эндометрием, имплантацией и беременностью, по большей части неизвестны. Гликоделин A является мощным ингибитором связывания яйцеклетки со сперматозоидом, и некоторые исследователи предположили, что этот белок может играть важную роль в качестве иммуномодулятора благодаря своей способности подавлять активность NK-клеток [230, 231]. Было показано, что гликоделин *in vitro* ограничивает инвазию трофобласта, подавляя продукцию матриксной металлопротеиназы цитотрофобластом [232]. Отсутствие гликоделина A во время оплодотворения и его появление во время имплантации и плацентации подтверждают эту постулированную функцию [233].

Содержание гликоделина в смывах матки тесно коррелирует с данными гистологического исследования эндометрия (*рис. 9.12*). В фолликулярной и ранней лютеиновой фазе гликоделин практически не обнаруживается в смывах. Однако через 6 дней после овуляции уровень гликоделина быстро повышается и становится

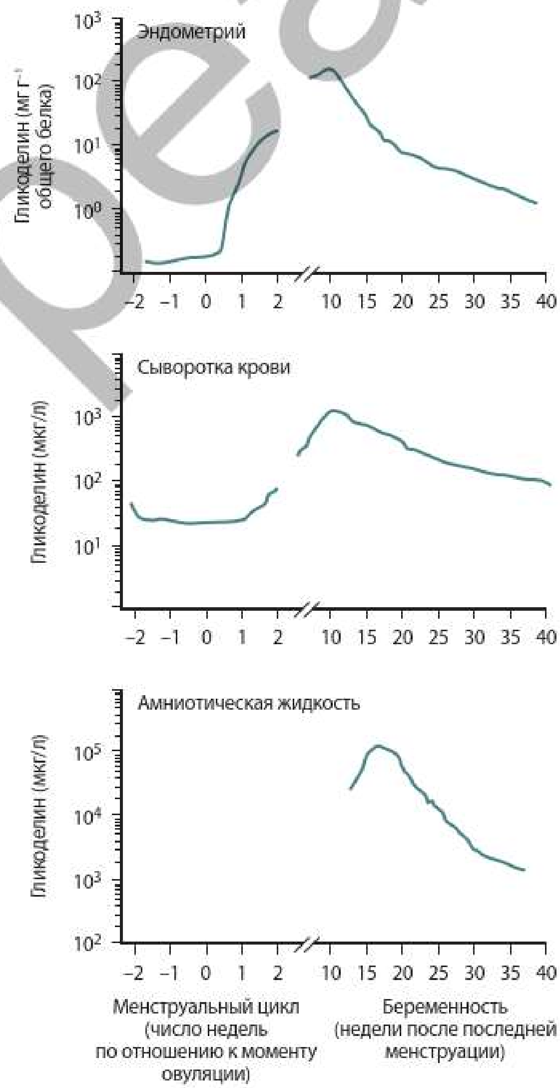


РИС. 9.12. Уровни гликоделина в эндометрии, сыворотке крови и в амниотической жидкости (Воспроизведено с разрешения из: Seppala M, Koistinen H, Koistinen R: Glycodelins. *Trends Endocrinol Metab* 72:111–117, 2001)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

в 100 раз выше в смывах, чем в плазме. В сыворотке крови гликоделин появляется на 5-й день после овуляции, и к моменту начала менструации при отсутствии оплодотворения достигает своего пика; минимальных значений содержание гликоделина достигает в средней фолликулярной фазе следующего цикла. Если в ходе цикла происходит зачатие, то содержание гликоделина быстро повышается после имплантации, достигая максимума на 8–10-й неделе беременности, а затем снижается параллельно изменениям секреции ХГЧ.

Дискордантность паттернов секреции гликоделина и прогестерона может отражать замедленный обмен белка. Уровень гликоделина в сыворотке не повышается у женщин, принимающих комбинированные противозачаточные средства, и у некоторых больных с нарушениями лютеиновой фазы [234]. Имеет место отчетливая, но не абсолютная корреляция между прогестиновой активностью стероидов и их способностью стимулировать синтез гликоделина в эндометрии. Считают, что релаксин тоже стимулирует экспрессию гликоделина [233, 235]. Специфический ингибитор гистон-деацетилазы, как было показано, потенцирует действие прогестерона на эпителий и строму эндометрия [236]. Ингибитор гистон-деацетилазы трихостатин А (TSA) индуцирует продукцию гликоделина в клетках Ишикавы. Используя *in vitro* модель имплантации, Uchido и соавторы показали, что индукция гликоделина другим ингибитором гистон-деацетилазы усиливает сфероидное прикрепление плацентарных клеток к клеткам Ишикавы [237]. Эти и другие исследования позволяют предполагать, что гликоделин играет роль в дифференцировке и функции восприимчивого эндометрия.

Было показано, что уровень гликоделина снижен в эндометрии женщин, страдающих бесплодием, в том числе женщин с нарушениями в лютеиновой фазе [234] и синдромом поликистозных яичников [238]. У женщин, использующих содержащие левоноргестрел маточные спирали или придерживающихся режима быстрой контрацепции Yuzpe, секреция гликоделина либо не изменяется, либо повышается [239, 240].

Белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (ИФРСБ-1)

ИФРСБ-1, известный также как ассоциированный с беременностью α1-белок или плацентарный белок 12, является основным секреторным продуктом децидуальных клеток [241]. Это один из нескольких белков, которые связывают ИФР-1 и ИФР-2, нарушая способность этих ростовых факторов связываться со своими рецепторами. Как следствие, связывающие белки могут иметь большое значение в модулировании эффектов ИФР. Белки претерпевают посттрансляционные изменения за счет фосфорилирования, которое увеличивает их аффинность в отношении ИФР-1, а значит, и способность нейтрализовать действие ИФР-1.

ИФРСБ-1, экспрессируемый в децидуальной оболочке, как считают исследователи, контролирует инвазию и пролиферацию клеток трофобласта во время имплантации и плацентации за счет захвата и нейтрализации ИФР. У мышей с избыточной экспрессией ИФРСБ-1 в децидуальной оболочке наблюдают нарушения в строении плаценты, возникающие вследствие дефектов в инвазии трофобласта и дифференцировке его клеток [242]. Поскольку ИФРСБ-1 содержит мотив аргинин–глицин–аспарагиновая кислота (RGD), распознаваемый интегринами клеточной поверхности, связывающими фибронектин, действие ИФРСБ-1 может оказаться более сложным, чем просто захват ИФР, если он контактирует с клетками, которые экспрессируют связывающие RGD интегрины [243].

Уровень мРНК, кодирующих ИФРСБ-1 в стромальных клетках, регулируется прогестероном, а также инсулиноподобными факторами роста, инсулином, релаксином и другими ростовыми факторами [244–246]. ИФР и инсулин подавляют высвобождение ИФРСБ-1 в клетках децидуальной оболочки, а релаксин стимулирует это высвобождение в зависимости от дозы. HOXA10, возможно, оказывает действие на экспрессию ИФРСБ-1, но в присутствии FOX01 происходит заметное усиление стимуляции активности ИФРСБ-1 [247]. В ходе децидуализации происходит индукция активности FOX01, пролактина и ИФРСБ-1; вероятно, все эти гормоны и факторы принимают участие в опосредуемой прогестероном дифференцировке стромы и в предупреждении апоптоза перед имплантацией.

Исследования с использованием метода внутриматочного микродиализа показали, что ИФРСБ-1 высвобождается в просвет матки в поздней секреторной фазе (через 10 дней после овуляции или позже) [248] и секреция увеличивается в ответ на воздействие ХГЧ [248]. Экспрессия ИФРСБ-1 увеличивается между началом средней секреторной фазы и 6-й неделей беременности, что было подтверждено микроанализом ДНК из клеток эндометрия женщин с эктопической беременностью [249]. Во втором триместре беременности уровень ИФРСБ-1 снижается, но затем снова повышается на поздних сроках беременности, накапливаясь в амниотической жидкости. Прерывание беременности антипрогестинным веществом RU486 вызывает заметное снижение секреции ИФРСБ-1 перед уменьшением уровня секреции ХГЧ, что подтверждает зависимость продукции ИФРСБ-1 в децидуальных клетках от прогестерона.

Нарушения, связанные с работой ИФРСБ-1, были выявлены при некоторых заболеваниях, сочетающихся с бесплодием и выкидышами, в том числе при синдроме поликистозных яичников и эндометриозе [238, 250]. Такие наблюдения могут служить отражением нарушения гормональной регуляции, повышения секреции инсулина или относительной резистентности к прогестерону при этих заболеваниях (эти вопросы обсуждаются ниже). *In vitro* инсулин подавляет процесс дифференцировки стромы эндометрия (децидуализацию). Помимо этого, гиперинсулинемия приводит к снижению экспрессии печеночного ИФРСБ-1, что способствует увеличению концентрации ИФР-1 в плазме крови. Таким образом, повышение уровня андрогенов и эстрогенов, наблюдаемое при синдроме поликистозных яичников вместе с падением секреции прогестерона в отсутствие овуляции, с большой вероятностью приводит к дисфункции эндометрия,

World peace!

бесплодию, повышению частоты выкидышей, гиперплазии эндометрия и раку эндометрия, который с повышенной частотой встречается у женщин с синдромом поликистозных яичников.

Остеопонтин

Остеопонтин (OPN) является представителем семейства белков SIBLING [251, 252]. Каждый из белков этого обширного семейства содержит три аминокислотные последовательности аргинин–глицин–аспарагиновая кислота (RGD) и имеет связывающие сайты, специфичные для двух главных рецепторов клеточной поверхности — $\alpha v\beta 3$ и CD44 [251]. OPN представляет собой гликозилированный фосфопротеин с молекулярной массой 70 кДа, секретируемый железистым эпителием, и экспрессируется он в средней секреторной фазе в клетках люминального эпителия эндометрия [253]. Продукция OPN регулируется прогестероном [252, 254]. Секреция остеопонтина и последующее его связывание с поверхностью эпителия просвета матки позволяет предположить непосредственное взаимодействие между его молекулой и интегринами, причем остеопонтин образует некое подобие лиганда-«сэндвича», располагаясь между рецептором поверхности и поверхностью тела эмбриона. Альтернативная роль OPN и его рецептора заключается в связывании комплемента, что можно считать участием в формировании систем защиты врожденного иммунитета [255].

Пролактин

Пролактин продуцируется как в эндометрии, так и в миометрии [256, 257]. Уровень пролактина в сыворотке не изменяется на протяжении всего менструального цикла, но сильно повышается в первом триместре беременности параллельно с ответом децидуальной оболочки, достигая пика концентрации к 15–20-й неделе беременности. Пролактин, как и ИФРСБ-1, является биологическим маркером децидуализации стромальных клеток человеческого эндометрия. В регуляции децидуализации участвуют яичниковые стероиды, цАМФ или форсколин, а также ИЛ-11. Проведенные недавно исследования позволяют предположить, что первые в каскаде медиаторы децидуализации могут регулировать экспрессию пролактина; к таким медиаторам можно отнести грелин, родственный ИФРСБ-1 белок-1, лептин и онкостатин-М [258–262]. Пролиферация клеток эндометрия подавляется во время децидуализации, вероятно, за счет стромальных факторов, таких как ИЛ-6 и онкостатин-М [258, 263]. Роль пролактина в децидуализации остается неясной. Пролактиновый рецептор (ПРЛ-Р) экспрессируется на строме эндометрия, хотя мыши, дефицитные по гену, кодирующему

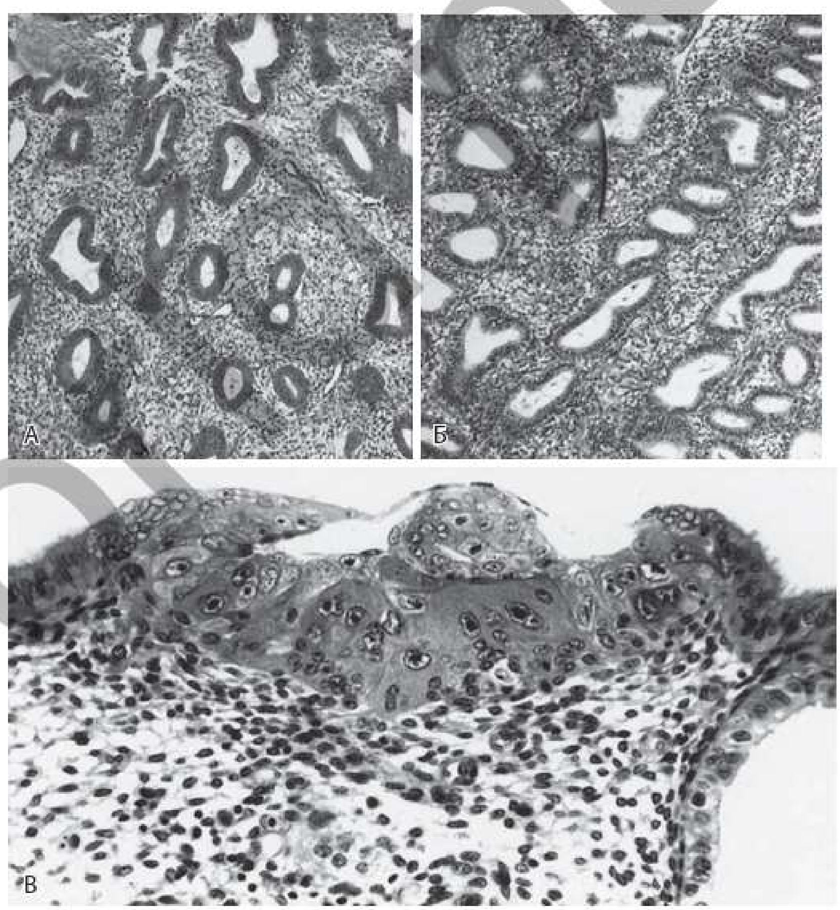


РИС. 9.13. Пролиферативный (А, пререцептивный) и секреторный (Б, рецептивный) эндометрий; изменения, определяющие переход от пролиферации к секреции, определяются действием яичниковых стероидов, которое приводит к успешной имплантации человеческого эмбриона (В) (Фотографии предоставлены: Dr. Allen Enders, from Carnegie Collection of early human implantation sites. Использовано с разрешения Human Reproduction)

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ПРЛ-Р, демонстрируют нарушение децидуализации, фенотип, который проявляется снижением экспрессии LIF, амфирегулина, ГСЭФР, СОХ-1, СОХ-2, PRAPδ, HOXA10, циклина-D3, ФРЭС и их рецепторов, Flk-1 и нейропилина-1, можно скорректировать введением экзогенного прогестерона. Это позволяет предположить, что стимуляция ПРЛ-Р яичников пролактином, индуцирующая секрецию прогестерона, является чрезвычайно важным событием, более важным, чем непосредственное воздействие пролактина на проходящую децидуализацию строму [254]. Недавно было высказано предположение, что секретируемый в матке пролактин контролирует активность NK-клеток [265]. Пролактин, продуцируемый децидуальными клетками во время беременности, накапливается в амниотической жидкости, где он воздействует на осморегуляцию и влияет на развитие легких плода.

Подготовка эндометрия к имплантации

Временные характеристики зачатия удивительно точно синхронизированы с событиями, происходящими в яичниках. На фоне повышения секреции эстрогенов в фолликулярной фазе яичникового цикла происходит пролиферация эндометрия. После овуляции повышение секреции прогестерона возникшим желтым телом трансформирует пролиферативный эндометрий в секреторную структуру, готовую к приему оплодотворенной яйцеклетки (*рис. 9.13, А, Б*; см. главу 7) [112, 226]. При нормальном гормональном статусе растущий эмбрион взаимодействует с поверхностным эпителием и быстро внедряется в подлежащую строму, чем знаменуется начало беременности (*рис. 9.13, В*). Имплантацию можно разделить на отчетливые, отличные друг от друга этапы, синхронизированные с опосредованными стероидами изменениями, происходящими в эндометрии (*рис. 9.14*) [266]. После овуляции яйцеклетка поступает в маточную (фаллопиеву) трубу, где происходит оплодотворение. После оплодотворения следуют первые деления клеток, на фоне которых, на стадии морулы, эмбрион попадает в полость матки, т.е. приблизительно через 3–4 дня после момента оплодотворения. Имплантация начинается на 6–7-й день после оплодотворения. Начальная реакция прикрепления (аппозиция) является этапом, ограничивающим скорость всего процесса, и неспособность к этому первому этапу может исключить все остальные этапы имплантации.

Исследования, выполненные на лабораторных и домашних животных, продемонстрировали синхронное развитие эмбриона и эндометрия, необходимое для нормальной имплантации и развития эмбриона [221, 267–270]. У лабораторных животных существует определенное «окно» времени для имплантации, которое у некоторых видов ограничено несколькими часами [221]. Концепция «окна» имплантации сохраняет силу и для женщин; молекулярные механизмы такого временного хода еще предстоит выяснить [45, 269, 271–275].

Восприимчивость матки определяют как период созревания, в течение которого трофэктодерма бластоцисты может прикрепиться к эпителиальным клеткам эндометрия, а затем проникнуть в строму и сосудистую систему эндометрия. Переход из невосприимчивого в восприимчивое состояние определяется экспрессией связанных с мембранами, растворимых и секреторных факторов, которые поддерживают прикрепление трофобласта и его последующую миграцию. Факторы, экспрессируемые в течение «окна» имплантации, используются как биологические маркеры восприимчивого состояния.

Временной ход имплантации исследовали с возрастающей тщательностью на протяжении последних 50 лет. В 1950-е годы на основании исследования маток беременных женщин, удаленных в лютеиновой фазе, было показано, что эмбрионы не прикрепляются к эндометрию раньше 20-го дня 28-дневного цикла [276]. Используя эмбрионы, выращенные из ооцитов донора и пересаженные в матку женщины-реципиента, Bergh и Navot показали, что имплантация происходит между 20-м и 24-м днями цикла [277]. Эти и другие исследования циклов донорских ооцитов позволили выявить

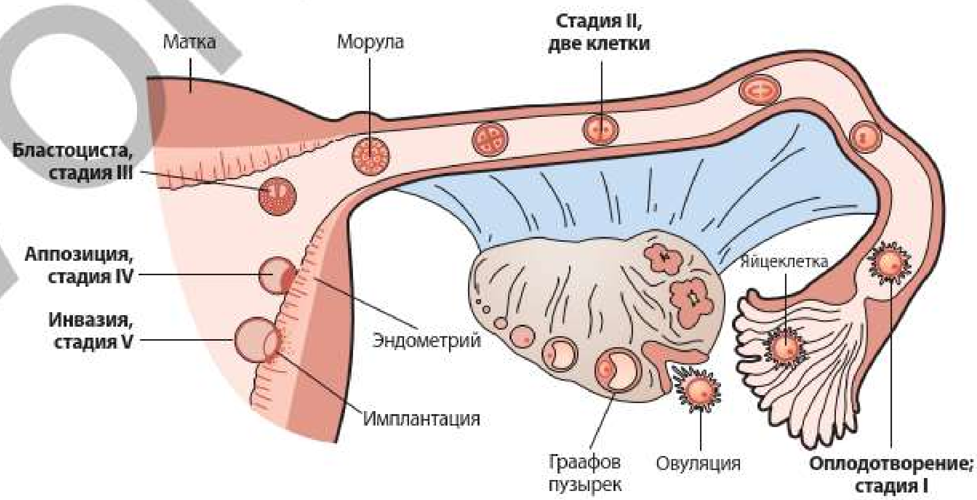


РИС. 9.14. Стадии имплантации, начиная с овуляции, оплодотворения и переноса в ожидающий эндометрий. Имплантация зависит от синхронности развития эндометрия и эмбриона

World peace!

тот факт, что замещение эстрогенов прогестероном само по себе достаточно для подготовки эндометрия к имплантации эмбриона, и что продолжительность окна восприимчивости эндометрия определяется продолжительностью экспозиции к прогестерону.

Совсем недавно, исследуя время наступления беременности у 221 здоровой женщины, желавшей забеременеть, Wilcox и соавт. показали, что имплантация обычно происходит между 7-м и 10-м днями после овуляции, т.е. между 21-м и 24-м днями цикла [273]. В этих исследованиях задержка имплантации встречалась весьма редко; однако, когда это происходило, задержка имплантации была связана с большей частотой выкидышей, возможно, из-за сдвига времени имплантации и сопутствующей утраты синхронности между эндометрием и эмбрионом (*рис. 9.15*). Это объяснение может помочь понять некоторые случаи бесплодия, причину которых до сих пор не удавалось понять, а также причину необъяснимых повторных выкидышей.

Имплантацию можно рассматривать как весьма сложное и в высшей степени упорядоченное и согласованное взаимодействие между материнским эндометрием и формирующимся эмбрионом [222, 266]. Как показано на *рис. 9.16*, были обнаружены многочисленные связанные с мембранами и растворимые факторы, которые облегчают рост, дифференцировку, прикрепление и инвазию эмбриона, а также помогают ему избежать иммунологического отторжения. Материнские факторы, с одной стороны, стимулируют внедрение эмбриона в матку, а с другой — ограничивают степень инвазии в материнские ткани. Многие сигнальные молекулы эмбриона или рецепторы имеют комплементарные лиганды или корецепторы на поверхности материнских тканей. Имитацией материнских антигенов внедряющийся в ткани матери эмбрион избирает стратегию, позволяющую внедриться в эндометрий и не вызвать реакцию отторжения со стороны организма-хозяина [278].

События раннего этапа имплантации

В случае оплодотворения ооцита ХГЧ, секретируемый имплантируемым эмбрионом, предохраняет желтое тело от апоптоза и регрессии, поддерживая на должном уровне секрецию прогестерона и целостность эндометрия. Этот интегративный механизм, демонстрирующий важность синхронности, создает окно эндометриальной и яичниковой восприимчивости, которая исключительно важна для успешного наступления беременности [273]. У женщин, у которых имплантация эмбриона происходит с задержкой, вне нормального окна имплантации (с 7-го по 10-й день после овуляции), растет риск выкидыша.

Исследование образцов из удаленных в ходе гистерэктомии маток показало, что первыми устойчивыми структурными изменениями эндометрия во время ранней беременности являются возобновление или усиление секреторной активности желез, отек и предецидуальная реакция [276]. Набухание кровеносных сосудов считается проявлением усиления кровотока, которое вместе с повышенной продукцией ФРЭС (фактора роста эндотелия сосудов) вызывает появление отека. Биопсия эндометрия в случае зачатия позволяет предположить, что стромальный отек и застой крови в сосудах являются самыми ранними морфологическими признаками беременного эндометрия [279].

В течение первых недель беременности эндометрий претерпевает характерные изменения, в ходе которых эпителиальные клетки желез эндометрия

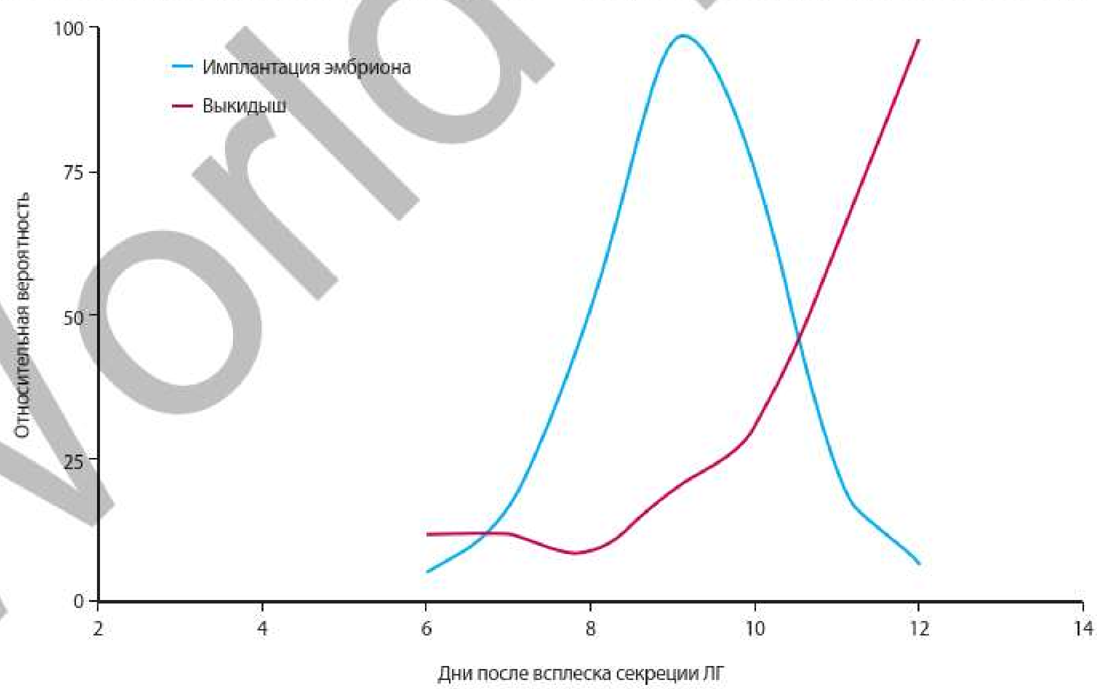


РИС. 9.15. Временной ход имплантации у здоровых женщин. В большинстве случаев успешной беременности имплантация происходит между 7-м и 10-м днями после всплеска секреции ЛГ, который регистрируют по увеличению его экскреции с мочой (*синяя линия*); однако вероятность выкидыша возрастает, если имплантация происходит вне этого 4-дневного окна (*красная линия*) (С изменениями из: Wilcox A, Barid DD, Winberg CR: Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med* 240:1796–1799, 1999)

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

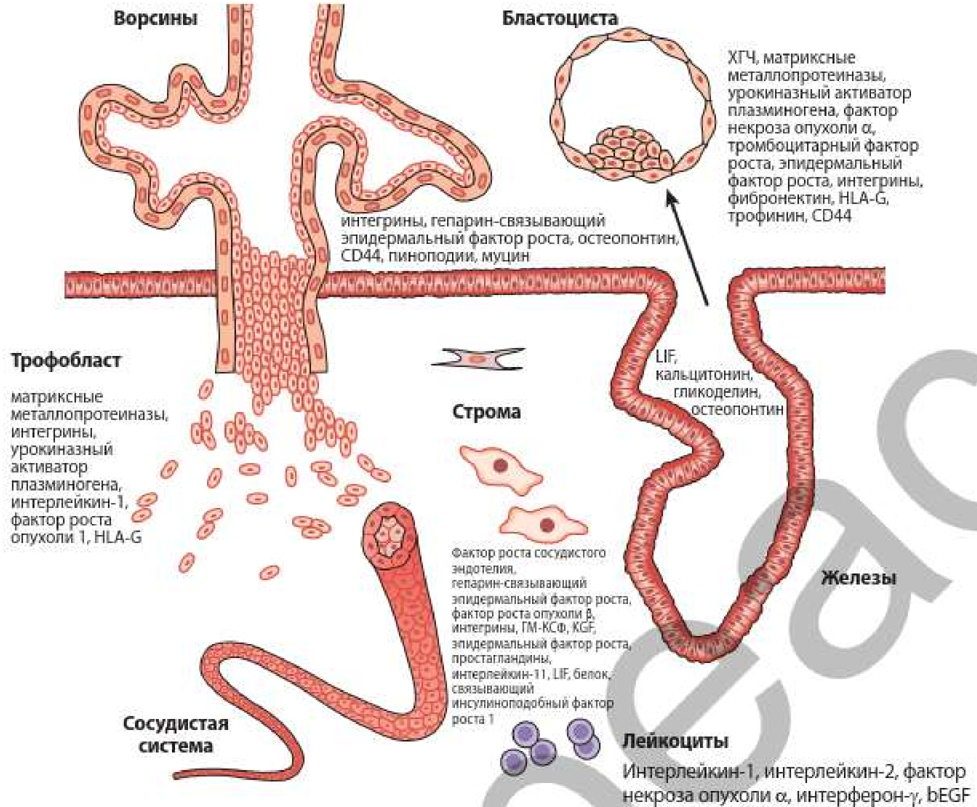


РИС. 9.16. Схема, показывающая некоторые биологически активные факторы и клетки, в которых они синтезируются в ходе нормальной имплантации эмбриона у человека

увеличиваются в объеме, наполняясь прозрачной цитоплазмой (*рис. 9.17*). Увеличиваются в размере многие эпителиальные клетки, а в ядре — количество хроматина. Наблюдают увеличение и полиплоидию ядер. В эпителиальных клетках происходит увеличение числа параллельных каналов эндоплазматического ретикулума и укрупнение митохондрий; в комплексах Гольджи появляются множественные стопки пузырьков. Все эти изменения называют *реакцией Ариас–Стеллы* [280, 281]. Ультраструктурные изображения клеток эндометрия подтверждают его гиперсекреторное состояние, которое обеспечивает питание и связь с материнским организмом на самых ранних стадиях жизни народившегося эмбриона. Так как формирование плацентарного кровообращения требует ремоделирования сосудов, которое происходит позднее, это материнское «молоко», секретируемое железами эндометрия, поддерживает жизнь эмбриона в первые дни и недели беременности [282].

Реакция Ариас–Стеллы проявляется в матке неравномерно; в 50% случаев она имеет место у женщин с эктопической беременностью. Эта реакция есть отражение изменений уровня стероидных гормонов и прямого влияния ХГЧ на эндометрий — эту тему мы обсудим ниже в данной главе. В эндометрии происходит значительное изменение состава клеток, что проявляется заметными сдвигами в синтезе и секреции белков в эндометрии. В ходе беременности железы эндометрия атрофируются и почти исчезают к моменту родов.

Децидуальная оболочка развивается под постоянным воздействием прогестерона, который секретируется сначала желтым телом, а затем плацентой. На основании опытов *in vitro* было установлено, что и другие факторы (в том числе ХГЧ и релаксин) могут действовать как синергисты прогестерона, стимулируя децидуализацию. Так как экзогенный цАМФ в присутствии прогестерона самостоятельно индуцирует *in vitro* дифференцировку стромальных клеток в децидуальные, можно предположить, что релаксин и ХГЧ реализуют свое действие также за счет этого второго мессенджера. Экстраполируя данные, полученные на мышах с делециями генов, приводящими к невозможности децидуализации, можно допустить, что в децидуализации у человека играют важную роль АМФ, цАМФ, HOXA10, HOXA11, ИЛ-11, LIF, COX-2 и простагландины [124, 283–285].

Децидуализированная строма представляет собой ткань, которая одновременно допускает и ограничивает инвазию трофобласта и плацентацию; ремоделирование стромы является важнейшим условием морфогенеза плаценты и формирования маточно-плацентарного кровообращения. Более того, децидуализированная строма представляет собой арену, на которой получужеродный трансплантат (плод) сталкивается с иммунокомпетентными клетками матери. Создавая приемлемые условия для имплантации и инвазии трофобласта, децидуальная оболочка одновременно устанавливает и границы для предупреждения чрезмерного

World peace!

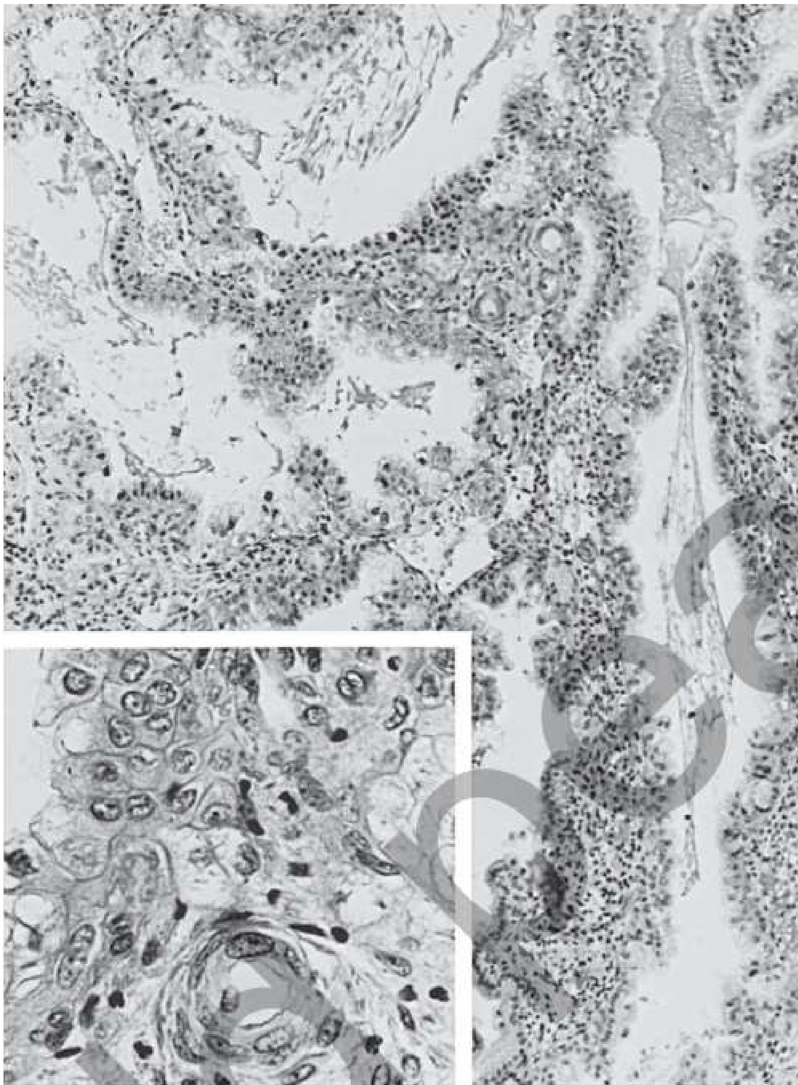


РИС. 9.17. Реакция Ариас–Стеллы. Видны гиперсекреторные железы, в ядрах клеток много хроматина. Железы имеют фестончатые границы. *Вставка:* Более высокое разрешение

проникновения трофобласта в ткани, чтобы не допустить их излишнего разрушения.

Крупные полигональные децидуальные клетки напоминают видом булыжную мостовую. При электронно-микроскопическом исследовании децидуальные клетки с их развитым комплексом Гольджи, крупным шероховатым эндоплазматическим ретикулумом и плотными секреторными гранулами, являют собой образец секреторных клеток. Гистологически отличные пограничные клетки, окружающие децидуальные клетки, являются местом накопления околоклеточного матрикса (*рис. 9.18*) [172, 173]. Обильное содержание в децидуальных клетках пролилгидроксилазы, фермента, участвующего в синтезе коллагена, указывает на важную роль этих клеток в создании внеклеточного матрикса. Присутствует в матриксе и аморфный компонент, представленный высокомолекулярными белками с длинными сахаридными боковыми цепями (например, протеогликан гепарин-сульфата). Фибриллярный коллаген частично разрушается и дезорганизуется. Эпитопы коллагена V типа открываются; коллаген типа VI, короткий «жесткий» коллаген, поперечно сшивающий длинные коллагеновые волокна, почти исчезает из стромы и остается только в участках около сосудов и возле базальной мембраны желез.

Отложения мембраноподобного матрикса, содержащего ламинин и коллагены типа II, вокруг децидуальных клеток способствуют образованию «рыхлой стромы», которая служит субстратом для инвазии клеток трофобласта. Например, энтактин, компонент этого основного матрикса, отвечает за миграцию и адгезию клеток трофобласта. Децидуальный матрикс является также богатым источником цитокинов, ингибиторов протеаз, предшественников протеаз и других факторов, модулирующих поведение клеток. Эти факторы почти все происходят из децидуальных клеток, секреторные продукты которых включают ИФРСБ-1 и ТФР-β, ограничивающие инвазию клеток трофобласта [254, 255]. Было показано, что FOXO1 регулирует активность многих генов в децидуальных клетках, в том числе

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

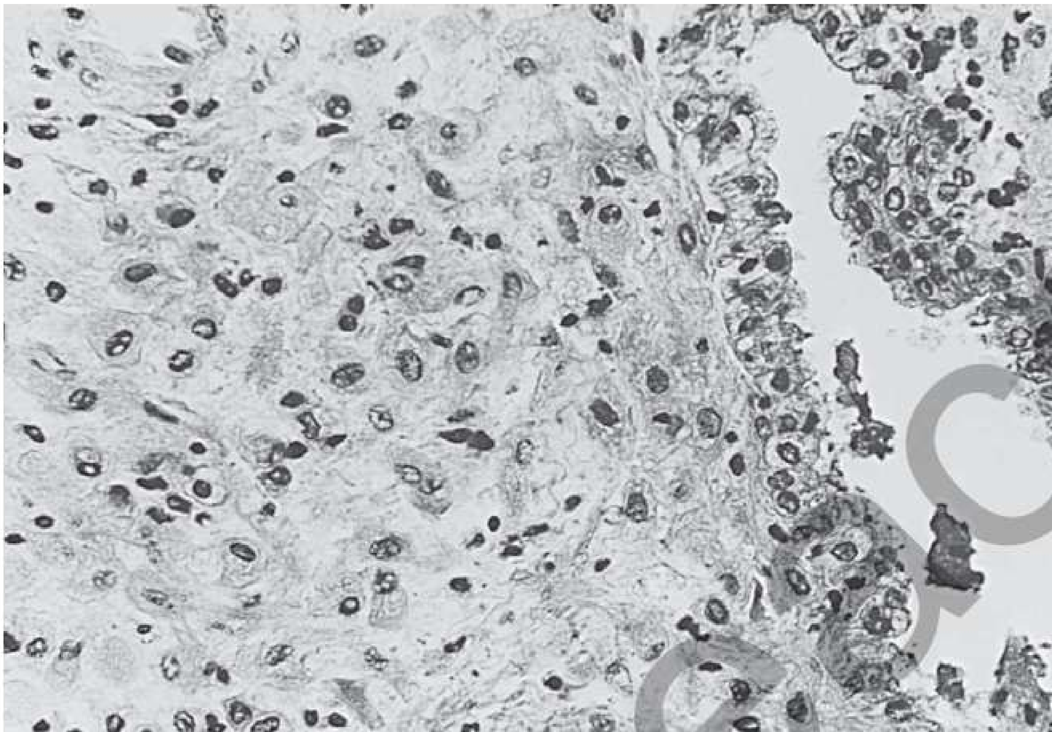


РИС. 9.18. Децидуальная оболочка беременности. Децидуализированные стромальные клетки характеризуются большой величиной и четкими границами. Железы атрофированы

генов, кодирующих ИФРСБ-1 и пролактин [285]. Грелин является эндогенным лигандом рецептора, стимулирующего высвобождение гормона роста, а также участвует в децидуализации человеческого эндометрия [257, 258]. Грелин совместно с половыми стероидами эстрадиолом и прогестероном, а также за счет цАМФ повышает экспрессию пролактина и ИФРСБ-1, в то время как один грелин является антагонистом активности цАМФ [287]. Снижение уровня грелина связывают с развитием бесплодия.

До взаимодействия с поверхностным эпителием эндометрия бластоциста должна выйти за пределы *zona pellucida*. Постепенное истончение блестящей оболочки и полный выход из нее эмбриона можно наблюдать *in vitro*. Возможность эктопической беременности указывает на то, что эндометрий не является непременным участником выхода бластоцисты из блестящей оболочки. Тем не менее могут существовать какие-то дополнительные тонкие механизмы регуляции этого процесса в полости матки. Несмотря на то что разрыв и разрушение блестящей оболочки происходит под действием факторов, выделяемых эмбрионом, ингибиторы или вещества, способствующие «укреплению оболочки», могут влиять на продолжительность процесса.

Работы, выполненные на приматах, показывают, что мононуклеарные цитотрофобласты трофэктодермы бластоцисты сливаются в синцитий перед прикреплением этих клеток к эпителию эндометрия [289]. Тщательные гистологические описания самых ранних моментов имплантации эмбриона у человека (например, сделанные Hertig и соавт. [276]) указывают на то, что синцитиальный слой трофобласта человеческого эмбриона содержит фронт инвазии в течение первых нескольких дней имплантации. Таким образом, исследователи согласны в том, что клетки синцитиального трофобласта взаимодействуют с эпителием эндометрия и прикрепляются к нему; только после того как человеческий эмбрион окончательно внедряется в эндометрий, из оболочки трофобласта вырастают колонки клеток, которые еще глубже внедряются в ткань матки [290, 291]. Этот процесс начинается приблизительно через 1 неделю после инициации имплантации и продолжается до второго триместра беременности.

Сайты ранней имплантации человеческого эмбриона, исследованные гистологическими методами, показывают, что к 12-му дню после овуляции эмбрион почти полностью погружен в эндометрий и покрыт им со всех сторон. В строме эндометрия вокруг места имплантации наблюдают предецидуальную реакцию и отек. Согласно классическим гистологическим критериям Noyes и соавт. [292], эндометрий в месте имплантации не слишком сильно отличается от эндометрия в середине секреторной фазы в небеременной матке. Железы, прилегающие к эмбриону, отклоняются в сторону давлением врастающего трофобласта, но сохраняют извитость и наполнены секретом, что типично для этих клеток на данной стадии менструального цикла. Наблюдения *in vitro* с использованием человеческих эмбрионов или человеческих трофобластов были выполнены в попытке охарактеризовать некоторые морфологические признаки ранних событий в ходе взаимодействия трофобласта с эндометрием [293–297].

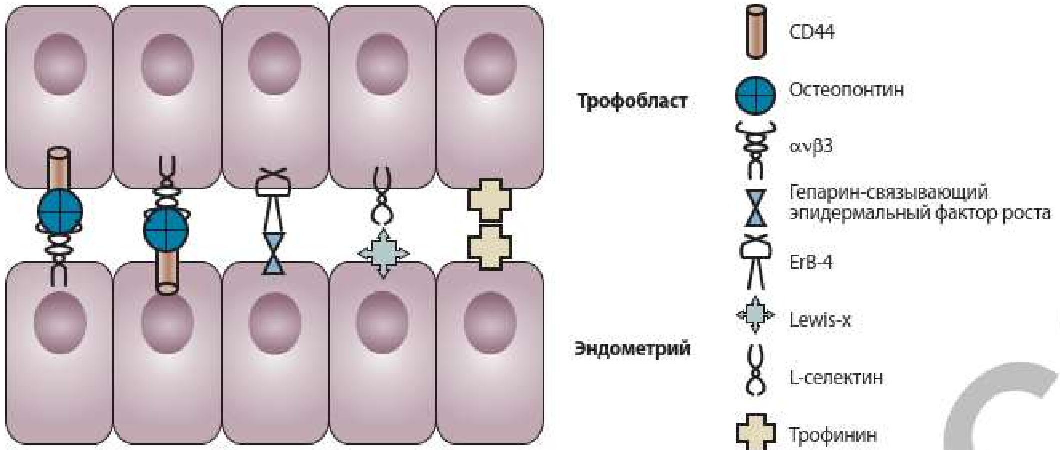


РИС. 9.19. Белки люминальной поверхности, которые могут взаимодействовать с комплементарными белками поверхности эмбриона. В обоснование каждой из этих возможностей существуют экспериментальные данные. Вероятно, что имеет место избыточность таких систем, и что каждая из них может выполнять какую-то особую, специфическую функцию, например сигнальную, или отвечать за прикрепление эмбриона на начальных стадиях имплантации

В последнее время все больше исследователей согласны в том, что начальная аппозиция и прикрепление являются весьма хрупким и ограничивающим скорость всего процесса этапом имплантации. Давно было постулировано, что прикрепление и инвазия эмбриона опосредуются активацией клеточных рецепторов [298]. На роль рецепторов прикрепления могут претендовать многочисленные молекулы адгезии и функциональные группы белковых молекул, входящие в состав клеток эндометрия и трофобласта [299–303]. В недавнем прошлом наибольший интерес привлекали поверхностные изменения гликокаликса [304–306], но недавно главное внимание было обращено на молекулы, находящиеся на поверхности стенки полости матки. Реальное число рецепторов и лигандов на этой поверхности несколько ограничено в сравнении с другими клетками эндометрия. Как показано на *рис. 9.19*, было высказано предположение о том, что число компонентов, отвечающих за адгезию и прикрепление, ограничено. MUC-1 (не показан) является крупным гликопротеином, экспрессия которого уменьшается в поверхностных клетках эндометрия во время имплантации у большинства видов млекопитающих [307], но у человека он экспрессируется на протяжении всего менструального цикла [303]. Тем не менее до сих пор продолжаются дебаты относительно того, является ли этот крупный гликопротеин возможным рецептором прикрепления человеческого эмбриона. Присутствуют в поверхностных клетках эндометрия и другие, более мелкие молекулы, которые могут участвовать в начальном прикреплении, в том числе трофинин, интегрины, CD44, L-селектин и гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста [308, 309].

Каскад событий, ведущих к успешной имплантации, вероятно, требует участия многих важных белков, обладающих различными функциональными свойствами. Недавно обнаруженный белок клеточной поверхности, названный *трофинином*, как полагают, является гомологичным спаривающим элементом, соединяющим трофобласт и эндометрий в ходе имплантации [300]. Интегрин αvβ3 и его лиганд остеопонтин экспрессируются во время имплантации на люминальной поверхности восприимчивого эндометрия. Секретируемый остеопонтин связывается с этим интегрином за счет последовательности RGD [253, 310]. Так как остеопонтин может связываться с рецепторной молекулой гиалуроната CD44 за счет сайта, отличного от последовательности RGD, было высказано предположение о том, что он служит своего рода прокладкой в месте контакта факторов с клеточной поверхностью [311, 312]. У человека клетки поверхностного эпителия эмбриона и эндометрия экспрессируют интегрин αvβ3 и CD44 [315]. Кроме того, существуют убедительные данные о том, что связывание с сайтом RGD играет жизненно важную роль в процессе имплантации [314, 315], и белки, содержащие эту последовательность, снижают эффективность имплантации у подопытных животных, в том числе у мышей и кроликов [122, 123]. Такая опосредуемая интегрином адгезия может играть какую-то роль в успешной имплантации. Недавно было высказано предположение о том, что связывание остеопонтина, интегрина αvβ3 и CD44 отвечает за подавление врожденного иммунитета за счет опосредованного ускоряющим расщепление фактором (decay-accelerating factor, DAF) взаимодействия с субъединицей C3 комплемента [251, 255], и эта роль может быть решающей в защите эмбриона в момент начального прикрепления и инвазии.

Трансмембранная форма гепарин-связывающего эпидермального фактора роста (ГСЭФР) и ее рецептор ErbB-4 экспрессируются на поверхности эндометрия и эмбриона соответственно. Данные, полученные в исследованиях грызунов и людей, позволяют предположить, что эти молекулы могут служить лиганд-рецепторной парой в ходе имплантации [301, 316]. Растворимый гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста препятствует этому процессу, возможно, за счет конкурентного ингибирования. Трансмембранный ГСЭФР может также играть роль паракринного фактора, особенно если он отщепляется от своего трансмембранного домена, когда эмбрион проникает в полость матки.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

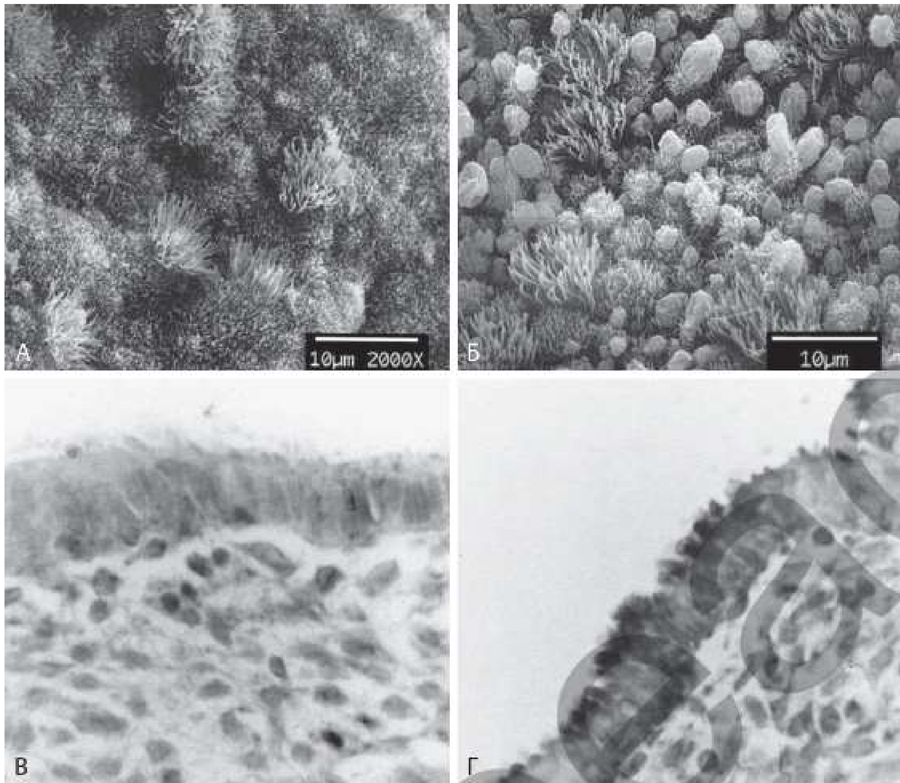


РИС. 9.20. Структура человеческого люминального эндометрия: А. Поверхностный эпителий человеческого эндометрия состоит из реснитчатых и секреторных клеток; **Б.** В период максимальной восприимчивости поверхность этих клеток трансформируется в мешотчатые выпячивания, наблюдаемые у представителей многих видов; в настоящее время эти структуры называют пиноподиями; **В.** В фазе восприимчивости на поверхности отсутствуют такие рецепторы, как интегрин $\alpha v\beta 3$; **Г.** Но они экспрессируются в течение окна имплантации на пиноподиях (Иллюстрация использована с разрешения *Human Reproduction*)

Возможно, самым перспективным механизмом является выявленное ранее взаимодействие лейкоцитов с эндотелием. L-Селектин и его олигосахаридный лиганд экспрессируются у человека на бластоцисте и поверхности эндометрия соответственно [302]. Такой тип адгезии между эмбрионом и эндометрием во время имплантации выглядит весьма привлекательным и, вероятно, требует участия интегрина для инвазии, так же как проникновение лейкоцитов в ткани в очагах воспаления.

Данные, полученные в исследованиях людей, демонстрируют наличие временной и пространственной регуляции экспрессии лиганда L-селектина в клетках люминального и железистого эпителия [317]. При бесплодии может быть нарушен каждый из этих механизмов, так как все они приводят к невозможности имплантации [318]. Основанные на новых методах диагностика и лечение могут дать надежду женщинам, у которых пока невозможно определить причину бесплодия.

Биохимические изменения сопровождаются структурной перестройкой поверхности эпителия. Сканирующая электронная микроскопия позволила выяснить, что человеческий эндометриальный эпителий состоит из секреторных и реснитчатых клеток (*рис. 9.20, А*). Отношение числа гладких клеток к числу реснитчатых изменяется в ходе менструального цикла, уменьшаясь в поздней пролиферативной фазе и повышаясь в секреторной фазе. В общем, можно сказать, что секреция эстрадиола прямо коррелирует с числом реснитчатых клеток, а снижение его секреции приводит к потере ресничек. Реснитчатые клетки не подвергаются поверхностным морфологическим изменениям в ходе менструального цикла, в то время как секреторные клетки в зависимости от фазы цикла меняют структуру своей поверхности.

Элементы временной специализации секреторных клеток называют *пиноподиями*; эти структуры стали предметом пристального изучения, потому что временные паттерны экспрессии совпадают со временем максимальной восприимчивости матки (*рис. 9.20, Б*) [319]. Впервые эти поверхностные структуры были идентифицированы на люминальном эпителии эндометрия грызунов в течение ограниченного периода времени (около 12 ч), когда матка восприимчива к имплантации. Было показано, что эти структуры участвуют в пиноцитозе, откуда и название «пиноподия» (от *греч.* «пьющая нога») [320]. Похожие структуры, хотя и с иной морфологией, были впоследствии обнаружены у многих видов, включая и человека; появление их во всех случаях коррелирует с наступлением периода имплантации.

В то время как ясно, что пиноподии участвуют в пиноцитозе клеток матки грызунов, в исследованиях *in vitro* не удалось показать, что они играют ту же роль у женщин; по этой причине данные структуры

World peace!

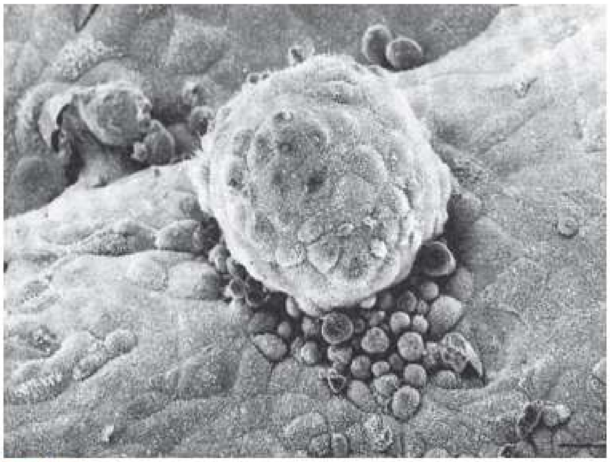


РИС. 9.21. Культура *in vitro* человеческого эмбриона на выращенном в культуре эндометрии; показано, что эмбрион прикрепляется к месту, где имеет место экспрессия пиноподий (Воспроизведено с разрешения из: Bentin-Ley U. Relevance of endometrial pinopodes foe human blastocyst implantation. *Hum Reprod* 15 [Suppl 6]: 67–73, 2000)

у человека надо называть «утеродомами», а не «пиноподиями» [321, 322]. Механизмы образования пиноподий в человеческом эндометрии неизвестны. Возможно, они образуются в результате накопления компонентов мембраны в результате секреторной активности или в результате реорганизации цитоскелета. Некоторые исследователи считают, что задачей этих пиноподий является приподнимание поверхности эндометрия над реснитчатыми клетками для того, чтобы обеспечить достаточное пространство для адгезии комплементарных поверхностей эмбриона с эндометриальными рецепторами в ходе прикрепления и имплантации.

Роль пиноподий в имплантации человеческого эмбриона (помимо временной корреляцией между их появлением и расчетным временем имплантации) подтверждается исследованиями *in vitro*, которые показывают, что человеческие бластоцисты имплантируются в эпителий эндометрия только в тех участках, где есть пиноподии (*рис. 9.21*). В других исследованиях было показано, что на пиноподиях присутствуют биологические маркеры. Связывающий гепарин эпидермальный фактор роста (ГСЭФР) — молекула, которую считают мембранным лигандом, а также юкстакринным и паракринным фактором, важным для передачи сигналов эмбриону, — появляется на поверхности пиноподий в ожидаемое время имплантации [323]. Интегрин αvβ3 и его лиганд на апикальных выпячиваниях в течение окна имплантации (*рис. 9.20, Г*) [324]. MUC-1 и остеопонтин появляются на люминальной поверхности эндометрия в клетках разных типов, что было подтверждено в гистохимических электронно-микроскопических исследованиях; MUC-1 присутствует исключительно на реснитчатых клетках, а остеопонтин — на секреторных клетках, а также на клетках-основаниях пиноподий [324].

Образование пиноподий, как представляется, зависит от прогестерона, а эстрогены вызывают их регресс. Раннее появление пиноподий при контролируемой стимуляции яичников положительно коррелирует с повышением концентрации прогестерона перед овуляцией. Введение низкой дозы мифепристона (антагониста прогестерона) на 14-й и 15-й дни цикла задерживает образование пиноподий. Исследования на мышах позволяют предположить, что *Hoxa10* — ген, активность которого регулируется прогестероном — необходим для образования пиноподий [325], хотя образование их наблюдали у мышей с полными делециями генов *Lif* и *Hoxa10* [326]. Истинный временной паттерн появления пиноподий в течение последних нескольких лет стал предметом оживленных дискуссий, так как в нескольких исследованиях была показана низкая корреляция между временем появления пиноподий и временем наступления окна имплантации [327–329]. Несмотря на высокую вероятность участия пиноподий во взаимодействии эмбриона и эндометрия, полезность этих структур в качестве биологических маркеров восприимчивости эндометрия представляется в настоящее время ограниченной.

Факторы роста и цитокины

Считается, что в серьезных морфологических изменениях, происходящих в эндометрии в ходе менструального цикла и на фоне беременности, решающую роль играют различные ростовые факторы. Среди ростовых факторов, экспрессия которых была показана в человеческом эндометрии и в клетках эмбрионов, можно назвать: ТФР-α и гепарин-связывающий ЭФР; кислотный и щелочной ЭФР; ИФР-1 и ИФР-2; интерлейкин-1, интерлейкин-11 и интерлейкин-6; ингибирующий лейкемию фактор (LIF); факторы семейства колониестимулирующих факторов КСФ (КСФ-1, КСФ-2 и КСФ-3); представителей надсемейства ТФР-β; тромбоцитарный фактор роста PDGF; фактор некроза опухоли α (ФНО-α), а также эндотелины 1, 2 и 3. Были высказаны предположения о том, что многие из этих факторов играют важную роль в функции эндометрия и в течении беременности [241, 266, 330]. Кроме того, было показано, что эндометрий, децидуальная оболочка и эмбрион/трофобласт также экспрессируют рецепторы для многих из этих факторов, включая ЭФР/ТФР-α, ИФР-1 и ИФР-2, ИЛ-1, КСФ-1, КСФ-2, КСФ-3, тромбоцитарный фактор роста и фактор роста сосудистого эндотелия. При таком обширном наборе факторов роста трудно отчетливо определить роль каждого фактора в росте и дифференцировке эндометрия или их важность в процессах, определяющих взаимодействие матери с эмбрионом и развитие плаценты [331].

Было показано, что несколько ростовых факторов оказывают регулирующее воздействие на экспрессию белков внеклеточного матрикса, их клеточных рецепторов (интегринов, селектинов, кадгеринов) и ферментов (ММР), которые также влияют на рост, дифференцировку и ремоделирование [332–334].

Фактор ингибирования лейкемии и интерлейкин-11 (ИЛ-11)

ИЛ-6, LIF и ИЛ-11 являются гликопротеинами, принадлежащими к одному семейству цитокинов, в рецепторах которых присутствует одна и та же сигнальная молекула — gp130 [285, 335, 336]. LIF получил свое название за способность подавлять пролиферацию

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

линии клеток мышиной лейкемии. LIF экспрессируется конститутивно в области ампулы маточной трубы, а также циклично в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия; эпителиальная экспрессия выше [337–344]. Рецептор LIF является сложным и состоит из LIF-рецептора-β (который связывает фактор) и из элемента gp130 (который опосредует передачу сигнала); этот рецептор присутствует в эпителии просвета матки в течение всего менструального цикла. Рецепторы к LIF экспрессируются трофобластами всех типов, в частности синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и в меньшей степени вневорсинчатыми клетками трофобласта.

Наблюдения, сделанные на мышиных моделях, показали, что LIF эндометриального происхождения критически важен для процесса имплантации, в частности для децидуализации [339]. Дефицитные по LIF самки мышей были неспособны забеременеть и не реагировали на стимулы, вызывающие децидуализацию. Однако перенос их эмбрионов в матку мышей дикого типа с ложной беременностью приводил к нормальному наступлению беременности, как и введение LIF в матки дефицитных по его гену самок. Первичное действие LIF оказывает на матку, однако в последнем случае имеет место нарушение плацентации, вероятно, из-за того, что не удалось воспроизвести модулирующее действие LIF на дифференцировку трофобласта и экспрессию матриксных металлопротеиназ. Имплантация дефицитных по рецепторам к LIF человеческих эмбрионов возможна, но рожденные дети страдают синдромом Стува–Видемана/Шварца–Ямпеля 2-го типа [342].

Матричная РНК и белок LIF в больших количествах присутствуют в человеческом эндометрии, и больше всего их в железистом и люминальном эпителии; пик экспрессии приходится на секреторную фазу цикла [345–347]. Зависимая от стадий цикла экспрессия LIF в человеческом эндометрии может быть функцией других ростовых факторов, а не прямого воздействия стероидных гормонов. Если происходит имплантация, то экспрессия LIF в железах эндометрия снижается, но при этом экспрессия его увеличивается в NK- и T-клетках эндометрия. Было обнаружено, что LIF ускоряет образование человеческой бластоцисты и модулирует дифференцировку трофобласта *in vitro* [338]. Уровень содержания LIF в маточных смывах растет в течение 7 дней после овуляции, достигая максимума на 5 дней позже. Содержание LIF в маточных смывах и секреция LIF в культурах эндометрия, полученного от больных с повторными неудачными имплантациями, снижены [337, 348], и считается, что в некоторых случаях ПРЛ главной причиной является нарушение экспрессии LIF [338].

Было высказано предположение, что лептин является либо регулятором, либо LIF, воздействуя на рецептор OB-R [349]. LIF стимулирует действие ХГЧ в трофобласте [343]. Считают, что LIF активирует STAT3; мыши, гомозиготные по сайту активации STAT на gp130, страдают практически тем же дефектом, что и мыши, дефицитные по LIF [350]. Ингибитор действия цитокинов сигнальный белок-3 (SOCS-3) активируется под действием LIF и блокирует фосфорилирование gp130 и STAT. У мышей с полной делецией гена, кодирующего LIF, в месте имплантации отсутствуют стромальная Cox-2 и эпителиальный ГСЭФР [351, 352]. Два других представителя семейства эпидермальных факторов роста — AMP и эпирегулин (EPR) — также проявляют сниженную экспрессию у мышей, лишенных LIF. Было показано, что интерлейкин-1 индуцирует активность Cox-2 [353, 354]. Простациклин, действующий через рецептор PPARγ, необходим для децидуализации [355, 356]. У мышей, дефицитных по Cox-2, наблюдают множественные нарушения овуляции, оплодотворения и имплантации [357]. На основании этих данных можно предполагать, что стимуляция со стороны LIF люминального эпителия и активация бластоцисты может активировать ИЛ-1, а этот последний в свою очередь запускает процесс изменений в децидуальной оболочке.

У небольшого числа женщин, страдающих бесплодием, была идентифицирована мутация в кодирующей последовательности одной копии гена LIF (у 3 из 74 бесплодных нерожавших женщин); полиморфизм гена был выявлен у одной из 75 фертильных женщин контрольной группы и ни у одной женщины из 131 пациентки, не страдавших акушерской патологией [358]. Одна из мутаций, обнаруженных в группе бесплодных женщин, касалась 5'-регуляторной области гена LIF; у двух других мутация затрагивала последовательность, кодирующую домен, а именно тот его участок, который отвечает за связывание с рецептором. К сожалению, авторы не указывают, какие именно показатели коррелировали с вариантами генотипа: уровни LIF или его биологическая активность в смывах или материалах биопсии. Все вместе, однако, эти данные подтверждают важную роль LIF в имплантации, дифференцировке трофобласта или в плацентации у человека. Интерлейкин-11 является еще одним представителем семейства интерлейкина-6, который участвует в осуществлении ответа децидуальной оболочки [336, 359, 360]. Так же как мыши, лишенные LIF, самки мышей с делециями гена, кодирующего α-цепь рецептора к ИЛ-11, бесплодны в связи с неспособностью к полноценной децидуализации [359].

Интерлейкин-11 (ИЛ-11) присутствует в человеческом эндометрии и поддерживает индуцированную прогестероном децидуализацию в культуре клеток стромы эндометрия. Экспрессия ИЛ-11 повышается под действием релаксина и простагландина E_2. Ингибитор экспрессии ИЛ-11, W147АИЛ-11, снижает секрецию пролактина эмбриональными стволовыми клетками в ответ на введение релаксина и простагландина E_2, что позволяет предположить, что интерлейкин-11 является критически важным фактором в этом сигнальном каскаде [361]. Подобно LIF, ИЛ-11 является активатором сигнального пути JAK/STAT через STAT3, который стимулирует активность ингибитора-3 цитокиновых сигналов (SOCS3) по системе отрицательной обратной связи, регулирующей активность рецепторов. Яичниковые стероиды и цАМФ дифференцированно стимулируют активность STAT3 и SOCS3 соответственно *in vitro*, в то время как ИЛ-11 стимулирует активность обоих соединений за счет фосфорилирования [362]. Введение антагонистов прогестерона повышает экспрессию

World peace!

SOCS3, ослабляя активацию интерлейкином-11 STAT3, что позволяет предполагать сложную природу регуляторных компонентов, к которым относится и прогестерон. Недавние проведенные исследования женщин показывают, что экспрессия ИЛ-11 и содержание фосфорилированного STAT3 существенно ниже в эндометрии при бесплодии в сравнении с контролем, несмотря на то что экспрессия рецепторов к ИЛ-11 и STAT3 была одинаковой в обеих группах [363].

Семейство эпидермальных факторов роста

Семейство эпидермальных факторов роста — часть всех факторов роста — как оказалось, играет немаловажную роль в развитии и функциях матки [241, 266]. Семейство лигандов эпидермального фактора роста продуцируется семейством генов, кодирующих ЭФР, тромбоцитарный фактор роста, AMP, бетацеллюлин (BTC), трансформирующий фактор роста β (ТФР-β) и нейрорегулин (NRG). Это семейство лигандов эпидермальных факторов роста обладает способностью связывать и активировать один или более гомологичных ErbB-рецепторов за счет связывающего домена, состоящего из консервативной последовательности из 60 аминокислотных остатков. Эти четыре рецептора отличаются друг от друга активностью и образуют друг с другом димеры, что еще в большей степени увеличивает разнообразие этого семейства факторов роста. Взаимодействуя со своими рецепторами, соединения из семейства эпидермальных факторов роста действуют по аутокринному и юкстакринному механизмам. Протеолитическое расщепление этих факторов осуществляется под действием металлопротеиназ клеточной поверхности, сходных с протеиназами, отвечающими за расщепление лиганда L-селектина и MUC-1, что говорит в пользу важной роли металлопротеиназ во взаимодействии матери и плода [364–366].

Рецепторы семейства лигандов эпидермальных факторов роста — ErbB1, ErbB2, ErbB3 и ErbB4 — являются

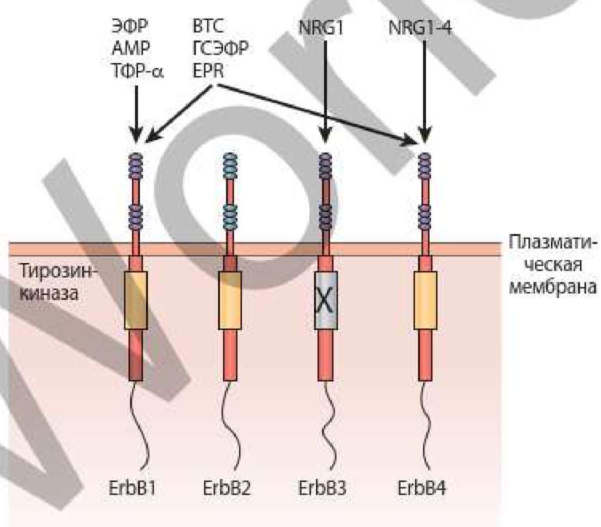


РИС. 9.22. Ростовые факторы и рецепторы семейства эпидермальных факторов роста (ЭФР). ЭФР и другие представители этого семейства связываются со специфическими рецепторами и передают сигнал за счет активации внутриклеточной тирозинкиназы. Четыре рецептора могут предсказуемо образовывать димеры

структурными гомологами, а специфичность связывания лиганда определяется разницей в последовательностях внеклеточного домена (*рис. 9.22*). Молекулярные исследования позволили определить, что эти рецепторы регулируются по сигнальному пути IHH, который обсуждался выше [367]. Белки ErbB функционируют в виде гетеро- или гомодимеров, а возможно, и в форме мультимерных молекул [368]. У ErbB-2 отсутствует лиганд-связывающая активность, а ErbB-3 лишен функциональной тирозинкиназной активности. Таким образом, ErbB-2 и ErbB-3 могут действовать только в виде гетеродимеров, в которых эти факторы связаны друг с другом, возмещая недостающую функцию белка-партнера.

ЭФР и ТФР-α стимулируют пролиферацию стромальных клеток эндометрия [241]. Синтез фибронектина и витронектина эпителиальными клетками усиливается эпидермальным фактором роста. ЭФР также стимулирует дифференцировку стромальных клеток и увеличивает синтез ламинина и фибронектина. Эти факторы роста также поддерживают морфологическую и функциональную дифференцировку децидуальных клеток *in vitro*. ЭФР не обнаруживается в сыворотке крови нормально менструирующих женщин и женщин в менопаузе, но он был обнаружен в сыворотке крови беременных женщин, причем пик концентрации приходится на ранние сроки беременности. Исследования со связыванием фактора показали, что пик экспрессии рецепторов к эпидермальному фактору роста имеет место в момент овуляции, а потом экспрессия резко снижается непосредственно перед приходом менструации. Сайты связывания обнаруживаются как на стромальных, так и на эпителиальных клетках, а также в децидуальной оболочке беременной матки. Иммуногистохимические исследования показывают, что децидуализация сочетается с повышением экспрессии рецепторов к ЭФР. Нарушения активности ЭФР и рецепторов к ЭФР наблюдали при задержке внутриматочного роста плода. Так как IHH-белок регулирует экспрессию рецепторов к ЭФР, резистентность к прогестерону вкупе с такими воспалительными заболеваниями, как эндометриоз, может быть причиной нарушений пролиферации стромы и образования децидуальной оболочки при этом заболевании [367]. Была выдвинута гипотеза, согласно которой ЭФР и родственные ему молекулы играют роль в индукции дифференцировки трофобласта.

Многие представители семейства ЭФР, возможно, принимают непосредственное участие в процессе имплантации [284]. Гепарин-связывающий ЭФР существует в форме связанного с мембраной предшественника, который после процессинга становится источником растворимой формы. Эти белки могут связываться с двумя различными ЭФР-рецепторами — HER1/ErbB1 и HER4/ErbB4. Матричную РНК ГСЭФР обнаруживают в строме в пролиферативной фазе, но в середине секреторной фазы она обнаруживается также в люминальном и железистом эпителии [369, 370]. Такой паттерн экспрессии поддерживается одновременно прогестероном и эстрогеном.

Считают, что ГСЭФР играет роль как в адгезии за счет встроенного в плазматическую мембрану

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

предшественника (который связывает HER4/ErbB4 на апикальной поверхности трофэктодермы), так и в стимуляции роста эмбриона. У грызунов ГСЭФР является одним из первых цитокинов, обнаруживаемых вокруг имплантированного эмбриона [316, 371]. В человеческом эндометрии уровень мРНК, кодирующей ГСЭФР, возрастает в секреторной фазе и достигает пика в момент имплантации [369]. Гепарин-связывающий ЭФР может опосредовать прикрепление человеческого эмбриона при моделировании имплантации *in vitro* [301]. Кроме того, ГСЭФР может стимулировать развитие эмбриона. Если добавить его в свободную от сыворотки среду, то он увеличивает число эмбрионов, достигающих стадии бластоцисты, и способствует выходу ее из блестящей оболочки. ГСЭФР может также проявлять паракринную активность в эндометрии. Экспрессируемый в строме ГСЭФР *in vitro* стимулирует экспрессию LIF, HOXA10, αvβ-интегрина и DAF в клетках эндометрия. Возможно, и другие представители семейства ЭФР играют важную роль на ранних стадиях беременности [337].

Семейство трансформирующего фактора роста β

Семейство трансформирующего фактора роста β (ТФР-β) представляет собой группу многофункциональных белков, регулирующих рост и дифференцировку; в семейство входят пять димерных полипептидов, кодируемых родственными генами [258, 330, 372–374]. Эти ростовые пептиды связываются с тремя расположенными на клеточной поверхности белками, называемыми рецепторами I, II и III типов. Считается, что рецепторы типа I и типа II опосредуют действие ТФР-β за счет активации сигнального пути SMAD. В человеческом эндометрии обнаруживают все три изоформы ТФР-β, в то числе ТФР-β1, ТФР-β и ТФР-β3. У мышей с делециями генов, кодирующих каждый из этих факторов, проявляются разные фенотипы, что позволяет утверждать, что каждая изоформа выполняет свою, отличную от других факторов роста этого семейства, функцию [375]. Все три фактора роста и рецептор типа II были обнаружены в клетках эндометрия всех типов [376]. ТФР-β1 и ТФР-β3 обнаруживаются на стромальных и эпителиальных клетках, в то время как ТФР-β2 обнаруживается преимущественно на стромальных клетках, и его экспрессия повышается в секреторной фазе [377–379]. Экспрессия ТФР-β3 повышается во время менструации и сохраняется на высоком уровне в течение пролиферативной фазы, в то время как ТФР-β1 максимально экспрессируется во время менструации. Яичниковые стероиды мощно подавляют экспрессию ТФР-β2 и ТФР-β3 в строме, но в железистом эпителии подавляется экспрессия только ТФР-β2. Циклический АМФ предотвращает это подавление экспрессии ТФР-β2 прогестероном, в то время как ингибиторы МАРК дифференцированно стимулируют экспрессию ТФР-β2 и ТФР-β3. Эти противоположно направленные эффекты позволяют разобраться в сложной и в высшей степени структурированной во времени и пространстве экспрессии цитокинов ТФР в ходе менструального цикла.

ТФР-β оказывает мощное воздействие на внеклеточный матрикс, усиливая синтез коллагена и замедляя его разрушение [145, 380]. В секреторной фазе ТФР-β является ингибитором активности ММР как в строме (ММР-3), так и в эпителии (ММР-7) и одновременно стимулирует экспрессию TIMP. Экспрессия этого цитокина индуцируется прогестероном, который совместно с ретиноевой кислотой поддерживает эту фибропластическую активность. В случае наступления беременности прогестерон, действуя через посредство сигнальных путей ТФР-β, поддерживает целостность эндометрия в течение вынашивания беременности. Если беременность не наступает, то падение секреции прогестерона приводит к высвобождению факторов, подавляющих активность ММР, происходит запрограммированное разрушение внеклеточного матрикса и начинается менструация.

Другие представители семейства ТФР-β тоже экспрессируются в эндометрии [330]. В процессе менструации может участвовать фактор, ассоциированный с эндометриальным кровотечением (endometrium bleeding associated factor, EBAF; известный также как Lefty), являющийся мощным ингибитором активности ТФР-β [204]. Антагонистическое воздействие избыточной экспрессии EBAF в отношении активности ТФР-β1 снижает число сайтов имплантации в опытах на грызунах [381], что согласуется с данными о повышении уровня Lefty у женщин, страдающих бесплодием [207].

В эндометрии наблюдают очень высокое содержание активинов. Активин β (βA и βB) обнаруживается в железистом эпителии, причем пик его экспрессии приходится на секреторную фазу. *In vivo* активин А стимулирует децидуализацию, в то время как фоллистатин является антагонистом действия активина [382]. Активин А усиливает продукцию LIF и MMP2 в ходе децидуализации. Активность ММР и LIF критически важна для осуществления децидуализации как у крыс, так и у приматов.

ТФР-β1 и ТФР-β2 были обнаружены в месте соприкосновения эмбриона и эндометрия и, как полагают, играют разностороннюю роль в прикреплении и инвазии эмбриона [274, 383]. Особенно много ТФР-β в децидуальной оболочке в первом триместре беременности, когда этот фактор ограничивает инвазию трофобласта, способствуя его дифференцировке и подавлению способности к инвазии. ТФР-β захватывается внеклеточным матриксом, где активируется эмбриональными протеазами. ТФР-β повышает экспрессию клеточного фибронектина в клетках трофобласта и индуцирует воздействие интегринов на трофобласт, который взаимодействует с внеклеточным матриксом в ходе инвазии, повышая активность матриксных металлопротеиназ [384, 385]. ТФР-β индуцирует активность TIMP и PAI-1, которые противодействуют инвазии трофобласта; кроме того, ТФР-β является мощным иммуносупрессором, который предупреждает реакцию отторжения плода иммунной системой матери. Это действие ТФР-β проявляется подавлением хемотаксиса и активности Т-клеток. Было высказано предположение о том, что дизинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновыми повторами (disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin repeats, ADAMTS) играют критически важную роль в ремоделировании

Vorld peace!

внеклеточного матрикса во время имплантации. Интерлейкин-1 повышает, а противовоспалительные эффекты ТФР-β снижают экспрессию ADAMTS [385]. Такие противоположно направленные воздействия иллюстрируют баланс факторов, благоприятствующих инвазии эмбриона, и факторов, реализующих попытки материнской иммунной системы ограничить инвазию; эти данные отражают чрезвычайно важную роль ТФР-β в этих процессах.

Другие факторы роста

Тромбоцитарный фактор роста PDGF, продуцируемый стромальными клетками эндометрия, также высвобождается в эндометрий активированными тромбоцитами [387]. PDGF является мощным митогеном, действующим на рецепторы эндометрия, число которых сильно увеличивается в пролиферативной фазе цикла.

Факторы роста фибробластов (ФРФ) охватывают семейство ростовых факторов, которые способны стимулировать рост клеток эндометрия и гладкомышечных клеток [388, 389]. Кислые и щелочные ФРФ связываются с протеогликанами. Так как эти белки не содержат секреторных сигнальных последовательностей, они играют наиболее важную роль в эндометрии во время менструации, высвобождаясь из умирающих клеток. Щелочной фактор роста фибробластов стимулирует ангиогенез, но, кроме того, стимулирует пролиферацию стромальных клеток в присутствии прогестерона. ФРФ-7, известный также как фактор роста кератиноцитов, стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток. Матричная РНК, кодирующая ФРФ-7, в наибольшей степени экспрессируется в поздней секреторной фазе в строме эндометрия; в наибольшем количестве рецепторы к этому фактору находятся в железистом эпителии в поздней пролиферативной фазе. Эти данные позволяют предположить, что экспрессия ФРФ зависит от секреции прогестерона, в то время как экспрессия рецепторов ФРФ чувствительна к действию эстрогенов. ФРФ-8 является маточным фактором роста, выделенным из коровьей матки, а недавно был описан ФРФ-9; этот ФР был выделен из человеческого эндометрия в пролиферативной фазе [389].

Система инсулиноподобных факторов роста (ИФР) включает в себя не только гормоны ИФР-1 и ИФР-2, но также два отличающихся друг от друга рецептора и множество различных связывающих белков, которые модулируют активность инсулиноподобных факторов роста [242, 243, 390–394]. ИФР-1 и ИФР-2 являются митогенными факторами роста, структурно сходными с инсулином; они присутствуют в матке мышей и женской матке в течение всего менструального цикла [395]. Оба гормона присутствуют в строме, хотя рецепторы присутствуют как в строме, так и на эпителиальных клетках. В наибольшем количестве ИФР-1 обнаруживается в пролиферативной фазе и, вероятно, принимает участие в пролиферации эпителия, в то время как ИФР-2 более устойчиво экспрессируется в секреторной фазе; считается, что он играет важную роль в митозах стромальных клеток эндометрия во время беременности.

ИФР-1 с высокой аффинностью связывает как ИФР-рецептор типа 1 (ИФР-рецептор-1), так и ИФР-рецептор типа 2. ИФР-2 с более высокой аффинностью связывает рецептор 2-го типа [396].

Матричная РНК, кодирующая ИФР-1, была с помощью метода гибридизации *in situ* локализована главным образом в клетках синцитиотрофобласта. Было показано, что мРНК ИФР-2 локализована в мезенхимальных фибробластах ворсинчатого ядра, а в первом триместре и перед родами — в цитотрофобластах. Экспрессия инсулиноподобных факторов роста в плаценте находится под регуляторным контролем гормонов (инсулина, человеческого плацентарного лактогена и эстрогенов), а также ростовых факторов, включая тромбоцитарный фактор роста (PDGF). ИФР-1-рецепторы были обнаружены в плаценте на самых ранних сроках беременности, в связи с чем было высказано предположение о том, что ИФР-1 стимулирует пролиферацию трофобласта.

Фактор некроза опухоли α (ФНО-α) является плейотропным фактором, оказывающим провоспалительное, митогенное, митостатическое, ангиогенное и иммуномодулирующее действие в разных тканях [397]. Этот фактор представляет собой полипептид с молекулярным весом 14 кДа, образующийся в результате протеолитического расщепления предшественника весом 26 кДа. Экспрессию мРНК и белка ФНО-α наблюдают у человека в эндометрии, децидуальной оболочке и трофобластах; во всех этих тканях были обнаружены и рецепторы к этому фактору. В человеческом эндометрии содержание ФНО-α регулируется стероидными гормонами — эстрогенами и прогестероном.

ФНО-α и его рецепторы (ФНО-R) экспрессируются трофобластами на ранних и поздних сроках беременности [398]. Рецепторы экспрессируются двумя кодирующими генами, что позволяет в некоторой степени регулировать активность ФНО-α. В культурах клеток человеческого хориона ФНО-α влияет на секрецию клеточного фибронектина. Ученые высказали предположение о том, что совместно с другими факторами эндометрия и трофобласта ФНО-α контролирует адгезию и инвазию трофобласта, а также изменяет паттерн экспрессии интегрина в клетках стромы эндометрия [399, 400].

Колониестимулирующие факторы образуют семейство, включающее три цитокина: КСФ-1, КСФ-2 и КСФ-3, которые первоначально были идентифицированы по их способности стимулировать размножение стволовых кроветворных клеток в полутвердых культурах, в которых КСФ-1, КСФ-2 и КСФ-3 стимулируют пролиферацию и дифференцировку макрофагов, гранулоцитов и макрофагов, а также одних гранулоцитов соответственно. Наблюдение, согласно которому при кратковременном культивировании ткани человеческой плаценты продуцируется большое количество колониестимулирующих факторов [401], привело к их дальнейшему изучению в трофобластах, а недавно и в эндометрии. Несмотря на энтузиазм, связанный с надеждой использовать КСФ для лечения нарушений имплантации, мы располагаем пока весьма скудными данными об экспрессии и функции КСФ в человеческом эндометрии.

Экспрессия гена КСФ-1, необходимого для поддержания нормальной фертильности у мышей [402, 403],

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

а также экспрессия самого КСФ-1 и его рецептора обнаружены в эндометрии, децидуальной оболочке и плаценте; в менструальном цикле экспрессия КСФ-1 наиболее высока в секреторной фазе и децидуальной оболочке (выше, чем в пролиферативной фазе) [404]. Рецептор КСФ-1 в большом количестве экспрессируется во вневорсинчатом трофобласте, в клеточных колонках, связывающих плаценту с маткой; при этом КСФ-1 секретируется расположенными рядом децидуальными клетками, что согласуется с полученными *in vitro* данными о том, что КСФ-1 влияет на пролиферацию и дифференцировку трофобласта [405]. Особенности фенотипа мышей с генотипом *op/op* (генотип мутации, вызывающей мраморную болезнь [остеосклероз]), у которых отсутствует КСФ-1, противоречат решающей роли этого фактора, так как, несмотря на снижение фертильности и уменьшение числа детенышей в помете, это нарушение по большей части связано с нарушениями овуляции, хотя при делеции генов, кодирующих КСФ-1, наблюдают и аномальное развитие плаценты [402, 403]. Таким образом, несмотря на значимую продукцию КСФ-1 в эндометрии, присутствие КСФ-1-рецепторов на трофобласте и отчетливые данные о влиянии КСФ-1 на функцию трофобласта, истинная роль КСФ-1 в эндометрии пока не установлена.

КСФ-2 и его рецептор также продуцируются плацентой и эндометрием. Было показано, что КСФ-2 усиливает пролиферацию клеток трофобласта *in vitro*, а в плаценте мышей с генотипом $ксф2^{-/-}$ обнаруживают нарушения строения и аномалии в экспрессии генов; было также показано, что КСФ-2 оказывает мощное воздействие на пренатальное развитие плодов у коровы [406]. Так же как в случае КСФ-1, роль КСФ-2 в репродукции человека пока не выяснена.

КСФ-3 представляет собой мономерный гликопротеин, идентифицированный первоначально как фактор, стимулирующий продукцию, дифференцировку и функции гранулоцитов. Несмотря на то что КСФ-3 и его рецептор продуцируются эндометрием и плацентой, детали этой экспрессии пока не выяснены. Несмотря на скудость информации, все же показано, что КСФ-3 может оказаться эффективным средством лечения повторных выкидышей и нарушений имплантации — и тот и другой эффект были показаны в одном рандомизированном клиническом испытании [407, 408]. Хотя требуются дополнительные исследования, уже имеющиеся данные позволяют предполагать, что таргетирование материнских рецепторов к КСФ-3 может оказаться полезным в лечении бесплодия части супружеских пар.

Человеческий хорионический гонадотропин

В исследованиях *in vitro* было показано, что добавление в среду ФСГ, ЛГ, ХГЧ, ТТГ и свободных β-субъединиц оказывает значимое влияние на ткани человеческого репродуктивного тракта, включая стимуляцию продукции пролактина, усиление децидуализации и индукцию релаксации эндометрия [409, 410]. Было также обнаружено присутствие в маточных трубах, миометрии и эндометрии рецепторов к ЛГ и ХГЧ; белки этих рецепторов мельче (50–60 кДа) в сравнении с аналогичными рецепторными молекулами в тканях гонад (83–95 кДа). Таким образом, представляется, что эти рецепторы к ЛГ/ХГЧ представляют собой усеченные белки, очевидно, лишенные внеклеточного домена, но сохранившие способность связываться с ЛГ и ХГЧ и передавать внутрь клетки соответствующий сигнал. Возможно, каскад передачи первичного сигнала таким усеченным рецептором не включает классическую систему цАМФ и протеинкиназы А, но вместо этого использует сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы или активирует синтез простагландинов.

Несмотря на то что были выдвинуты разнообразные гипотезы о роли рецепторов к ЛГ и ХГЧ в функции репродуктивного тракта, вероятно, они все же имеют наибольшее значение при беременности, потому что наивысшая экспрессия ЛГ- и ХГЧ-рецепторов имеет место именно во время беременности. Таким образом, ХГЧ может быть важной сигнальной молекулой эмбриона в его взаимодействии с материнской маткой. Самые убедительные свидетельства в пользу гипотезы о том, что экстрагонадные ЛГ/ХГЧ-рецепторы играют важную роль в репродукции приматов, были получены в опытах на бабуинах. Было показано, что введение рекомбинантного ХГЧ вызывает изменения в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия. Предварительные исследования женщин указывают на то, что *in vivo* ХГЧ может влиять на эндометрий [411], в том числе подавляя клеточный апоптоз [412]. В клинических испытаниях было показано, что введение ХГЧ снижает частоту выкидышей, вероятно, за счет сохранения и поддержки желтого тела и предупреждения утраты функции желтого тела при наступлении беременности.

У бабуинов ответ на внутриматочное введение ХГЧ с помощью осмотического микронасоса в течение 4 дней, начиная с 6-го дня после овуляции, представляет собой образование эпителиальных бляшек, гипертрофию поверхностного эпителия и закругление желез — такие изменения характерны для наступления беременности у самок бабуинов [410]. Усиливается экспрессия гликоделина в железистом эпителии эндометрия, а в строме экспрессируется актин гладкомышечных клеток типа α. *In vitro* ХГЧ подавляет апоптоз стромальных клеток и стимулирует децидуальные изменения, что проявляется повышением экспрессии ИФРСБ-1, а также повышением экспрессии COX-2. Как уже было сказано выше, в исследованиях *in vitro* было показано, что гликопротеиновая α-субъединица ХГ стимулирует продукцию пролактина, еще одного продукта маточной секреции. Активация рецепторов к ЛГ/ХГЧ в ткани миометрия *in vitro* вызывает его релаксацию, что *in vivo*, вероятно, облегчает имплантацию [411]. Ответ на ХГЧ был ослаблен у животных с эндометриозом [414].

Исследования *in vivo* продемонстрировали прямое воздействие ХГЧ на гистологию и восприимчивость эндометрия [415, 416]. С помощью микродиализа у людей было показано, что введение ХГЧ значимо снижает экспрессию ИФРСБ-1 и М-КСФ, начиная с 10-го дня после овуляции, в то время как резко повышалась экспрессия LIF, ФРЭС и MMP9 [248, 417], что позволяет

World peace!

утверждать, что ХГЧ является мощным модулирующим фактором на ранних сроках беременности. В исследованиях *in vitro*, в которых использовали покрытые капсулами капли ХГЧ, была показана индукция экспрессии трофинина на эпителиальных клетках эндометрия в присутствии интерлейкина-1, что может представлять собой механизм взаимодействия эмбриона с эндометрием в месте контакта тканей матери и плода [418]. *In vitro* в ответ на добавление ХГЧ происходит усиление экспрессии LIF и его рецепторов [419]. Как фактор эндокринной регуляции, ХГЧ, вероятно, может оказывать независимое воздействие на множество генов в клетках эндометрия, независимо от прямого взаимодействия с трофобластом [249].

Простагландины и другие липиды

Исследователи достаточно давно предположили, что простагландины играют важную роль в процессе имплантации ввиду их эффектов в отношении сосудистой системы и роли в процессах воспаления (см. главу 4). С этим предположением согласуется тот факт, что у мышей, дефицитных по гену, кодирующему COX-2, наблюдают нарушения процессов имплантации, в частности ранний ответ децидуальной оболочки [411]. О роли простаноидов в имплантации у человека говорит присутствие COX-1 и COX-2 в человеческом эндометрии (главным образом в железистом эпителии) в расчетном периоде имплантации [420]; об этом же свидетельствует анализ результатов назначения в пренатальном периоде НПВС, которые ингибируют активность ферментов COX, показавший, что на фоне приема аспирина и других НПВС повышается риск выкидыша [421]. Считают, что ключевым простаноидом, участвующим в имплантации, является простациклин, лиганд рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами дельта (PPARδ), представителей семейства ядерных рецепторов, экспрессируемых в поверхностных стромальных клетках матки грызунов [355, 422–424]. Этот фактор транскрипции тоже, как предполагают, участвует в процессе имплантации.

Еще одним липидом, участвующим в имплантации, считают производное арахидоновой кислоты арахидонилэтаноламид или анандамид, лиганд каннабиноидных рецепторов [425–428]. Анандамид, называемый также эндоканнабиноидом, связывается с каннабиноидными рецепторами CB1-R и CB2-R, которые экспрессируются у эмбриона до имплантации и в клетках репродуктивного тракта. Особенно много у эмбриона рецепторов CB1-R, а в бластоцисте экспрессия этого рецептора особенно высока в трофэктодерме. Содержание анандамида в матке мышей уменьшается к моменту имплантации, а наиболее высокий уровень его экспрессии наблюдается в местах имплантации. Эндоканнабиноиды в низких концентрациях ускоряют дифференцировку трофобласта, но в высоких концентрациях подавляют ее и останавливают развитие эмбриона. Сходным эффектом обладают тетрагидроканнабинол и синтетические агонисты каннабиноидных рецепторов. Таким образом, считают, что эндоканнабиноиды играют важную роль в контроле синхронности развития эмбриона до момента имплантации у грызунов. Анандамид присутствует в жидкостях человеческого репродуктивного тракта [327], а высокий уровень анандамида сочетается с неспособностью к оплодотворению *in vitro* (к ЭКО) [428].

Иммунология эндометрия

Матка является иммунологически привилегированным органом: с одной стороны, она переносит тканевую инвазию наполовину чужеродных клеток плаценты, а с другой — обеспечивает достаточную иммунологическую защиту слизистой оболочки от восходящей инфекции и проникновения чужеродных организмов и способна эффективно очищать полость от детрита, образующегося в ходе менструации (см. главу 13). Примечательно, что эндометрий использует механизмы острого воспаления в ходе нормальных, гормонально регулируемых физиологических процессов, в том числе менструации и имплантации эмбриона. Эти эпизоды острого воспаления быстро разрешаются, вследствие чего не образуются рубцы и не нарушается функция органа. Несмотря на то что механизмы быстрого разрешения воспаления описаны для многих других тканей, и на то, что быстрое разрешение воспаления является элементом физиологии и патофизиологии эндометрия, данные механизмы в эндометрии изучены недостаточно [429, 430].

Сложные требования иммунологической защиты и толерантности матки ведут к использованию перекрывающихся механизмов, зависимых от врожденного и приобретенного иммунитета. Иммунные процессы в эндометрии, так же как и другие маточные функции, в отличие от всех других тканей, где имеет место поверхностный иммунитет слизистых оболочек, являются объектом изменяющихся в зависимости от цикла и беременности концентраций половых стероидов и, возможно, ХГЧ [431].

Эндометрий обильно заселен происходящими из костного мозга иммунокомпетентными клетками; эпителиальные и стромальные клетки эндометрия тоже выполняют иммунные функции. Как и во многих других эпителиальных клетках, в эпителии эндометрия экспрессируются представители семейства Toll-подобного рецептора (TLR2, TLR6, TLR9 и TLR10), которые распознают патогенные продукты и запускают клеточный ответ на эти «чужеродные» молекулы, включая пептидогликаны грамположительных бактерий (TLR2), липополисахариды грамотрицательных бактерий (TLR4) и неметилированные CpG-островки, обнаруживаемые в бактериальных ДНК (TLR9). Кроме того, эндометрий вырабатывает молекулы защиты хозяина, дефензины, а также цитокины и хемокины. Маточные лимфоидные и миелоидные клетки играют роль в защите тканей, иммуномодуляции, ангиогенезе и ремоделировании тканей [140, 432–435]. Эти клетки присутствуют в маточных трубах, матке и шейке матки, причем в трубах и матке лейкоцитов содержится больше, чем в шейке матки и влагалище [436].

Системы врожденного и приобретенного иммунитета эндометрия регулируются стероидными гормонами.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Например, прогестерон индуцирует локальный ответ цитокинов клеток Th2 в матке; этот ответ заключается в повышении активности ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-15 и в снижении экспрессии рецептора α2 к интерлейкину-13, который является отрицательным регулятором противовоспалительного цитокина ИЛ-13 и мощным ингибитором Th2-ответа [437]. Ответ клеток Th2, как полагают, противодействует развитию воспалительных процессов в эндометрии, которые могут привести к отторжению эмбриона. Направляемые стероидными гормонами изменения в продукции хемокинов эндометрия влияют на миграцию лейкоцитов в ткани репродуктивного тракта. Далее действие прогестерона имеет важное значение для индукции иммуносупрессивного состояния, характерного для восприимчивого к имплантации эндометрия [438].

В секреторной фазе происходит массивная мобилизация лейкоцитов и их поступление в эндометрий, которое начинается с периваскулярных пространств вокруг спиральных артериол и железистого эпителия [439–442]. Индуцированное прогестероном изменение продукции цитокинов и хемокинов эндометрия вносит весомый вклад в мобилизацию лейкоцитов [443]. Цитокины ИЛ-1, ИЛ-11, ИЛ-15, LIF и ТФР-β регулируют миграцию лейкоцитов в эндометрий [444]. Интерлейкин-15 рекрутирует в эндометрий естественные киллеры [445], в связи с чем у мышей с делецией гена ИЛ-15 в матке отсутствуют NK-клетки. Действующие местно простагландины, включая простагландин E, вместе с фактором роста эндотелия сосудов (ФРЭС) модулируют сосудистую проницаемость [442, 446]. COX-2 является ферментом, ограничивающим скорость биосинтеза PGE_2; этот фермент критически важен для имплантации у мышей [356, 357], и у животных моделей простагландины необходимы для инициации и поддержания децидуализации [447, 448]. Блокада активности COX-2 препятствует децидуализации у мышей [357] и играет важную роль в поддержании функции эндометрия во время беременности [449, 450], снижение активности COX-2 сочетается с неспособностью к имплантации [451] и случаями необъяснимого невынашивания беременности [452].

Иммунологическая толерантность материнского организма в отношении эмбриона является чрезвычайно важным условием восприимчивости эндометрия и успешного вынашивания беременности [453–455]. К факторам, поддерживающим подавление иммунного ответа в эндометрии, относят мобилизацию T-регуляторных клеток (Tregs) и устранение провоспалительных, опосредуемых Th1/Th17-клетками реакций; эти феномены являются главными в нашем понимании природы бесплодия и невынашивания беременности, обусловленных различными воспалительными заболеваниями, такими как эндометриоз, о чем будет сказано ниже.

Лейкоциты и лимфоциты

В эндометрии в зависимости от фаз менструального цикла происходят удивительные изменения в популяции иммунных клеток. Нейтрофилы, самые многочисленные клетки иммунной системы, редко встречаются в эндометрии до предменструальной фазы, когда их доля в эндометрии увеличивается и начинает составлять от 6 до 15% всех его клеток. Эозинофилы также редко обнаруживаются в нормальном эндометрии до начала менструации, когда они тоже начинают накапливаться (обычно образуя агрегаты) и активироваться, что выявляется по появлению во внеклеточном пространстве эозинофильных катионных белков. Макрофаги присутствуют в эндометрии в течение всего цикла; их число увеличивается в период от пролиферативной до менструальной фазы. Непосредственно перед менструацией число макрофагов в функциональном слое эндометрия становится равным числу нейтрофилов.

В человеческом эндометрии обнаруживаются тучные клетки, экспрессирующие триптазу (характерную для тучных клеток слизистых оболочек) и химазу (характерную для тучных клеток соединительной ткани). В функциональном слое присутствуют только тучные клетки, экспрессирующие триптазу, в то время как в базальном слое обнаруживаются тучные клетки обоих типов. Дегрануляция этих клеток может инициировать активацию матриксных металлопротеиназ (MMP) в результате действия триптазы и химазы на прекурсоры MMP-1 и MMP-3.

Лимфоидная система эндометрия отличается отчетливым строением и самостоятельной активностью. Есть веские основания полагать, что T-клетки эндометрия активируются *in situ*, о чем можно судить по экспрессии антигенов, характерных для их активированного состояния; к этим антигенам относятся молекулы класса II главного комплекса гистосовместимости (MHC): HLA-DR, HLA-DP и HLA-DQ, а также очень поздний антиген I. T-клетки $CD3^+$ составляют только 1–2% всех лимфомиелоидных клеток, обнаруживаемых в эндометрии. Эти клетки присутствуют в виде агрегатов в базальном слое эндометрия на протяжении всего менструального цикла; единичные клетки встречаются в строме и внутри эпителия эндометрия. Число этих клеток возрастает к началу менструации. Отношение числа $CD4^+$ T-хелперных клеток к числу $CD8^+$ T-цитотоксических клеток является обратным в сравнении с таким отношением в периферической крови. Клетки второго типа проявляют цитолитическую активность в пролиферативной фазе, а в секреторной фазе их активность снижается. В человеческом эндометрии встречаются также немногочисленные B-клетки и плазматические клетки.

Лейкоциты составляют 15–30% всей клеточной массы эндометрия [456]. В рекрутировании лейкоцитов в эндометрий, вероятно, участвуют многочисленные сложно взаимодействующие цитокины, продуцируемые в ответ на прямое или косвенное воздействие прогестерона [444]. Прогестерон играет чрезвычайно важную роль в имплантации [457], регулируя сложные и координированные биохимические взаимодействия в эндометрии, которые способствуют осуществлению контролируемой инвазии эмбрионального «аллотрансплантата», включая и индукцию иммунологической толерантности [266, 458, 459]. Действие прогестерона опосредуется отчасти через репродуктивную ось,

World peace!

ТФР-β [460, 462] и PPAR-γ, сильно воздействуя на дифференцировку лейкоцитов $CD4^+$. Действие прогестерона нарушается при некоторых гинекологических заболеваниях, включая эндометриоз, что ведет к патологическому изменению фенотипа эндометрия, бесплодию и раннему невынашиванию беременности [309, 463]. Нормальный эндометрий принимает лейкоциты в строму и эпителий [439, 441], и это толерантное с точки зрения иммунологии окружение является важной предпосылкой успешной имплантации. Результаты недавних исследований показывают, что иммунный ответ матери критически важен для приобретения восприимчивости эндометрия [453–455], и что иммунные клетки могут непосредственно регулировать восприимчивость эпителия эндометрия и экспрессию соответствующих генов [108, 464]. Было показано, что макрофаги регулируют экспрессию генов в эпителиальных клетках матки мышей [465], что позволяет предположить механизм наблюдаемой разницы в экспрессии генов, в том числе и резистентность к прогестерону, выявляемую при эндометриозе. Наоборот, провоспалительные цитокины в перитонеальной жидкости при эндометриозе могут изменять пути дифференцировки моноцитов, делая их фенотип более агрессивным и менее толерантным [466].

Т-регуляторные и Т17-клетки регулируют восприимчивость эндометрия

Как будет сказано в главе 13, иммунные клетки можно разделить на две категории. К первой относятся врожденные клетки; в эту группу входят моноциты, макрофаги, дендритные клетки (ДК), нейтрофилы, базофилы, тучные клетки и лимфоидные клетки естественные киллеры (NK-клетки). К приобретенным иммунным клеткам, составляющим вторую категорию, относят Т- и В-клетки, которым для активации и приобретения иммунологической памяти необходимы клетки врожденного иммунитета [467]. Происходящие из костного мозга клетки, как известно, мигрируют в эндометрий с помощью хемокинов, биосинтез и активность которых регулируются стероидными гормонами [166, 468]. При определенных условиях ДК и Treg-клетки размножаются в месте имплантации вместе с маточными NK-клетками, которые взаимодействуют с проникающими в эндометрий плацентарными клетками и ограничивают инвазию трофобласта [469]. Происходящие из костного мозга децидуальные клетки в конечном счете определяют исход беременности [463, 470–478]. Происходящие из моноцитов лейкоциты и маточные NK-клетки составляют от 20 до 40% всех клеток эндометрия в секреторной фазе и очень важны для индукции восприимчивости эндометрия к имплантации [440, 469, 479]. Потеря этой функции может быть причиной необъяснимого бесплодия или невынашивания беременности, а также наблюдается у женщин с легким или умеренно выраженным эндометриозом [454, 459, 463, 480–482].

Для нормального течения беременности и выживания плода, как «аллотрансплантата», необходима адаптация врожденного иммунитета [459, 463]. Иммунологическая толерантность опосредуется отчасти за счет Т-регуляторных клеток (Treg-клеток) [480, 483]. Treg-клетки являются супрессорами воспалительного иммунного ответа и держат под контролем активность иммунной системы [484]. У мышей Treg-клетки пролиферируют и активируются в матке в ответ на воздействие отцовских антигенов и неспецифических, регулируемых гормонами факторов [463, 485]. В противовес Treg-клеткам существуют Т17-клетки, подтип Т-клеток, стимулирующих воспаление; активность этих клеток повышена при многих аутоиммунных и воспалительных заболеваниях, включая колит, рассеянный склероз и ревматоидный артрит [486]. Интерлейкин-9 индуцирует дифференцировку Th17-клеток [487], а у мышей с экспериментальными воспалительными заболеваниями снижение активности интерлейкина-9 снижает продукцию клеток Th17 и уменьшает число макрофагов, продуцирующих ИЛ-6 [488], который способствует дифференцировке Th17. Такой баланс в дифференцировке Т-клеток в конечном счете определяет, станет ли эндометрий восприимчивым и будет ли беременность успешной.

Маточные клетки естественные киллеры

Маточные NK-клетки, известные также как зернистые лимфоциты, являются уникальными представителями лимфоидного ряда клеток эндометрия [432]. Это округлые клетки с двудольным или зазубренным ядром, светлой цитоплазмой и с ацидофильными гранулами. Существуют специализированные NK-клетки в зависимости от экспрессии на их поверхности антигенов ($CD3^-$, $CD16^+$ и NCAM/$CD56^{bright}$). Такой паттерн отличается от паттерна NK-клеток крови, имеющих фенотип $CD56^{dimand}CD16^+$.

В перименструальном периоде маточные NK-клетки являются самыми многочисленными лимфомиелоидными клетками эндометрия. В пролиферативной фазе они очень немногочисленны; накапливаются они в секреторной фазе, когда составляют 15–25% всех клеток стромы. Было установлено, что динамические изменения числа NK-клеток в эндометрии в течение цикла определяются изменениями продукции в эндометрии пролактина, секреция которого регулируется яичниковыми стероидными гормонами. Это утверждение основано на известной роли пролактина как иммуномодулятора, а также на положительной корреляции между уровнем пролактина в эндометрии и числом NK-клеток [489, 490].

NK-клетки сохраняются в децидуальной оболочке в течение первого триместра беременности, когда они составляют 70% популяции лейкоцитов в децидуальном слое эндометрия. Тесная ассоциация NK-клеток со стромальными клетками привела к предположению о том, что первые играют важную роль в инициации и поддержании децидуализации. В случае отсутствия оплодотворения в ходе цикла NK-клетки, обильно присутствующие в секреторной фазе, массово подвергаются запрограммированной клеточной смерти.

При активации *in vitro* интерлейкином-2 NK-клетки приобретают способность убивать злокачественные клетки (и ряд нормальных клеток) за счет выделения таких цитотоксических белков, как перфорин. Начиная

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

с пролиферативной фазы, NK-клетки проявляют цитотоксическую активность и, как полагают, играют роль в защите эндометрия от инфекций. Было также высказано предположение о том, что они модулируют инвазию трофобласта в ходе имплантации и плацентации, так как их число увеличивается в первом триместре.

Хотя исследования *in vitro* подтверждают убивающую активность активированных цитокинами NK-клеток, в настоящее время мало данных за разрушение клеток трофобласта *in vivo*. Так, ограничивающее воздействие, которое NK-клетки оказывают на трофобласт в ходе инвазии, осуществляется не за счет цитотоксических механизмов, а за счет секретируемых цитокинов, таких как колониестимулирующий фактор 1 (КСФ-1), ИЛ-1, LIF и интерферон-γ. Очевидная резистентность клеток трофобласта в отношении цитотоксического действия объясняется, вероятно, тем фактом, что клетки трофобласта экспрессируют антиген класса I неклассического и неполиморфного главного комплекса гистосовместимости, HLA-G; активность NK-клеток подавляется также стромальными клетками эндометрия.

У трансгенных мышей линии TgF26, лишенных NK-клеток, обнаруживаются места аномальной имплантации. При нарушении имплантации наблюдают гибель плода; при этом в маточных артериолах обнаруживают изменения, характерные для артериосклероза и артериальной гипертонии [490]. Эти гистопатологические изменения напоминают изменения при преэклампсии у людей. Наоборот, у мышей, лишенных интерлейкина-15, а следовательно, и циркулирующих и децидуальных NK-клеток, не наблюдают нарушения фертильности, но при этом у них имеет место утолщение стенок маточных сосудов. Все вместе эти данные свидетельствуют об участии NK-клеток в ремоделировании сосудов; это предположение согласуется с тем, что NK-клетки экспрессируют ангиогенные факторы.

Врожденные лимфоидные клетки

Помимо NK-клеток в циклически изменяющемся эндометрии и его децидуальном слое были недавно обнаружены и другие маточные врожденные лимфоидные клетки (innate lymphoid cells, ILC) [491, 492]. Были описаны клетки трех типов, но в человеческом эндометрии присутствуют врожденные лимфоидные клетки только типа 3. ILC этого типа играет, вероятно, важную роль во внутреннем иммунитете и сохранении гомеостаза слизистых оболочек; клетки играют также важную роль в патогенезе врожденного иммунного колита, а это заставляет думать об их возможном участии в регуляции воспалительных реакций в эндометрии [493]. Однако роль этих клеток в физиологии и патофизиологии эндометрия пока не ясна.

Регуляция поведения иммунных клеток эндометрия

Изменения численности лимфомиелоидной клеточной популяции в эндометрии, в частности накопление лимфомиелоидных клеток в предменструальной фазе, являются, по-видимому, результатом рекрутирования этих клеток из кровеносного русла и за счет их пролиферации в толще эндометрия. Накопление мигрирующих клеток направляется хемоаттрактантами — цитокинами, хемокинами, а также осуществляется за счет экспрессии молекул межклеточной адгезии, которые прикрепляют лейкоциты к эндотелию в качестве первого этапа к их экстравазации и миграции в эндометрий [494]. Экспрессия этих молекул меняется по ходу менструального цикла под влиянием (во всяком случае отчасти) стероидных гормонов.

Была подтверждена экспрессия нескольких хемокинов в человеческом эндометрии, включая фракталкин (CX3CL1), RANTES (CCL5), ИЛ-8, MCP-1 (CCL2), MCP-2 (CCL8) и эотаксин (CCL11). Эти хемокины связываются с рецепторами на лейкоцитах, способствуя синтезу молекул, которые опосредуют адгезию к эндотелию, экстравазацию и хемотаксис по градиенту концентрации хемокина, что позволяет направлять лейкоциты специфического типа к их компартментам-мишеням в эндометрии. К молекулам клеточной адгезии, экспрессируемым в эндометрии, относятся ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, E-селектин и PECAM; набор этих молекул обусловливает специализацию рекрутирования лейкоцитов, а также определяет локализацию лейкоцитов и тромбоцитов в эндометрии. ICAM-1 в менструальной фазе присутствует в функциональном слое эндометрия; ICAM-2 ограничен клетками сосудистого эндотелия, и его экспрессия не меняется в течение всего цикла; VCAM-1 и E-селектин появляются в верхнем слое функционального слоя эндометрия в секреторной фазе, а молекула адгезии тромбоцитов к эндотелию, PECAM, накапливается в строме эндотелия в менструальной фазе.

Данные о пролиферации в эндометрии были получены на основании экспрессии Ki67 и включения BrdU (обе молекулы являются маркерами пролиферации) в NK-клетки с увеличением ее в секреторной фазе. Пролиферация NK-клеток может стимулироваться регулируемыми прогестероном стромальными факторами, которые *in vitro* экспрессируются по мере пролиферации клеток CD56$^+$ в присутствии обработанной прогестероном ткани эндометрия.

Экспрессия LIF сочетается со сменой популяции Th1 на популяцию Th2, которая необходима для нормального течения беременности и не имеет места у мышей, страдающих повторными выкидышами [495]. Материнские T-клетки повышают экспрессию LIF в ответ на действие отцовских антигенов и трофобласта; пониженный ответ ассоциируется с нарушением нормальной репродукции [496]. Прогестерон является противовоспалительным иммуномодулятором во время беременности за счет индукции активности LIF и других цитокинов, поддерживающих инвазию трофобласта [438].

LIF и еще один биомаркер восприимчивости эндометрия αvβ3-интегрин совместно экспрессируются как в мышином, так и в человеческом эндометрии [323, 497]. Нарушения экспрессии LIF, так же как нарушения экспрессии αvβ3-интегрина, приводят к многообразным проявлениям репродуктивной патологии [285, 337, 498]. Действия этих биомаркеров связывали между собой и раньше [499, 500], но совместная регуляция их

активности была показана относительно недавно [501]. Отсутствие интегрина и LIF связывают с уменьшением числа благоприятных исходов ЭКО [502–504]. Инъекция PF, взятого у женщин с эндометриозом, снижает экспрессию LIF и интегрина-αvβ3 в матках мышей [493]. Концентрация LIF и интегрина-αvβ3 увеличивается под влиянием прогестерона (через гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста) и снижается под действием воспалительных иммунных клеток в эндометрии матки, при эндометриозе [497, 505] и воспалительных заболеваниях маточных труб [506]. LIF оказывает противовоспалительное действие, регулируя активность цитокинов [507], предупреждая развитие септического шока у мышей [508, 509], в то время как интегрин-αvβ-3 взаимодействует с фактором, ускоряющим распад (decay accelerating factor, DAF), и с OPN [309, 510], которые совместно блокируют активацию комплемента [511], как части врожденного иммунитета. Т-клетки, взятые у женщин, страдающих повторными невынашиваниями беременности, секретируют меньше LIF, чем Т-клетки здоровых женщин, а нарушение активности LIF сочетается с уменьшением числа Th2-клеток и повышением частоты выкидышей и преждевременных родов [495, 512].

Система комплемента

Человеческие маточные трубы, эндометрий и слизистая оболочка шейки матки экспрессируют компоненты системы комплемента [513–516]. Активация третьего (С3) и четвертого (С4) компонентов системы комплемента индуцирует хемотаксис клеток воспаления, усиливает фагоцитоз и опосредует лизис клеток. Система естественного иммунитета должна строго регулироваться с тем, чтобы она могла атаковать чужеродные организмы и клетки, избегая при этом повреждения других тканей. Это особенно важно на ранних сроках беременности, когда иммунная реакция может нарушить течение процесса имплантации. Активация комплемента регулируется фактором ускорения распада комплемента DAF, известного также как CD55, который инактивирует С3-конвертазу, активирующую С3; а также мембранным кофактором белка MCP (известного также как CD46), который служит кофактором в опосредованной фактором I деградации активированных С3 и С4.

Третий белок, присутствующий только у грызунов, называемый регулятором фактора, ускоряющего распад комплемента (complement regulator DAF, Crry), обладает активностью фактора, ускоряющего распад комплемента и мембранного белкового кофактора (MCP). Crry контролирует отложение активированных компонентов С3 и С4 на поверхности аутологичных клеток. Гибель плода в результате отложения компонентов комплемента и воспаления плаценты наблюдали у мышей, лишенных фактора Crry, что свидетельствует о неконтролируемой активации системы комплемента [517]. Активация комплемента является главным событием, приводящим к прерыванию беременности при антифосфолипидном синдроме; предупредить невынашивание можно введением гепарина [518–520]. Эти наблюдения позволяют предположить, что система комплемента играет важнейшую роль в выработке толерантности во взаимодействии матери и плода, предупреждающей отторжение последнего под действием врожденной иммунной системы.

В эндометрии компонент С3 комплемента, фактор В и DAF присутствуют в железистом эпителии, и их экспрессия повышается в секреторной фазе. MCP экспрессируется в клетках железистого эпителия в течение всего менструального цикла. Рецептор комплемента I типа присутствует в строме в секреторной фазе, рецептор комплемента типа 2 не выявляется, а экспрессия рецептора комплемента типа 3 сочетается с лейкоцитарной инфильтрацией в лютеиновой фазе. Циклические изменения экспрессии С3, В и DAF позволяют думать о влиянии на нее прогестерона. В культурах эпителиальных клеток человеческого эндометрия стероидные гормоны, однако, не изменяют экспрессию DAF, но введение в среду гепарин-связывающего эпидермального фактора роста (ГСЭФР) ее повышает [153]. Таким образом эффекты стероидных гормонов в отношении экспрессии некоторых белков системы комплемента являются, вероятно, косвенными и опосредуются через стромальный компартмент.

В настоящее время считается, что представители семейства интегринов участвуют в регуляции активности С3, являясь частью системы белков, которые предупреждают запуск каскада активации комплемента. DAF или фактор Н могут взаимодействовать с этими рецепторами клеточной поверхности (включая интегрин αvβ3 и, возможно, CD44) через связывание с OPN, который ограничивает активность С3, разрушая связанный компонент С3b. Интегрин αvβ3, OPN и DAF к моменту имплантации действуют в эндометрии синхронно и могут служить защитой от активации комплемента во время прикрепления эмбриона, предотвращая иммунологическое отторжение и гибель плода в самом начале беременности.

Антимикробные пептиды

Эпителиальные клетки женского репродуктивного тракта вырабатывают антимикробные пептиды, которые, вероятно, защищают половые пути от восходящей инфекции [521, 522]. Эти пептиды покрывают поверхность эпителия и проникают в слизистую оболочку шейки матки. Из антимикробных белков, помимо комплемента, можно назвать лактоферрин, лизоцим, ингибитор секреторной протеазы лейкоцитов (SLPI) и дефензины. α-Дефензины вырабатываются лейкоцитами и эпителиальными клетками, β-дефензины — только эпителиальными клетками. Дефензин-5 и α-дефензин экспрессируются в верхней половине многослойного чешуйчатого эпителия влагалища и наружного отдела шейки матки, а также в цилиндрическом эпителии маточных труб и эндометрия. β-Дефензин-1, -2 и SLPI продуцируются железистыми эпителиальными клетками эндометрия. Экспрессия β-дефензина-2 повышается под действием провоспалительных цитокинов, а дефензин-5 также экспрессируется в большем количестве при воспалении. Кроме того, уровни дефензина-5 и SLPI в эндометрии колеблются в ходе эндометриального цикла, достигая максимальных значений в секреторной фазе.

Moniu Please!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Клиническая оценка состояния эндометрия

Биопсия эндометрия

Биопсия эндометрия для оценки гистологического строения этой ткани используется в медицине на протяжении последних 60–70 лет [292]. В то время как отбор проб эндометрия широко практикуется при патологических кровотечениях для диагностики рака эндометрия или его гиперплазии, основная роль биопсии при диагностике причин бесплодия супружеских пар заключается в оценке состояния эндометрия в лютеиновой фазе. Однако клиническое применение биопсии эндометрия как рутинного метода диагностики в настоящее время прекращено вследствие неточности и неоднозначности гистологических данных, что вызывает разночтения при оценке одной и той же картины разными специалистами в литературе, посвященной клинической важности недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) [523–526].

Если НЛФ как диагноз и имеет право на существование, то встречается она нечасто, всего в 3–5% всех случаев бесплодия. Высокая частота НЛФ в некоторых сообщениях вполне объяснима, учитывая вариабельность гистологической картины эндометрия разных женщин и у одной и той же женщины в разных циклах. Если учесть вариабельность времени, в какое берут биопсию, разницу в толковании результатов между специалистами, то изучение гистологии биоптатов эндометрия, взятых в лютеиновой фазе цикла, скоро будет представлять чисто исторический интерес.

В настоящее время лучшим методом диагностики расстройств, возникающих в лютеиновой фазе цикла, может стать оценка укорочения продолжительности лютеиновой фазы. Это оценку можно выполнить измерением и регистрацией базальной температуры тела (*рис. 9.23*). Длительность лютеиновой фазы в норме составляет 12–14 дней (см. рис. 9.23, А), при ановуляторном цикле сдвига температуры не наблюдают (см. рис. 9.23, Б). В случае НЛФ преждевременный лютеолиз может затруднить диагностику наступившей беременности. С помощью измерения базальной температуры можно также выявлять ановуляторные циклы (см. рис. 9.23, В).

Однако биопсия эндометрия как таковая получила право на существование в свете нескольких исследований, в которых было показано, что разрушение эндометрия и последующее заживление раневой поверхности приводит к улучшению восприимчивости эндометрия на срок от одного до трех месяцев [527–530]. Польза от этого метода несомненна, но механизм действия пока остается неясным [531]. Одним из объяснений может быть накопление макрофагов и дендритных клеток в эндометрии после его местного повреждения [532–534].

Стоят упоминания и некоторые другие наблюдения, касающиеся функции эндометрия в лютеиновой фазе. После завершения проекта «Геном человека» и благодаря возможности анализа всей клеточной ДНК был описан феномен резистентности к прогестерону на основании паттернов экспрессии генов у женщин с эндометриозом в сравнении с экспрессией тех же генов у женщин контрольной группы с нормальной фертильностью [112]. Также этот феномен был описан у менструирующих женщин с синдромом поликистозных яичников [39]. Являются ли эти изменения причиной бесплодия или прерывание беременности с ними просто сочетается, остается неясным.

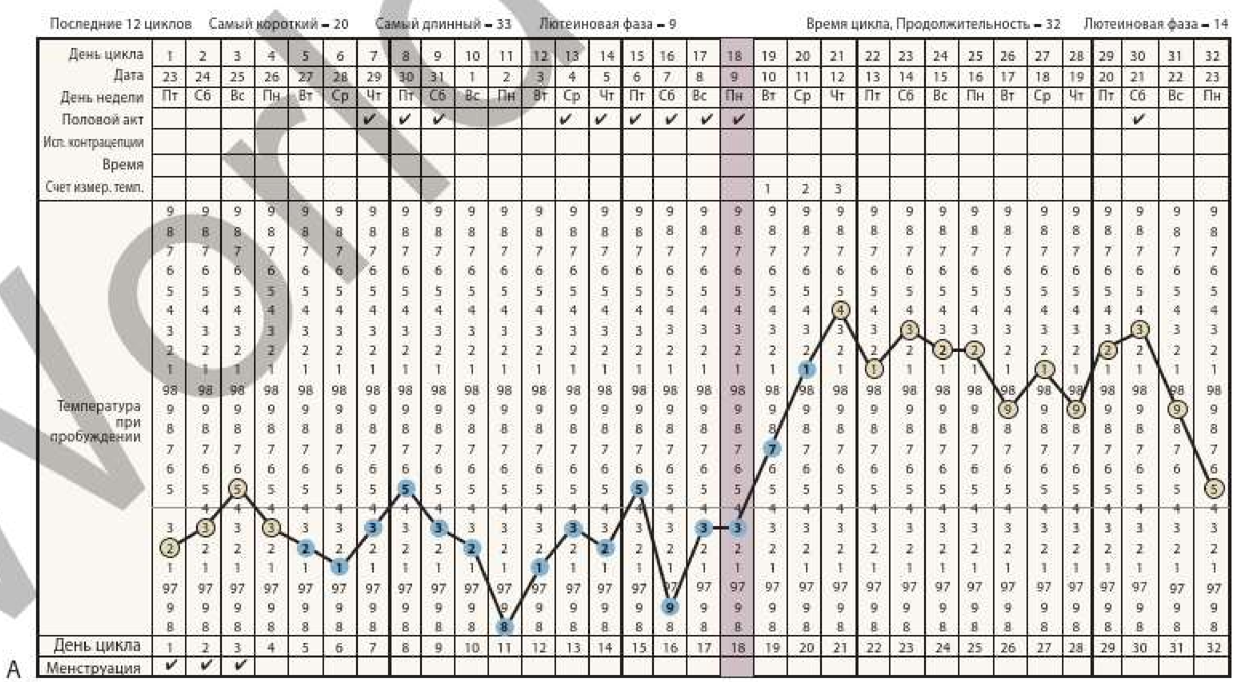


РИС. 9.23. Карта базальной температуры тела может помочь в диагностике овуляторной дисфункции: А. По сравнению с нормальной протяженностью лютеиновой фазы (14 дней); **Б.** При ановуляторных циклах отсутствует изменение базальной температуры; **В.** В некоторых случаях удается выявить укорочение лютеиновой фазы

Продолжение на следующей странице

World peace!



РИС. 9.23. *(Продолжение)* **Карта базальной температуры тела может помочь в диагностике овуляторной дисфункции: А.** По сравнению с нормальной протяженностью лютеиновой фазы (14 дней); **Б.** При ановуляторных циклах отсутствует изменение базальной температуры; **В.** В некоторых случаях удается выявить укорочение лютеиновой фазы

Биологические маркеры рецептивности эндометрия

Продолжаются попытки найти адекватные биологические маркеры восприимчивости эндометрия [308, 535–539]. Неполный список основных биологических маркеров восприимчивости приведен в *табл. 9.1*. Факторы эндометрия выбираются в качестве биологических маркеров на основании их максимальной экспрессии в расчетное время окна имплантации между 20-м и 24-м днями цикла, а также на основании важности их участия в имплантации [540]. В то время как некоторые биологические маркеры, например LIF или кальцитонин, экспрессируются в моменты, близкие к окну имплантации, экспрессия других, наоборот, может быть минимальной в момент максимальной восприимчивости эндометрия (например, эпителиальный эстрогенный рецептор α [ЭРα], прогестероновый рецептор и теломераза).

Установленным фактом считается, что молекулы клеточной адгезии являются наиболее полно охарак-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 9.1. Биомаркеры эндометрия, используемые для оценки его восприимчивости

Функциональная категория	Биомаркер	Паттерн экспрессии; m — менструация	Комментарий
Хемокин/цитокин	LIF	m----------o---------m	Все факторы важны для имплантации
	ИЛ-1, ИЛ-11	m----------o---------m	
Ферменты	17-HSD-II	m----------o---------m	Превращает E_2 в менее активный E_1
	Ароматаза	m----------o---------m	Отсутствует в нормальном эндометрии
Внеклеточные матрикс/рецепторы/лиганды	Интегрины		Эти три интегрина отграничивают окно имплантации: MMP и EBAF повышаются к менструации; эпителиальный гликопротеин связывает L-селектин; стромальный маркер
	α1β1	m----------o---------m	
	α4β4	m----------o---------m	
	αvβ3	m----------o---------m	
	MMP	m----------o---------m	
	EBAF (lefty)	m----------o---------m	
	MUC-1	m----------o---------m	
	Лиганд L-селектина	m----------o---------m	
	Кадгерин-11	m----------o---------m	
Факторы роста	ТФР-β	m----------o---------m	Опосредует действие P
	ЭФР-семейство	m----------o---------m	Участвует в пролиферации и имплантации
	Фактор роста гепатоцитов (HGF)	m----------o---------m	Участвует в децидуализации
	Гепарин-связывающий ЭФР (ГСЭФР)	m----------o---------m	Экспрессия в строме и эпителии
	ИФР-1	m----------o---------m	Пролиферативная фаза
	ИФР-2	m----------o---------m	Секреторная фаза
Основные секретируемые белки	Гликоделин	m----------o---------m	Все три являются эпителиальными белками
	Кальцитонин	m----------o---------m	
	Остеопонтин	m----------o---------m	
Паракринные и аутокринные факторы	IHH (Indian hedgehog)	m----------o---------m	Индуцируется P
	Костный морфогенетический белок-2 (BMP-2/ТФР-β1)	m----------o---------m	Индуцируется IHH
Стероидные рецепторы и сопутствующие кофакторы	ЭРα	m----------o---------m	Индуцируется эстрогенами, подавляется простагландинами
	ПР-А/ПР-В	m----------o---------m	ПРА сохраняется в децидуальной оболочке
	FKBP51, FKBP52	m----------o---------m	Каждый индуцируется P
	MAGE-11	m----------o---------m	Экспрессируется в середине секреторной фазы
Факторы транскрипции	HOXA10	m----------o---------m	Оба важны для имплантации
	HOXA11	m----------o---------m	
	CCAAT усилитель связывающего белка-β (CEBPβ)	m----------o---------m	Экспрессируется в окне имплантации
	FOXO1	m----------o---------m	Необходим для децидуализации
	Бета-катенин	m----------o---------m	Экспрессируется на фоне пролиферации
Прочие	CD44	m----------o---------m	Во время окна имплантации
	Пролактин	m----------o---------m	Маркер децидуализации

теризованными биологическими маркерами восприимчивости матки к имплантации. L-селектин является одной из молекул адгезии, присутствующей на поверхности эмбриона. Эта молекула связывается с лигандом L-селектина, находящимся на поверхности восприимчивого эндометрия в окне имплантации [302, 318, 541, 542]. Снижение числа лигандов L-селектина наблюдают при некоторых заболеваниях, в том числе при эндометриозе и недостаточности имплантации [318, 543, 544].

Интегрины являются молекулами клеточной адгезии, участвующими в имплантации эмбриона у человека и лабораторных животных [122, 123, 278]. Как показано на *рис. 9.24*, в лютеиновой фазе происходит изменение экспрессии трех эпителиальных интегринов. Эта закономерность теперь подтверждена наблюдениями, выполненными во множестве исследований [309, 545–550]. Экспрессия интегрина αvβ3 регулируется непосредственно фактором HOXA10 [551], и эти маркеры подверглись тщательному изучению в этом качестве при эндометриозе, поражениях маточных труб и бесплодии [32, 120, 250, 299, 505, 506, 552–555]. Интегрин αvβ3 присутствует в самых верхних слоях люминального эпителия, соответствующих локализации OPN и пиноподий [253, 324]. Были исследованы и другие белки, возможно, играющие важную роль в процессе имплантации, в том числе LIF, и участвующие в снижении экспрессии интегрина у женщин с эндометриозом и бесплодием [556].

Паттерны глобальной экспрессии генов в течение окна имплантации

Драматические изменения экспрессии генов, регулирующих рост, секрецию, клеточный рост, а затем и клеточную смерть, были изучены на молекулярном уровне с использованием микрочипов ДНК. Ключевые паттерны экспрессии генов в промежутке между предрецептивной (ранней секреторной) и рецептивной (средней секреторной) фазами были впервые выявлены в 2002 г. Экспрессия 370 генов (3,1%) снизилась

World peace!

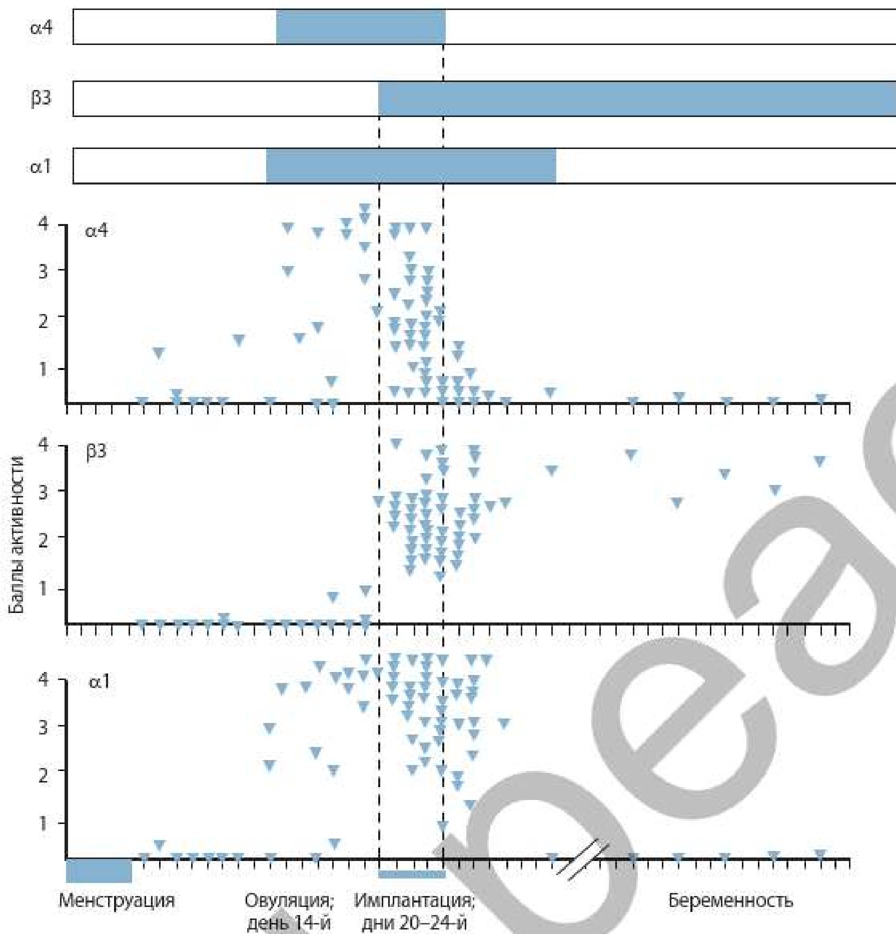


РИС. 9.24. Диаграмма рассеяния, показывающая распределение экспрессии трех зависимых от стадий цикла субъединиц интегрина в эндометрии женщин с нормальным менструальным циклом. В то время как каждая субъединица интегрина имеет уникальный паттерн экспрессии, их совместная экспрессия имеет место на фоне максимальной восприимчивости эндометрия между днями цикла от 20-го до 24-го (Из: Lessey BA: Two pathways of progesterone action in the human endometrium: implications for implantation and contraception. *Steroids* 68:809–815, 2003)

в 2–100 раз, в то время как экспрессия 323 генов (2,7%) увеличилась в 2–45 раз [557]. Наблюдение за паттернами экспрессии генов было недавно выполнено у здоровых фертильных женщин на протяжении всего менструального цикла [558]. Паттерны активации и угнетения транскрипции генов хорошо очерчивают четыре стадии развития эндометрия и позволяют утверждать, что особенности каждой фазы определяются белками, экспрессируемыми в этих фазах. В пролиферативной фазе преобладают белки клеточного цикла, в то время как в ранней секреторной фазе экспрессируются гены, кодирующие секреторные белки. Подготовка эндометрия к имплантации характеризуется изменениями внеклеточного матрикса, взаимодействием клеток и клеточной адгезией, отрицательными влияниями на пролиферацию клеток, синтезом аминокислот, изменениями гомеостаза внутриклеточных ионов, а также повышением активности генов, участвующих в реакциях врожденного иммунитета. И наконец, с приходом менструации происходят драматичные изменения, связанные с клеточной смертью, ферментативным перевариванием отмерших клеток, эндоцитозом и фагоцитозом, гемостазом и активностью антимикробных белков в ответ на отслоение функционального слоя эндометрия во время менструации.

Молекулярный фенотип человеческого эндометрия в середине секреторной фазы исследовали, проанализировав с помощью микрочипов ДНК последовательности РНК, экстрагированной из образцов эндометрия, взятых у фертильных женщин [557–560]. Опубликованные данные содержат сведения, почерпнутые из чипов, которые к настоящему времени содержат последовательности около 54 600 известных человеческих генов или экспрессируемых последовательностей. Относительно небольшая доля генов (меньше 6%), представленных на чипах, значительно увеличили или уменьшили экспрессию (по меньшей мере в 2 раза) в расчетной рецептивной фазе. Анализ с помощью микрочипов подтвердил увеличение экспрессии транскриптов, которая, как было известно и раньше, повышается в фазу окна имплантации (включая OPN, DAF, гликоделин и белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста), и уменьшение экспрессии транскриптов таких факторов, как MMP-7 и циклин B. Однако было выявлено изменение экспрессии и других, прежде не замеченных генов в течение окна имплантации, таких, например, как гены, кодирующие факторы семейства

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Wnt (см. рис. 9.7, А и Б). Такие изменения включают повышение экспрессии ингибитора Wnt DKK-1 и удивительное снижение продукции растворимой формы FrpHE (SERP4), еще одного ингибитора сигнального пути Wnt. Carson и соавторы также сообщили о значительном увеличении экспрессии Wnt10b и значительном снижении экспрессии растворимого FrpHE (ингибитора сигнального пути Wnt); это интересное наблюдение, учитывая данные об участии этих сигнальных молекул в развитии и гиперплазии молочных желез.

Анализ с применением микрочипов показал также значительные изменения активности генов, кодирующих синтез транспортеров воды и электролитов, включая повышение экспрессии клаудина-4, рецептора энтеротоксина *Clostridium perfringens*; изменяется также синтез и активность простагландинов, включая повышение активности фосфолипазы A_2 и рецептора простагландина E_2 (EP1). Функциональное значение этих генов, так же как и значение изменения активности других генов, пока только предстоит выяснить. Более того, интерпретация этих данных осложняется тем фактом, что изменения в специфических компартментах эндометрия невозможно проанализировать в свете активности интересующих нас генов. Тем не менее имеющиеся данные позволяют в первом приближении представить себе молекулярную сигнатуру человеческого эндометрия в расчетное время имплантации в небольшой группе фертильных женщин. Эта информация была использована для разработки диагностических «чипов», созданных для установления изменений во времени появления окна фертильности, хотя клиническое применение этих подходов пока не испытано на практике [561, 562].

Стоит особо отметить, что усилия по идентификации эндометриального транскриптома в течение всего менструального цикла дали возможность исследователям рассматривать каждый сегмент цикла как уникальный отпечаток, детализирующий роль стероидных гормонов и их рецепторов в эволюции состояния эндометрия на протяжении менструального цикла [558]. Гены, экспрессируемые в пролиферативной фазе в ответ на действие эстрогена, играют роль в клеточной адгезии, межклеточном взаимодействии, регуляции клеточного цикла и делении клеток. После овуляции, в ранней секреторной фазе, в ответ на действие эстрогенов и прогестерона, происходит кардинальный сдвиг в экспрессии генов, активируются те из них, которые кодируют ферменты метаболизма, транспортерные белки, ингибиторы сигнальных путей WNT; все это происходит на фоне усиления метаболизма липидов, активности фосфолипазы и метаболизма простагландинов. В это же время наблюдают повышение активности сигнального пути ЭФР. Середина секреторной фазы отличается от других стадий цикла вследствие снижения экспрессии ЭР и ПР в эпителиальном компартменте, и это отражается на паттерне экспрессии генов. На фоне снижения активности эстрогена и преобладания активности прогестерона в строме происходит сдвиг в клеточной адгезии, межклеточном взаимодействии и подвижности клеток. Повышается активность внутриклеточных сигнальных путей, активизируются системы, подавляющие апоптоз, а также происходит стимуляция иммунного ответа, проявляющаяся усилением экспрессии DAF, дефензина, компонента 4-го комплемента и гликоделина. Эти детальные результаты исследования методами микрочипирования ДНК дают основание для оценки результатов биопсии эндометрия в разные фазы менструального цикла, что позволит улучшить результаты ЭКО [563, 564].

В поздней секреторной фазе снижение секреции прогестерона приводит к подготовке к менструации, в связи с чем повышается экспрессия ММР, EBAF (Lefty; цитокина анти-ТФР-β), костного морфогенетического белка-2 и активность сигнальных путей, опосредуемых рецептором к ИЛ-2. Появляются признаки лейкоцитарной инфильтрации, а экспрессия генов отражается в повышении содержания лейкоцитарных интегринов. Гены, кодирующие белки, участвующие в гуморальном иммунном ответе, также повышают свою активность, при этом снижается активность генов, проявляющих ее в период максимальной восприимчивости, в том числе LIF, DKK-1, ИФР-1 и белков комплемента. Таким образом, каждый из четырех сегментов менструального цикла в настоящее время хорошо охарактеризован с помощью технологии микрочипов ДНК, что позволило интегрировать наши знания о том, как меняется активность яичниковых стероидов и их рецепторов в разные фазы менструального цикла.

Паттерн экспрессии генов в середине секреторной фазы цикла используется как точный биологический маркер дифференцировки эндометрия, заменяющий гистологическое исследование [565–567]. Благодаря появившейся возможности выявлять окно имплантации, эти анализы можно будет использовать для точного определения времени осуществления ЭКО [562, 564]. Тем не менее метод не позволяет выявлять нормальную или нарушенную восприимчивость, как, например, при эндометриозе [568].

Воспалительные заболевания, эндометрий и репродуктивный тракт

Эндометриоз — это воспалительное заболевание, возникающее в результате иммунного ответа на эктопический эндометрий (см. главу 25) [569], провоцирующего аутоиммунную реакцию, направленную на нормотопический эндометрий [570]. Как говорится в обзоре Taylor и соавторов [571], на Т-клетки, моноциты и другие лейкоциты могут действовать активированные хемокины, в том числе MCP-1 (CCL2), MIP-1a (CCL3), Rantes (CCL5) и эотаксин (CCL11). Другие хемокины служат аттрактантами для моноцитов и нейтрофилов, включая Gro-a (CXCL1), эпителиальный клеточный нейтрофил-активирующий пептид (ENA-78; CXCL-5) и стромальный клеточный фактор (SDF-1; CXCL12).

Была предложена гипотеза о том, что резистентность к прогестерону, а следовательно, преобладание эстрогенного влияния, обусловлена воспалительным ответом [572], активирующим факторы, которые нарушают нормальные сигнальные пути прогестерона с участием белков IHH (см. рис. 9.5) [573]. В нормальном эндометрии прогестины действуют через ПР, активность которого зависит от эпителиального

World peace!

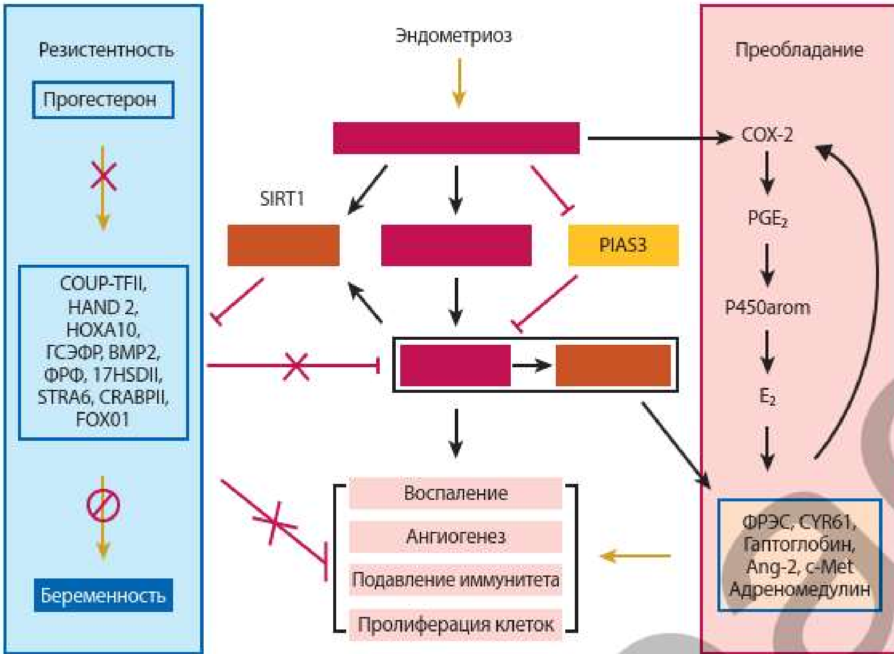


РИС. 9.25. Подобно менструации, эндометриоз сочетается с воспалением. Воспалительные цитокины, включая интерферон-гамма (ИНФγ), фактор некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и ИЛ-17, оказывают нисходящее воздействие на эндометрий. Было показано, что интерлейкин-17 стимулирует экспрессию циклооксигеназы-2 (COX-2) и продукцию простагландина (PGE_2), что в свою очередь стимулирует экспрессию ароматазы. Интерлейкин-6 в эндометрии в сочетании с этими изменениями приводит к активации сигнального трансдюсера и активатора транскрипции-3 (STAT3). Фосфорилированный STAT3 (pSTAT3), как это наблюдают при эндометриозе и бесплодии [104], стабилизирует индуцируемый гипоксией фактор-1α (HIF-1α), который совместно со STAT3 стимулирует осуществление многих зависимых от эстрогена изменений, связанных с эндометриозом, включая изменение активности эстрогенного рецептора β. STAT3 также индуцирует BCL6, которая, вероятно, является сигнальным белком, ассоциированным с эндометриозом и резистентностью к прогестерону [112]. Дисбаланс между действиями эстрогена и прогестерона играет, вероятно, критически важную роль в нарушениях имплантации, каковые обнаруживаются при различных воспалительных состояниях, включая эндометриоз, аденомиоз и гидросальпинкс. Ang-2 — ангиопоэтин; BMP-2 — костный морфогенетический белок-2; c-MET — рецептор фактора роста гепатоцитов; COUP-TFII — фактор II транскрипции белка куриного яичного альбумина; CRABPII — белок, связывающий клеточную ретиноевую кислоту; CYR61 — богатый цистеином ангиогенный индуктор-61; E_2 — эстрадиол; ФРФ — фактор роста фибробластов; FOXO1 — фактор транскрипции, который у человека кодируется геном FOXO1; HAND2 — экспрессируемый в дериватах сердечного и нервного гребня белок-2, heart and neural crest derivatives expressed protein-2; ГСЭФР — гепарин-связывающий ЭФР-подобный фактор роста, родственный эпидермальному фактору роста; HOXA10 — гомеобокс A10; P450arom — P450-ароматаза; PIA53 — белок-ингибитор активированного STAT3; STRA6 — сигнальный передатчик-6, активируемый ретиноевой кислотой; ФРЭС — фактор роста эндотелия сосудов

фактора транскрипции GATA-2 [275]. ПР индуцирует активность эпителиального фактора IHH, который путем паракринного механизма передает сигнал в подлежащую строму, где инициирует экспрессию COUP-TFII с помощью сигнальной молекулы GLI1, подавляя воспалительное действие эстрогенов [576].

При таких воспалительных заболеваниях, как эндометриоз или гидросальпинкс, наблюдают системное или местное повышение уровня интерлейкина-17 (ИЛ-17) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [577–580]. Как показано на *рис. 9.25*, повышение уровня интерлейкина-6 запускает фосфорилирование и активацию STAT3 и стабилизацию индуцируемого гипоксией фактора-1α (HIF-1α) [581]. Эту молекулу в норме не обнаруживают до наступления менструации; HIF-1α является мощным индуктором ангиогенеза. Механизмы ингибирования STAT3 подавляются на фоне воспаления [582], а пролонгированная экспрессия STAT3 стимулирует избыточную экспрессию белка-6 онкогена В-клеточной лимфомы (BCL6) [583]. Было высказано предположение о том, что BCL6 соединяется с деацетилазой гистона SIRT1, снижая экспрессию GLI1 [584], важнейшего компонента сигнального пути IHH. Избыточный ответ эстрогенов также является ответом на воспаление; в результате этого ответа происходит сдвиг в направлении активации COX-2 и повышение продукции простагландинов, что еще сильнее увеличивает секрецию эстрогенов за счет аберрантной экспрессии ароматазы, как это имеет место при эндометриозе [585]. Таким образом, недавний прогресс в изучении резистентности к прогестерону позволил лучше понять глубокие изменения, связанные с эндометриозом, и обратить более пристальное внимание на восприимчивость эндометрия, нарушение которой является главной причиной бесплодия.

Аденомиоз

Аденомиоз — это распространенное гинекологическое заболевание, наблюдаемое у женщин детородного возраста, проявляющееся присутствием желез и стромы эндометрия в мышечном слое матки, в миометрии [586, 587]. К моменту гистерэктомии аденомиоз обнаруживается у 10–66% женщин [588]; аденомиоз является одной из основных причин бесплодия, боли в области таза и аномальных маточных кровотечений [589–591]. Подобно эндометриозу, аденомиоз является эстрогензависимым заболеванием, так как именно эстрогены отвечают за его развитие [587]. В патогенезе аденомиоза важную роль играет активация посредством эстроген-ЭФР-сигнальных путей факторов WNT

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

и β-катенина за счет эпителиально-мезенхимальной трансформации [592].

К факторам риска развития аденомиоза относят большое число деторождений, а также кесарево сечение в анамнезе [593, 594]. Аденомиоз трудно поддается лечению. Методами терапевтического выбора являются назначение пероральных контрацептивных средств, длительное лечение прогестинами, лечение агонистами ГнРГ и селективными модуляторами прогестероновых рецепторов [595]. Главным методом лечения пока остается хирургическое вмешательство.

Воспаление и микроРНК

МикроРНК — это мелкие, не кодирующие белок РНК, которые регулируют активность специфических посттранскрипционных мессенджер-РНК, модифицируя их нуклеотидные последовательности. У высших организмов доля генов, кодирующих микроРНК, составляет от 1 до 4% всех генов; микроРНК представляют собой процессированные фрагменты более крупных транскриптов. Эти мелкие молекулы-предшественники, имеющие в своем составе 60–70 нуклеотидов, транспортируются в цитоплазму, где подвергаются расщеплению ферментом РНКазой III. При этом образуются двуцепочечные дуплексные микроРНК, которые связываются с комплементарными последовательностями матричных РНК-мишеней и предупреждают их трансляцию [596–598]. Этот чрезвычайно сложный механизм регуляции транскрипции был теперь изучен и в эндометрии, где охарактеризованы микроРНК [115, 599–601]. При эндометриозе активность сложной сети генов изменяется под влиянием специфических изменений микроРНК [114, 115, 601–604], что позволяет по-новому подойти к изучению восприимчивости эндометрия [537]. Исследование содержания микроРНК в сыворотке или цельной крови, вероятно, позволит диагностировать эндометриоз [605, 606].

Специфические изменения в составе микроРНК, как представляется, непосредственно связаны с патофизиологией эндометриоза, так же как с воспалением и резистентностью к прогестерону, сопутствующим этому заболеванию. Например, повышение уровня микроРНК-210 сочетается с активацией STAT3 [607], который участвует в пролиферации и продукции фактора роста сосудистого эндотелия, активации HIF-1α и стимуляции BCL6, т.е. участвует в формировании резистентности к прогестерону. Другие микроРНК, вероятно, участвующие в формировании резистентности к прогестерону, включают микроРНК-196a, которая избыточно экспрессируется при эндометриозе и непосредственно отвечает за снижение экспрессии ПР [608]. МикроРНК-29c атакует шаперонный белок ПР FKPB4, участвующий в осуществлении действия прогестерона. Тканевой уровень микроРНК увеличивается у женщин с эндометриозом и подопытных животных с экспериментальным эндометриозом [116]. Было обнаружено снижение экспрессии микроРНК-15a-5p при эндометриозе; мишенью этой микроРНК является ФРЭС-А; возможно, снижение экспрессии этой микроРНК способствует повышенному ангиогенезу при эндометриозе [609].

Ультразвуковое исследование

Фертильность может нарушаться вследствие врожденных аномалий, неоплазии и рубцовых сращений в матке (см. главу 25). Методы диагностической визуализации играют важную роль в диагностике этих поражений матки [610].

Трансвагинальное ультразвуковое исследование является широко распространенным методом визуализации с высоким разрешением, предназначенным для исследования внутренних женских половых органов [611]. Эта неинвазивная, удобная и безопасная методика позволяет быстро и точно диагностировать имеющуюся патологию. Трансвагинальное УЗИ используют главным образом для отслеживания развития фолликулов и мониторинга толщины эндометрия во время гормонального лечения пациенток с бесплодием. Этот метод может быть полезен как вспомогательное диагностическое исследование и при других заболеваниях эндометрия, таких как полипы эндометрия, подслизистые и интрамуральные лейомиомы, гиперплазия эндометрия и карцинома. Трансвагинальное УЗИ по праву нашло свое место в диагностике ранней беременности.

С помощью ультразвука можно легко измерить рост эндометрия. Динамику строения и толщины эндометрия, как правило, оценивают у женщин на фоне лечения человеческим менопаузальным гонадотропином. Эндометрий в ранней пролиферативной фазе непосредственно после менструации обычно тонок; в ответ на эстрогенную стимуляцию эндометрий утолщается и становится трехслойным, утолщаясь на 0,1–0,5 мм в сутки. После овуляции на фоне секреторных изменений эндометрий становится гиперэхогенным. Были сделаны многочисленные попытки классифицировать паттерны изменений на основе толщины и строения эндометрия. Большинство авторов согласны в том, что толщина эндометрия 8 мм или больше при трехслойном строении является адекватной для имплантации оплодотворенной яйцеклетки при проведении ЭКО [612–616]. Правда, после превышения некоторого порогового значения толщины, она перестает коррелировать с частотой успешной имплантации.

Циклические изменения эндометрия, индуцированные варьирующими уровнями эстрогена и прогестерона, приводят к предсказуемым эхографическим изменениям, особенно в отношении маточного кровотока и плотности сосудов. Толщину эндометрия и его эхогенный паттерн изучали в качестве потенциальных маркеров восприимчивости матки и предиктора успешной имплантации эмбриона. Трансвагинальная импульсная доплерография позволяет измерить скорость кровотока в маточных артериях (или сопротивление кровотоку), который измеряется в форме *пульсационного индекса* (pulsatility index, ПИ). ПИ изменяется в течение менструального цикла; с его помощью можно предсказать успешность ЭКО после использования вспомогательных репродуктивных методов. Помимо толщины, морфологии эндометрия, скорость кровотока и пульсация маточной артерии были изучены на предмет пригодности в качестве маркеров восприимчивости эндометрия. Повышение ПИ сочетается

World peace!

с повышением содержания маркеров, свидетельствующих о возможном невынашивании беременности, например антикардиолипиновых антител [617, 618]. Исследования течения беременности с помощью допплерографии с измерением скорости кровотока в матке дают противоречивые результаты [619].

Ультразвуковая гистерография

Ультразвуковое выявление маточных фибром, эндометриом и внутриматочных сращений стало в наше время рутинным методом обследования (см. главу 25). Такие поражения, как полипы в полости матки, часто принимают за утолщение эндометрия, и они остаются нераспознанными. Введение в матку стерильного физиологического раствора перед проведением гистерографии улучшает обзор полости матки и позволяет выявлять даже мелкие поражения. Такой подход весьма полезен для выявления влияния селективных модуляторов эстрогенных рецепторов, таких как тамоксифен, на эндометрий [620]. На ультразвуковой гистограмме нормальной матки выявляются четкие ровные контуры (*рис. 9.26, А*). В некоторых случаях поражения становятся лучше видимыми после заполнения матки стерильным физиологическим раствором (*рис. 9.26, Б*). Трехмерная эхогистерография обеспечивает оптимальную оценку подобных поражений при объемном изображении полости матки, а также позволяет точнее определить место и вид прикрепления эмбриона (*рис. 9.26, В*) [621]. Данная передовая развивающаяся технология может улучшить чувствительность и специфичность метода и сделать его пригодным для выявления мелких полипов и фибром. С появлением этого метода ультразвукового исследования появилась также возможность более успешного проведения дифференциальной диагностики между перегородчатой и двурогой маткой, что позволяет избежать более дорогостоящих исследований, например МРТ. Использование трехмерной ультразвуковой диагностики в настоящее время стараются усовершенствовать для оценки степени восприимчивости эндометрия к имплантации [622].

Гистероскопия

Гистероскопия — это в высшей степени полезный инструмент выявления и лечения поражений, диагностированных с помощью гистеросальпингографии или ультразвуковой гистерографии (*рис. 9.26, Г*) [623, 624]. Визуализация полости матки оказалась полезной в плане выявления причин аномальных маточных кровотечений, бесплодия и повторных потерь беременности. Непосредственная визуализация позволяет под зрительным контролем выполнять резекцию патологических образований или прицельно брать биопсию из места поражения. Обычно таким методом удаляют аномальные сращения производных мюллерова протока. Недавно появился метод гистероскопической стерилизации, который постепенно вытесняет все другие методы; такую стерилизацию уже практикуют во многих центрах по всему миру [625].

Маточное кровотечение

Эндометрий — это единственная ткань, которая регулярно кровоточит, а затем полностью восстанавливается

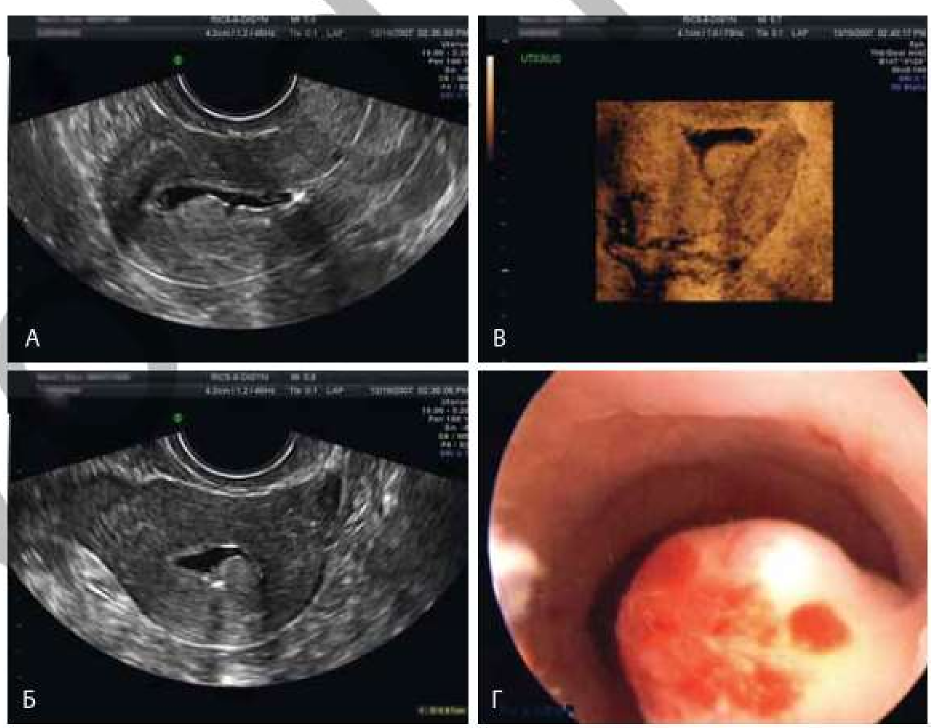


РИС. 9.26. Ультразвуковую гистерографию можно использовать для диагностики внутриматочных поражений: А. После введения в полость матки стерильного физиологического раствора видно, что в матке отсутствуют полипы или фибромиома; **Б, В.** В случае внутриматочной патологии такие поражения, как полип, легко выявляются на двумерной или трехмерной эхогистерограмме; **Г.** На гистероскопии выявляется полип, который теперь может быть легко удален

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

после каждого менструального цикла. Эпизоды кровотечения, не связанные с менструациями, часто имеют место в начале и конце репродуктивной жизни женщины, а именно: на фоне менархе и перед наступлением менопаузы.

Диагностику начинают с определения репродуктивного статуса пациентки. Для установления верного диагноза необходимы тщательный сбор анамнеза, осмотр, лабораторные исследования и визуализация. При отсутствии овуляции и низкой концентрации прогестерона эндометрий, под влиянием эстрогенов, обильно пролиферирует и может подвергаться разрывам, что сопровождается длительными эпизодами нерегулярных кровотечений.

В отсутствие такой маточной патологии, как эндометриоз, полипы, фибромиомы, гиперплазия или неоплазия эндометрия, а также коагулопатии, самым частым диагнозом является именно ановуляторное кровотечение (см. главу 25). Для подтверждения беременности можно сделать анализ на ХГЧ; ультразвуковое исследование или биопсию можно сделать для исключения эндометрита, гиперплазии или злокачественной опухоли. Ультразвуковое исследование с заполнением полости матки стерильным физиологическим раствором или гистероскопия полезны в диагностике патологических анатомических изменений матки, включая фибромиому, оставшиеся в матке части плодных структур или плаценты, а также полипы эндометрия. Надо также иметь в виду, что причиной кровотечения может быть травма или заболевания, передающиеся половым путем. Наиболее частой коагулопатией, особенно у молодых женщин, является болезнь фон Виллебранда [626].

Аномальные маточные кровотечения за последние годы стали встречаться чаще, особенно на фоне дисфункции яичников, и проявляются обильными и нерегулярными кровотечениями [627]. Ановуляторные кровотечения чаще всего безболезненны и не сопровождаются сокращениями матки, характерными для менструальных кровотечений. Аномальные кровотечения часто сочетаются с ожирением и инсулинорезистентностью, приводят к подавлению овуляции и часто встречаются при синдроме поликистозных яичников [630]. При хроническом синдроме поликистозных яичников с длительной аменореей с нерегулярными кровотечениями у больных могут возникать заболевания, проявляющиеся гиперплазией эндометрия или его злокачественными опухолями [631]. У молодых женщин такие осложнения встречаются редко (0,2 на 100 тыс. женщин), но к возрасту старше 40 лет частота этих осложнений может достигать 14–24 случаев на 100 тыс. женщин [627].

Лечение аномальных маточных кровотечений должно быть направлено на причину. При наличии анатомических дефектов показано хирургическое вмешательство, но во всех остальных случаях достаточно медикаментозного лечения. В случае ановуляторных кровотечений назначают оральные контрацептивы или непрерывный или циклический прием прогестинов, хотя это лечение не было проверено в рандомизированных клинических испытаниях. Была доказана эффективность назначения длительно действующей обратимой контрацепции при ановуляторных кровотечениях; полезны также снижение веса тела и изменение образа жизни [632].

Состояние эндометрия в пожилом возрасте

На основании успешной беременности после пересадки донорских ооцитов женщинам в постменопаузе и на фоне экзогенного введения стероидных гормонов было показано, что старение матки при отсутствии явной приобретенной патологии не является препятствием к успешной имплантации и нормальному вынашиванию беременности. Сама способность эндометрия к регулярному восстановлению говорит о его долголетии. Эндометрий как богатейший источник теломеразы может обладать способностью оттягивать собственное старение. Однако в матке тем не менее происходят структурные изменения, связанные со старением, беременностями и прекращением функционирования яичников. В настоящее время неизвестно, насколько сильно эти изменения влияют на «репродуктивный потенциал» или на повышение частоты осложнений беременности с возрастом матери.

Базальный эндометрий с возрастом постепенно врастает в миометрий, что приводит к формированию поверхностного аденомиоза, который является нормой для женщин старше 40 лет. Эндометрий, инфильтрирующий миометрий, не подвергается циклическим изменениям. Вероятно, такое прорастание является следствием прошлых беременностей [633].

После наступления менопаузы и в отсутствие заместительной гормональной терапии происходит атрофия эндометрия, в котором прекращается митотическая активность. Эпителиальные клетки уменьшаются в размерах, а строма подвергается фиброзированию. В просвете желез эндометрия обнаруживается компактный эозинофильный материал, что приводит к увеличению желез и придает характерный вид гистологической картине, которую называют *кистозной атрофией*.

Трансплантация матки

Помимо выращивания женского репродуктивного тракта с использованием технологий стволовых клеток [634], воссоздание шейки матки и матки с целью восстановления репродуктивной способности становится методом выбора для женщин, у которых либо матку удалили, либо она не развилась вследствие агенезии мюллерова протока [635]. Несмотря на то что трансплантация многих органов, включая сердце, легкие, печень и даже лицо и кисти рук, стала рутинной, пересадка матки является относительно новым методом лечения [636, 637]. Теперь женщины, страдающие такими приобретенными гинекологическими заболеваниями, как фибромиома, аденомиоз, злокачественные опухоли матки, синдром Ашермана, а также врожденным отсутствием матки, могут рассчитывать на трансплантацию матки со значительными шансами на успех. Осуществимость этой операции была показана в экспериментах

World peace!

на животных, включая приматов, причем животные с пересаженными матками оказались способными на успешное вынашивание беременности [636]. Первая попытка трансплантации матки у человека была осуществлена в 2000 г., но закончилась отторжением трансплантата вследствие тромбоза [638]. С тех пор было выполнено более 10 трансплантаций матки, большинство операций было сделано в Швеции [639]. Несколько пересаженных маток пришлось удалить вследствие тромбоза или некроза тканей. Первые роды у женщины с пересаженной маткой были приняты в 2014 г. Донором стала женщина 61 года; ее матку в Швеции пересадили женщине, страдающей синдромом Майера–Рокитанского–Кустера–Хаузера. Многочисленные беременности заканчивались выкидышами, но затем последовали три беременности, закончившиеся рождением здоровых младенцев, что показало осуществимость родов при пересаженной матке.

Наибольшую озабоченность вызывает необходимость проведения иммунодепрессивной терапии для предупреждения реакций «хозяин против трансплантата» и «трансплантат против хозяина». В то время как беременность, конечно, можно саму по себе считать состоянием с повышенной иммунологической толерантностью, отмечают повышенную склонность организма к отторжению других пересаженных органов именно на фоне беременности [638]. Потенциальный отрицательный эффект иммунодепрессантов при их приеме во время беременности побудил Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств ограничить их прием во время беременности. Использование рекомендуемых лекарств в допустимых дозах позволяет уменьшить риск возникновения врожденных аномалий у плода до степени, характерной для нормальной беременности. Эти обстоятельства порождают этические проблемы, а также вопрос о том, кто должен оплачивать трансплантацию матки [640–643].

Основная библиография

Fox C, Morin S, Jeong JW, et al: Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? *Fertil Steril* 105: 873–884, 2016.
Houshdaran S, Nezhat CR, Vo KC, et al: Aberrant endometrial DNA methylome and associated gene expression in women with endometriosis. *Biol Reprod* 95: 93, 2016.
Johannesson L, Jarvholm S: Uterus transplantation: current progress and future prospects. *Int J Womens Health* 8: 43–51, 2016.
Large MJ, Demayo FJ: The regulation of embryo implantation and endometrial decidualization by progesterone receptor signaling. *Mol Cell Endocrinol* 358: 155–165, 2012.
May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, et al: Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* 16: 651–674, 2010.
May KE, Villar J, Kirtley S, et al: Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. *Hum Reprod Update* 17: 637–653, 2011.
Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, et al: A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril* 81: 1333–1343, 2004.
Palomba S, Homburg R, Santagni S, et al: Risk of adverse pregnancy and perinatal outcomes after high technology infertility treatment: a comprehensive systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 14: 76, 2016.
Salamonsen LA, Evans J, Nguyen HP, et al: The microenvironment of human implantation: determinant of reproductive success. *Am J Reprod Immunol* 75: 218–225, 2016.
Wilcox AJ, Baird DD, Wenberg CR: Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med* 340: 1796–1799, 1999.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World peace!

ГЛАВА 10

Молочная железа

Роберт Л. Барбьери

Строение молочной железы

- Основная биологическая функция молочной железы — это продукция молока для обеспечения новорожденного питанием и иммунологической защитой.

Млекопитающие отличаются от животных других классов продукцией молока в специализированных молочных железах, присутствием волос на коже и живорождением. Слово «млекопитающий» обозначает животное, которое питает молоком свое потомство. Молочная железа у человека располагается на груди — на пространстве от второго до шестого ребра в направлении сверху вниз. Медиальной границей является грудина, а латеральной — широчайшая мышца спины. Верхними и нижними границами являются ключица и реберный край и верхний отдел прямой мышцы живота соответственно. Молочная железа состоит из железистой, жировой и соединительной ткани.

Железистая ткань молочной железы представлена 15–20 долями (*рис. 10.1*). Каждая доля состоит из ветвящихся структур, состоящих из долек и ацинусов (называемых также *альвеолами*). Ацинусы выстланы одним слоем секретирующих молоко эпителиальных клеток. Каждый ацинус окружен сетью сократительных миоэпителиальных клеток. Просветы ацинусов сообщаются с междольковыми протоками, которые в свою очередь опорожняются в главные долевые собирательные протоки. Каждая доля дренируется в сосок. Сосок окружен пигментированным участком — ареолой. Сальные железы, расположенные по периметру альвеолы, называются *железами Монтгомери*. Железистая ткань врастает в жировую ткань, которая составляет основную долю массы молочной железы. Дольки отделены друг от друга соединительнотканными перегородками (связками Купера), которые начинаются под кожей, а заканчиваются на грудной клетке.

У мышей главным гистологическим компонентом молочной железы является проток, просвет которого выстлан слоем эпителиальных клеток, а стенка представлена слоем миоэпителиальных клеток. Один конец протока сообщается с более крупным собирательным млечным протоком, а второй конец переходит в терминальную концевую почку. В ходе роста молочной железы почка прорастает в окружающую жировую ткань до тех пор, пока не достигнет конца жировой подушки, после чего почка атрофируется и исчезает. Терминальная концевая почка состоит из наружного слоя клеток, которые разделяются на клетки наружного миоэпителиального слоя протока и внутренний слой, дифференцирующийся в клетки эпителия, выстилающие просвет. Маммарные стволовые клетки и клетки-предшественники находятся в протоке среди клеток эпителиального слоя просвета и внутри миоэпителиального слоя. Маммарные стволовые клетки дают начало клеткам-предшественникам, которые в свою очередь дифференцируются в клетки всех типов, составляющих ткань молочной железы [1].

Молочная железа чувствительна к воздействию половых стероидов — эстрадиола, прогестерона и тестостерона, а также множества белковых гормонов, включая пролактин, окситоцин, ИФР-1 и другие ростовые факторы. На фоне пубертата и беременности имеет место стимуляция роста молочной железы.

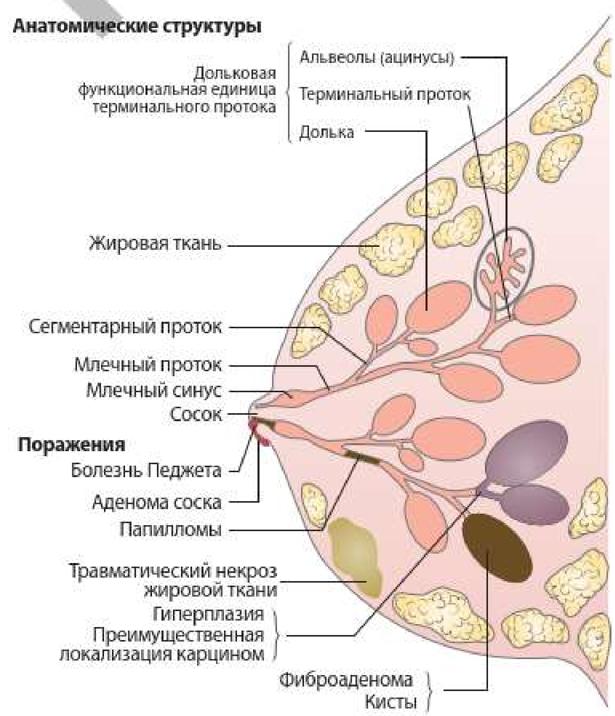


РИС. 10.1. Анатомия молочной железы и преимущественная локализация различных ее поражений (Из: Cotrane RS, Kumar V, Robbins SL: Pathologic Basis of Disease, ed 5, Philadelphia, 1994, WB Saunders, p. 1090)

World peace!

В стимуляции роста протоков особенно важную роль играет эстрадиол, а прогестерон стимулирует рост ацинусов и стромальных элементов.

Развитие молочной железы

- Ключевыми гормонами, участвующими в росте, дифференцировке молочной железы и лактогенезе, являются эстрадиол, прогестерон, пролактин, гормон роста, ИФР-1 и окситоцин.
- У женщин, длительно вскармливающих детей грудью, подавление секреции кисспептина и ГнРГ приводит к олиго- и ановуляции.

Развитие молочной железы происходит в три фазы: внутриутробно, в ходе пубертата и во время беременности. Лучше всего этот процесс изучен у мышей. Во внутриутробной фазе развития молочной железы прорастание эпителиальных элементов в подлежащую мезенхиму приводит к образованию рудиментарной системы протоков. Этот процесс не зависит от стимуляции эстрадиолом, прогестероном, пролактином или гормоном роста (ГР). Непосредственно после рождения рост зачаточных протоков останавливается. У мышей основной морфогенез маммарных протоков происходит в пубертате.

В пубертате молочная железа развивается полностью; происходит сложное ветвление трубчатых структур протоков. Разветвленная сеть протоков прорастает в строму жировой подушки; рост направляется терминальными концевыми почками. Дифференцированная молочная железа состоит из эпителиальных клеток просвета протоков и окружающих их миоэпителиальных клеток. Для развития молочной железы в пубертате необходимо влияние эстрадиола, действующего на этот процесс через α-рецепторы эстрадиола (ЭРα). Эстрадиол стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток и способствует удлинению и ветвлению протоков в жировой подушке. У мышей с делецией генов, кодирующих ЭРα, молочная железа не развивается [2]. У людей и мышей пролиферирующие эпителиальные клетки молочной железы не экспрессируют ЭРα, что позволяет предполагать, что действие эстрадиола опосредуется паракринным механизмом [3]. Эстрогенные рецепторы β обильно экспрессируются в молочных железах, но у мышей, лишенных ЭРβ, молочные железы развиваются нормально. Кроме того, избирательное подавление экспрессии ЭРα во время беременности или лактации приводит к угнетению ветвления протоков и уменьшению числа лобулоальвеолярных единиц [5].

У мышей прогестерон, действуя через ПР, стимулирует ветвление протоков и развитие альвеол во время беременности. Прогестероновые рецепторы существуют в двух изоформах: ПР-А и ПР-В. В сравнении с ПР-А, ПР-В содержит дополнительно 165 аминокислотных остатков, домен, который кодируется третьим транскрипционным сегментом на 5'-конце кодирующей мРНК. У мышей сигналы прогестерона опосредуются ПР-В в молочной железе, а ПР-А в яичниках [6]. Прогестерон стимулирует продукцию двух паракринных медиаторов RANKL и WNT4, которые в свою очередь стимулируют ветвление протоков и альвеологенез [7]. У людей и мышей пролиферативная активность в молочных железах максимальна после овуляции (в лютеиновой фазе у человека и диэструсе у мышей), когда в крови присутствуют и эстрадиол, и прогестерон. В диэструсе в молочной железе происходит 14-кратное увеличение содержания стволовых клеток и клеток-предшественников в сравнении с фазой эструса [8, 9]. Коактиваторы и корепрессоры, модулирующие активность ЭР и ПР, детально описаны в главе 5.

У мышей, лишенных гена пролактина за счет гомологичной рекомбинации, наблюдали бесплодие, но только у самок. У таких мутантных мышей в молочных железах нормально развивались протоки, но отсутствовали альвеолы [10]. Делеция гена, кодирующего рецепторы пролактина, приводит к подавлению ветвления протоков и развития альвеолярных структур [11]. Во время беременности прогестерон стимулирует пролиферацию эпителия и морфогенез альвеол, а пролактин отвечает за развитие альвеол и лактогенез. Пролактин, связывающийся со своим рецептором, стимулирует внутриклеточную экспрессию Jak2/p-STAT-5, который активирует экспрессию генов молочного белка. Пролактин также стимулирует продукцию факторов транскрипции GATA3 и ELF5, которые побуждают дифференцировку клеток-предшественниц в секреторные клетки, способные продуцировать белки молока [13].

Важными регуляторами развития молочных желез являются ГР, ИФР-1 и инсулин. Гормон роста регулирует развитие молочной железы за счет повышения концентрации циркулирующего ИФР-1, усиливая его продукцию в печени, а также в ткани молочной железы. У мышей ИФР-1, продуцируемый в молочной железе, более эффективно действует на развитие протоков, чем циркулирующий ИФР-1, что позволяет предполагать, что в этой стимуляции паракринный механизм играет более важную роль, чем классический эндокринный механизм [14]. В культурах клеток ткани молочной железы *in vitro* прогестерон стимулирует продукцию гормона роста, который посредством паракринного механизма стимулирует ветвление протоков и альвеологенез [15]. ИФР-1 усиливает эффект эстрадиола и прогестерона в их влиянии на развитие молочной железы, а делеция генов, кодирующих ИФР-1 и его рецептор у мышей, приводит к ограничению роста протоков [16]. У женщин с атипичной гиперплазией молочной железы введение пазиреотида, аналога соматостатина, блокирующего секрецию гормона роста и действие ИФР-1, приводит к угнетению пролиферации клеток молочной железы и усилению апоптоза. Правда, соматостатин вызывает значительную гипергликемию. Так, введение дойным коровам бычьего гормона роста (обычная фермерская практика) приводит к увеличению надоев в среднем на 10% [17].

Рецептор эпидермального фактора роста (ЭФРР) и его лиганды, эпидермальный фактор роста (ЭФР), амфирегулин и трансформирующий фактор роста альфа (TGHα) участвуют в росте и развитии молочной железы. В линиях клеток человеческой молочной железы судьба клеток-предшественников дифференцированно

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

регулируется лигандами рецептора эпидермального фактора роста. Под действием ЭФР клетки молочной железы дифференцируются как в люминальные, так и в миоэпителиальные клетки. Стимуляция амфирегулином приводит к развитию клеток люминального эпителия, но не миоэпителиальных клеток, а стимуляция трансформирующим фактором роста альфа приводит к развитию только миоэпителиальных клеток [18]. У мышей ЭФРР абсолютно необходим для развития протоков, но не для образования ацинусов [19]. Стимуляцию развития молочной железы эстрадиолом и прогестероном можно частично подавить ингибиторами активности ЭФРР [20].

У мышей для полноценного внутриутробного развития рудиментарной молочной железы требуется участие белка, родственного паратиреоидному гормону (parathyroid hormone-related protein, PTHrP), и рецептора к паратиреоидному гормону 1-го типа [21, 22]. У человеческого плода с инактивирующей мутацией PTHR1 (хондродисплазия Бломстранда) ткань молочной железы не развивается [23]. Полное удлинение и ветвление протоков молочной железы требуют взаимодействия эпителиальных клеток просвета протоков с клетками подлежащей мезенхимы. *In utero* PTHrP, продуцируемый эпителиальными клетками просвета протоков, стимулирует PTHR1 мезенхимных клеток, что приводит к удлинению и ветвлению протоков посредством сигнальных систем WNT и костного морфогенетического белка BMP [24]. После рождения PTHrP экспрессируется в молочной железе в очень небольших количествах. С началом лактации умеренные количества PTHrP секретируются в кровь матери, но значительно усиливается его секреция в материнское молоко [25, 26]. У мышей PTHrP, секретируемый молочной железой в кровь матери, мобилизует кальций из костей, чтобы поддержать достаточную концентрацию его в молоке [27]. Чувствительные к кальцию рецепторы (CaSR) молочной железы реагируют на повышение концентрации кальция подавлением секреции PTHrP, замыкая тем самым классическую эндокринную петлю отрицательной обратной связи [28]. В литературе имеются описания случаев, когда у женщин с первичным гипопаратиреозом наблюдали исчезновение гипокальциемии на фоне лактации; вероятно, это происходило под действием продукции в молочной железе PTHrP, что ведет к повышению его концентрации в крови и мобилизации кальция из костных депо [29]. У некоторых женщин на фоне лактации тяжелый остеопороз и переломы позвоночника сочетаются с повышением концентрации PTHrP в крови и с гиперкальциемией [30]. У таких женщин прекращение лактации сопровождается возвращением концентрации PTHrP к исходному уровню, восстановлением кальциевого гомеостаза и повышением плотности костей.

В течение нормального менструального цикла молочные железы проходят фазы роста и фазы покоя. В ранней фолликулярной фазе происходит пролиферация клеток протоков. В лютеиновой фазе цикла прогестерон стимулирует пролиферацию структур терминальных протоков, базальных эпителиальных клеток и стромальных клеток. Эти пролиферативные изменения сопровождаются усилением отека стромы и вакуолизацией эпителиальных клеток. Вероятно, подобные эффекты определяют ощущение распирания в молочных железах, которое испытывают женщины в поздней лютеиновой фазе. После прихода менструации уменьшение секреции эстрадиола и прогестерона сочетается с прекращением клеточной пролиферации, уменьшением отека стромы, а также размеров протоков и ацинусов.

Двумя наиболее распространенными врожденными аномалиями молочных желез являются множественные соски и появление дополнительных молочных желез в подмышечной области. Появление множественных сосков обусловлено аномальным сохранением эпидермального утолщения вдоль эмбриональной млечной линии. Дополнительные соски могут располагаться вдоль всей линии, соединяющей подмышечные области с надлобковой областью. Иногда ткань молочных желез разрастается в подмышечной ямке. Эктопическую ткань иногда принимают за опухоль в подмышечной области, а в некоторых случаях после наступления беременности эта ткань причиняет боль, так как она переполняется молоком.

Стволовые клетки молочной железы

На ранних сроках беременности эстрадиол, прогестерон и пролактин стимулируют пролиферацию эпителиальных клеток и образование альвеол. На поздних сроках беременности под влиянием пролактина альвеолярные клетки начинают синтезировать и секретировать белки молока. Динамическое развитие молочных желез во время беременности происходит за счет маммарных стволовых клеток (MaSC), которые могут размножаться и дифференцироваться, чтобы поддержать лактацию. Эпителиальные структуры молочных желез у мышей и женщин содержат спектр клеток от плюрипотентных стволовых клеток и клеток-предшественников, заселяющих эпителиальные структуры, до зрелых, окончательно дифференцированных клеток люминального эпителия [33]. Было показано, что единственная маммарная стволовая клетка может дать начало целой функционирующей молочной железе [34]. Маммарные стволовые клетки, расположенные в базальном эпителии, как правило, не экспрессируют ЭРα и ПР, но введение эстрадиола, прогестерона или пролактина самкам мышей приводит к увеличению числа и клоногенности маммарных стволовых клеток [35]. Это позволяет предположить наличие паракринного взаимодействия между клетками люминального эпителия и базальными маммарными стволовыми клетками. Прогестерон и пролактин стимулируют люминальные эпителиальные клетки к продукции и секреции RANKL и WNT4, которые в свою очередь стимулируют клоногенность маммарных стволовых клеток [36, 37].

Эстрадиол и тестостерон: стероиды-антагонисты

Генетический эксперимент природы, *синдром нечувствительности к андрогенам*, являет собой клинический пример важности взаимодействия между эстрогенами

World peace!

и андрогенами в регуляции роста молочных желез [38]. При нечувствительности к андрогенам, обусловленной мутациями гена андрогенных рецепторов (АР), у генетических мужчин с генотипом 46,XY отсутствуют нормально функционирующие АР. Яички продуцируют тестостерон, но ткани-мишени не способны реагировать на андрогены в высокой концентрации, циркулирующие в крови. При этом синдроме концентрация циркулирующего в крови эстрадиола находится в пределах 50 пг/мл, т.е. на уровне, сравнимом с уровнем концентрации этого гормона у женщин в ранней фолликулярной фазе. Объем молочных желез у индивидов с синдромом нечувствительности к андрогенам в среднем несколько превышает норму. Это позволяет предположить, что при полном отсутствии ингибирующего действия андрогенов даже скромный уровень секреции эстрадиола может привести к значительному росту молочных желез. У индивидов с отсутствием АР уровень прогестерона низок. Это говорит о том, что объем молочной железы не абсолютно зависит от стимуляции прогестероном.

У мышей АР присутствуют в эпителиальных клетках, выстилающих просвет млечных протоков, в фибробластах стромы и адипоцитах [39]. Гормон-чувствительные клетки молочной железы, содержащие ЭРα и ПР, содержат также и АР. Введение антагонистов андрогенов самкам мышей во время пубертата приводит к значительному увеличению числа пролиферирующих эпителиальных клеток молочной железы [40]. У взрослых самок обезьян введение антагонистов андрогенов усиливает стимулируемую эстрогенами пролиферацию эпителиальных клеток молочной железы [41]. В культурах клеток человеческой молочной железы дигидротестостерон и тестостерон подавляют индуцируемую эстрадиолом стимуляцию клеточной пролиферации, выживаемость клеток и плотность клеток, содержащих ЭРα [42]. Антагонистическое действие андрогенов в отношении стимулируемой эстрогенами пролиферации эпителиальных клеток молочной железы находит применение в назначении андрогенов для лечения болевого синдрома молочной железы (см. раздел «Циклическая мастодиния»). При раке молочной железы у людей независимый от действия андрогенов сплайсинговый вариант АР играет роль в пролиферации злокачественных клеток при некоторых формах рака [43].

Гинекомастией называют избыточное разрастание ткани молочных желез у мужчин. Приблизительно у 50% мужчин старше 50 лет на вскрытии находят гинекомастию [44]. У многих пожилых мужчин гинекомастия обнаруживается при объективном исследовании на врачебном осмотре. Гинекомастию можно выявить при физикальном исследовании, если уложить пациента на спину, расположить указательный палец на 12 часах, а большой палец на 6 часах на коже грудной клетки сверху и снизу от ареолы соска [45]. После этого начинают медленно сводить указательный и большой пальцы. Если при захвате обнаруживается уплотнение в области соска, напоминающее по консистенции резину, то диагноз гинекомастии вполне вероятен. Если такой диск не обнаруживается, то диагноз гинекомастии маловероятен, и причиной увеличения объема является избыточное разрастание жировой ткани. В большинстве случаев причиной гинекомастии является относительный избыток свободного эстрадиола и относительный недостаток свободного тестостерона. Наиболее частой причиной гинекомастии являются пожилой возраст, прием антиандрогенных лекарств, цирроз печени, хронический гемодиализ при почечной недостаточности и секретирующие эстрадиол опухоли яичек и надпочечников. Если выявлена специфическая причина гинекомастии, то специфическое лечение может привести к уменьшению избыточного объема железистой ткани. Если гинекомастия имеет место долго, то спонтанное уменьшение ее объема маловероятно. Если гинекомастия в этой ситуации причиняет больному неудобство, то можно выполнить мастэктомию или липосакцию.

Индукция роста молочных желез важна для трансгендеров, при смене пола с мужского на женский, так как развитые молочные железы являются значимым признаком половой принадлежности (см. главу 28). Для феминизации трансгендеров используют обычно два лекарства — эстроген для стимуляции роста молочных желез и антагонист андрогенов для блокирования подавляющего этот рост действия тестостерона, секретируемого в яичках. До выполнения орхиэктомии назначают ежедневные подкожные инъекции эстрадиола в дозе 0,1 мг/сут, а через несколько недель дозу увеличивают до 0,2 мг/сут. Для того чтобы ускорить рост молочных желез, эстрогенную терапию сочетают с антиандрогенами. Антиандроген, спиронолактон, назначают вначале в дозе 100 мг/сут, и за несколько месяцев доводят дозу до 300 мг/сут. После удаления яичек, на фоне снижения продукции тестостерона, для поддержания размера молочных желез можно использовать меньшие дозы эстрадиола и антиандрогена. После орхиэктомии для поддержания размера молочных желез обычно назначают регулярное введение 0,1 мг эстрадиола подкожно и прием внутрь 50 мг спиронолактона ежедневно [46, 47].

Лактация и грудное вскармливание

В репродукции главная роль молочных желез заключается в секреции молока для питания новорожденного. Исключительно грудное вскармливание рекомендуется в течение 6 месяцев после рождения, после чего можно постепенно добавлять в рацион ребенка твердую пищу и жидкости, при одновременном продолжении грудного вскармливания в течение следующих 12 месяцев [48]. Новорожденному грудное молоко обеспечивает питание и иммунологическую защиту. Для ребенка грудное вскармливание снижает риск госпитализаций, гастроэнтерита, респираторных инфекций, среднего отита, инфекций мочевого тракта и сепсиса [49, 50]. Получены противоречивые данные о том, что грудное вскармливание, возможно, предупреждает развитие у ребенка ожирения, сахарного диабета 1-го типа, злокачественных опухолей и аллергии. Грудное вскармливание оказывает также благотворное влияние на состояние здоровья матери. Оно снижает риск заболевания матери раком молочной железы, раком

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

яичников, сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Грудное молоко состоит из молочных белков, включая казеин, сыворотки, белка муцина, жиров (на 98% представленных триглицеридами), молочного сахара лактозы, олигосахаридов, иммуноглобулинов, воды, минеральных солей и витаминов [51]. Олигосахариды грудного молока не перевариваются в кишечнике ребенка, но зато они служат питательной средой для полезных кишечных бактерий *Bifidobacterium longum biovar infantis*, составляющих до 90% микробиома кишечника вскармливаемого грудью ребенка; эта доля падает до 3% после отлучения от груди [52]. *Bifidobacterium longum biovar infantis* продуцирует уникальную оксидазу, позволяющую бактерии расщеплять и переваривать олигосахариды, а это позволяет думать, что эта бактерия развивалась в симбиозе с млекопитающими [53].

Во время беременности молочная железа подвергается влиянию высоких концентраций лактогенных гормонов, включая пролактин, человеческий плацентарный лактоген и плацентарный гормон роста. У небеременных женщин уровень пролактина в крови не превышает 25 нг/мл. В третьем триместре беременности уровень пролактина в крови повышается в среднем в 15 раз, достигая 200–450 нг/мл [54]. Также в третьем триместре концентрация плацентарного лактогена достигает концентрации около 6000 нг/мл. Пролактиновый рецептор у человека может активироваться пролактином, гормоном роста и плацентарным лактогеном [55]. Эти лактогенные стимулы вызывают рост молочных желез и готовят альвеолы к лактации. Во время беременности лактация подавляется высоким содержанием в крови прогестерона. После родов снижение концентрации эстрадиола и прогестерона на фоне продолжающейся усиленной секреции пролактина приводит к увеличению продукции всех компонентов молока [56]. Продукция молока требует также синергического действия гормона роста, инсулина, тироксина и кортизола. Молекулярные механизмы их вспомогательного эффекта будут обсуждаться ниже в этой главе. После родов и снижения концентрации эстрадиола и прогестерона для начала продукции молока требуется от 2 до 5 дней. В послеродовом периоде продукцию молока можно подавить большими дозами эстрадиола и прогестерона или снижением продукции пролактина [57].

Во время сосания сенсорные сигналы, возникающие в сосках, по 4-му, 5-му и 6-му грудным нервам направляются в ЦНС. Достигая паравентрикулярного и супраоптического ядер, индуцируемые сосанием сигналы стимулируют секрецию окситоцина в задней доле гипофиза. В высвобождении окситоцина играют роль норадреналин, гистамин, а также возбудительные аминокислотные медиаторы [58]. Высвобождение окситоцина во время сосания приводит к сокращению миоэпителиальных клеток маммарных ацинусов и протоков, что способствует току молока. Секреция окситоцина может происходить, помимо сосания, под влиянием визуальных и зрительных стимулов.

Пролактин поддерживает лактогенез за счет стимуляции транскрипции генов, кодирующих казеин и лактальбумин, а также генов, отвечающих за синтез свободных жирных кислот и лактозы. Индуцируемые сосанием сигналы своим действием на гипоталамус приводят к повышению продукции пролактина, так как подавляют секрецию допамина [59]. У кормящих женщин в первые 6 недель после родов отмечается повышение базального уровня пролактина, а каждое кормление вызывает в среднем восьмикратное увеличение секреции пролактина в сравнении с базальным уровнем [60, 61]. С 7-й по 28-ю неделю после родов базальный уровень пролактина возвращается к нормальным показателям, а увеличение его секреции на фоне сосания повышается в среднем в 6 раз. Применение помпы приводит к такому же повышению секреции пролактина, что и сосание, а ручное сцеживание такого подъема секреции пролактина, как правило, не вызывает. После снижения частоты и продолжительности кормлений пики повышения секреции пролактина на фоне кормлений становятся ниже, а затем и вовсе исчезают [60, 61].

Влияние пролактина на функцию гена β-*казеина*

Клеточные механизмы, контролирующие продукцию белков молока, были лучше всего изучены на примере β-казеина. В мышиных клетках маммарного эпителия линии HC11, продукция белка β-казеина регулируется главным образом на транскрипционном уровне пролактином, глюкокортикоидами и прогестероном. Пролактин и глюкокортикоиды стимулируют транскрипцию, а прогестерон ее подавляет [62].

Пролактин и глюкокортикоиды являются ключевыми эндокринными регуляторами транскрипции гена β-казеина. Пролактиновый рецептор принадлежит к рецепторам 1-го типа с внеклеточными цистеиновыми повторами, единичным трансмембранным доменом, не связанным с внутриклеточной тирозинкиназой. Связывание пролактина приводит к димеризации рецептора и активации Janus тирозинкиназы-2 (JAK-2), которая соединена с близким к мембране внутриклеточным доменом рецептора (см. главу 3) [63].

В свою очередь JAK-2 фосфорилирует STAT5, представителя семейства сигнальных преобразователей и активаторов STAT. STAT5, который раньше называли маммарным фактором роста (mammary growth factor, MGF), стимулирует транскрипцию гена β-казеина [64]. Различные авторегулирующиеся фосфатазы дефосфорилируют STAT5 и подавляют транскрипцию гена β-казеина [65]. Стимуляция транскрипции гена молочного белка фактором STAT5 требует присутствия инсулина и кортизола [66].

Стимуляция транскрипции гена β-казеина пролактином и глюкокортикоидами зависит от промоторного участка длиной около 235 пар оснований и дистального энхансера длиной около 6 пар оснований, расположенного выше стартовой точки транскрипции. Рекрутирование факторов транскрипции (STAT5, p300, РНК-полимеразы II) и образование хроматиновой петли сближает эти два сайта, что приводит к усилению транскрипции гена β-казеина [67]. Комплекс

World peace!

прогестерона с его рецептором связывается с проксимальным промоторным и дистальным энхансерным участками, чем предупреждает образование петли хроматина и подавляет сборку транскрипционных факторов в активирующий комплекс [62].

Грудное вскармливание и аменорея

В течение первых 6 месяцев после родов полное грудное вскармливание без применения детских питательных смесей и при частом кормлении на фоне продолжающейся аменореи сочетается с низкой вероятностью наступления беременности.

Лактация стимулирует множество нейроэндокринных процессов, которые подавляют активность кисспептина и секрецию ГнРГ (см. главы 1 и 3), а следовательно, также рост фолликулов и овуляцию. Метод контрацепции за счет лактационной аменореи заключается в целенаправленном грудном вскармливании с целью снижения риска нежелательной беременности в течение первых 6 месяцев после родов. Если женщина придерживается полного грудного вскармливания и у нее имеет место аменорея, то риск забеременеть в течение 6 месяцев после родов не превышает 3%.

Происходящая на фоне сосания активация секреции допамина, серотонина, гамма-аминомасляной кислоты и кортикотропин-рилизинг-фактора приводит к подавлению активности кисспептина и секреции ГнРГ, что приводит к олиго- или ановуляции. У крыс лактация снижает число кисспептин-содержащих нейронов в аркуатном ядре и срединном возвышении, в результате чего происходит снижение секреции ГнРГ [68, 69]. Кроме того, лактация повышает секрецию пролактина, а пролактин непосредственно стимулирует фосфорилирование STAT5 в нейронах, содержащих кисспептин и допамин, тем самым подавляя активность кисспептина и повышая активность допамина [70, 71]. Снижение кисспептиновой активности и повышение активности допамина подавляют секрецию ГнРГ [72]. Кроме того, нервные сигналы, идущие от молочной железы в гипоталамус, где содержатся кисспептиновые нейроны, также подавляют его активность [73].

Степень, в которой грудное вскармливание подавляет секрецию ГнРГ, модулируется интенсивностью вскармливания, а также состоянием питания и массой тела матери [74–76]. Лактация создает большую энергетическую нагрузку на организм матери. Если питание адекватное, а базальное значение массы тела и состояние питания нормальны, то интенсивная лактация с меньшей вероятностью длительно подавляет секрецию ГнРГ. Если питание не покрывает энергетические затраты, связанные с лактацией и суточными потребностями в энергии, то олиго- или ановуляция сохраняются более продолжительное время [77, 78].

При исключительно грудном вскармливании приблизительно у 40% кормящих женщин аменорею наблюдают в течение 6 месяцев после родов (*рис. 10.2*) [79]. В наблюдении, проведенном в Объединенных Арабских Эмиратах, медианное значение продолжительности аменореи у кормящих женщин оказалось равным 7 месяцам [80]. У кормящих женщин с персистирующей аменореей, как правило, наблюдают более высокую концентрацию пролактина в крови, чем у женщин, у которых овуляция восстанавливается на фоне грудного вскармливания [81]. Среди родивших женщин, отказавшихся от грудного вскармливания, восстановление овуляции (которое диагностировали по уровню прегнандиола в моче) происходит через 45–94 дня после родов [82]. У некоторых женщин, которые кормят детей исключительно грудью не реже 6 раз в сутки и суммарно более 80 минут за 24 ч, базальный уровень пролактина остается повышенным в течение около 52 недель после родов, а аменорея может сохраняться до 1 года [83].

В течение первых 6 месяцев после родов, если женщина кормит исключительно грудью, не использует добавки к детскому питанию, сокращает интервалы между кормлениями в течение всех суток, риск наступления беременности не превышает 3% [84]; именно в это время можно планировать дальнейшее деторождение [85].

Влияние стероидной контрацепции на лактацию и грудное вскармливание

Имеющиеся к настоящему времени данные указывают на то, что комбинированные эстроген-прогестиновые контрацептивы уменьшают объем секреции и изменяют состав грудного молока, прогестиновые контрацептивы не влияют на объем молока и оказывают минимальное воздействие на его состав. Длительные наблюдения показывают, что ни эстроген-прогестиновые, ни чисто прогестиновые контрацептивы не оказывают вредного воздействия на рост и неврологическое развитие детей матерей, принимающих эти препараты. Все вместе эти данные указывают на отсутствие значимого эффекта от приема стероидных контрацептивов в отношении детей при продолжении грудного вскармливания. Центр по контролю заболеваемости пришел к выводу, что по истечении одного месяца после родов нет никаких противопоказаний

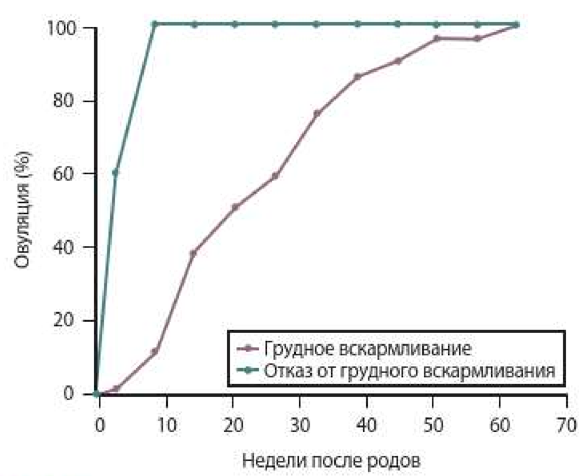


РИС. 10.2. Зависимость сроков наступления овуляции (в %) после родов у кормящих женщин в сравнении с женщинами, отказавшимися от грудного вскармливания (Из: Campbell OMR, Gray BH: Characteristics and determinants of postpartum ovarian function in women in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 169:55, 1993)

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

к приему эстроген-прогестиновых, чисто прогестиновых контрацептивов, к инъекции прогестинов или их имплантации под кожу [86]. Помимо этого, центр также пришел к заключению о том, что через месяц после родов преимущества приема комбинированных эстроген-прогестиновых контрацептивов перевешивают теоретические или реальные побочные эффекты воздействия на количество и качество молока. Прием комбинированных эстроген-прогестиновых контрацептивов в первый месяц после родов не рекомендуют из-за повышенного риска тромбоэмболических осложнений.

Некоторые, но не все исследования показывают, что прием эстроген-прогестиновых контрацептивов уменьшает объем секреции молока в большей степени, чем прием чисто прогестиновых препаратов. Например, в одном исследовании с участием более 170 кормящих женщин ежесуточный прием сочетания 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела уменьшал суточный объем секреции молока в среднем на 31%. Наоборот, прием 75 мкг норгестрела в сутки повышал секрецию молока в среднем на 10%. Точно так же создание депо медроксипрогестерона ацетата повышало продукцию молока на те же 10% [87]. Сочетание эстрогенов и прогестинов в контрацептивных препаратах снижает в грудном молоке содержание азота, лактальбумина, лактоферрина и лактозы. Эти изменения состава грудного молока весьма умеренны и не выходят за рамки колебаний его состава у кормящих женщин, не принимающих контрацептивные стероиды [88]. Недавнее кратковременное рандомизированное исследование, в ходе которого сравнивали эффекты воздействия чисто прогестиновых минитаблеток (0,35 мг норэтиндрона ежедневно) с воздействием циклического приема эстроген-прогестинового контрацептива (35 мкг этинилэстрадиола + 1 мг норэтиндрона по схеме 21/7) на грудное вскармливание, не показало значимой разницы между восприятием матерями адекватности вскармливания при обоих режимах контрацепции [89]. В этом исследовании, так же как и в других [90], не наблюдали разницы в росте и развитии детей на обоих этапах исследования.

Изменение состава и объема молока, связанное с пероральным приемом комбинированных эстроген-прогестиновых контрацептивов, не оказывает значимого влияния на развитие новорожденных. В одном исследовании было показано, что вес и неврологическое развитие новорожденных, чьи кормящие матери принимали эстроген-прогестиновые контрацептивы, не отличались от показателей новорожденных, чьи матери не принимали противозачаточных таблеток [91, 92]. Сравнительное изучение влияния на лактацию приема чисто прогестиновых контрацептивов и установления медной внутриматочной спирали показало, что в обоих случаях показатели роста и развития новорожденных не различаются [93]. Содержащие и не содержащие лекарства внутриматочные спирали не оказывают воздействия на рост и развитие вскармливаемых грудью детей [94]. Сочетание грудного вскармливания с приемом чисто прогестероновых контрацептивов сопровождается увеличением длительности аменореи в сравнении с ее длительностью у женщин, пользующихся для контрацепции ВМС [95].

Подавление лактации

Секреция пролактина играет чрезвычайно важную роль в поддержании лактации. Подавление секреции пролактина агонистами допамина, такими как бромокриптин, подавляет и лактацию [96, 97]. Есть, однако, указания на то, что в отдельных случаях наблюдают тяжелую артериальную гипертонию, ишемические нарушения мозгового кровообращения, инфаркты миокарда и мозговую ангиопатию у женщин, принимающих бромокриптин в послеродовом периоде [98–100]. Вследствие этого не рекомендуется назначать бромокриптин для подавления лактации. У большинства женщин подавления лактации можно добиться минимизацией механического воздействия на молочные железы и соски, обкладыванием молочных желез пакетами со льдом и назначением антагонистов простагландина. Стаз молока снижает продукцию STAT5, главного активатора лактогенеза [101, 102].

Индукция лактации

Индукцией лактации называют искусственное вызывание лактации и проведение грудного вскармливания в отсутствие недавней беременности. В некоторых случаях, например, приемные матери желают вскармливать детей грудью [103]. В странах, где ограничен доступ к искусственным молочным смесям, индукция лактации может быть важна как замена на случай, если биологическая мать не способна к грудному вскармливанию [104]. Ключевым гормоном, участвующим в стимуляции лактации, является пролактин. Для осуществления индукции лактации надо использовать средства, повышающие уровень секреции пролактина. Например, прием метоклопрамида по 10 мг 3 раза в день приводит к повышению секреции пролактина [105]. Если прием метоклопрамида сочетать со стимуляцией сосков с помощью электрической помпы с интервалами в несколько часов, то можно индуцировать лактацию у большинства женщин. Во многих случаях полученная таким способом продукция молока оказывается недостаточной для исключительно грудного вскармливания ребенка. Для индукции лактации можно также назначить сульпирид (50 мг/сут) и хлорпромазин, но прием этих лекарств может сопровождаться сонливостью и экстрапирамидной симптоматикой [106, 107].

Есть сообщения об эффективности назначения рекомбинантного пролактина для лечения недостаточной продукции молока у матерей с подтвержденным дефицитом пролактина и у матерей, которые не могут сцедить достаточно молока для кормления недоношенных детей. У женщин обеих групп уровень пролактина и объем продуцируемого молока отчетливо повышались на фоне подкожного введения пролактина в дозе 60 мкг/кг с интервалом 12 ч [108]. На фоне такого лечения увеличивалось содержание в грудном молоке лактозы и кальция [109].

World peace!

Грудное вскармливание и эндометриоз

Грудное вскармливание может снизить риск заболевания эндометриозом, сахарным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, раком молочной железы и раком яичников.

У женщин, которые кормят детей исключительно грудным молоком и у которых на этом фоне имеет место аменорея, концентрация эстрадиола в циркулирующей крови составляет 20–40 пг/мл, а концентрация прогестерона — меньше 3 нг/мл. У нормально менструирующих женщин концентрация эстрадиола в преовуляторной фазе равна 250–300 пг/мл, а пик концентрации прогестерона достигает 10 нг/мл. Развитие эндометриоза стимулируется высокими концентрациями эстрадиола, и длительное грудное вскармливание, снижая уровень эстрадиола, может снижать риск заболевания эндометриозом. В одном исследовании, в котором изучали связь между лактацией и лапароскопически подтвержденным эндометриозом, было показано, что при общей продолжительности лактации в течение репродуктивной жизни свыше 23 месяцев риск развития эндометриоза снижается на 80% [110]. Защитный эффект лактации продолжается не более 5 лет после последних родов.

Влияние грудного вскармливания на риск заболевания раком молочной железы и раком яичников

Риск заболевания раком молочной железы повышается с возрастом, у нерожавших женщин, у женщин с ранним наступлением менархе, у женщин с поздним наступлением менопаузы, у старых первородящих и у женщин, злоупотребляющих алкоголем. Лактация снижает риск заболевания раком молочной железы в течение всей жизни (*рис. 10.3*) [111, 112]. Чем дольше период грудного вскармливания, тем ниже риск заболевания. Число рожденных детей изменяет соотношение продолжительности лактации и сниженного риска рака молочной железы. На каждые 12 месяцев лактации снижение риска заболевания раком молочной железы составляет 4%, а каждый рожденный живым ребенок снижает этот риск еще на 7% [111]. Грудное вскармливание, как представляется, снижает риск эстроген-негативного рака молочной железы, но не эстроген-позитивного [113]. Напротив, увеличение числа родов снижает частоту заболевания раком молочной железы при рецепторно-негативном варианте заболевания [113]. Это позволяет предположить, что лактация и материнство предупреждают рак молочной железы за счет различных механизмов.

Грудное вскармливание снижает риск рака яичников пропорционально длительности вскармливания [114]. Снижение риска характерно как для солидного, так и для инвазивного рака яичника. В одном метаанализе было показано, что на каждые 5 месяцев грудного вскармливания риск заболевания раком яичника снижается на 9% [115]. Риск заболевания снижается также на фоне приема эстроген-прогестиновых контрацептивных средств и у рожавших женщин. Это снижение связывают с подавлением секреции гонадотропных гормонов и овуляции. Пусковыми механизмами развития рака яичника считают высокую концентрацию гонадотропинов в крови и «непрерывную овуляцию». Увеличение периода грудного вскармливания может снижать риск заболевания раком яичника за счет подавления секреции гонадотропинов и задержки возобновления овуляций.

Грудное вскармливание и риск заболевания сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Грудное вскармливание, как представляется, снижает риск заболевания сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми болезнями. В Исследовании здоровья медицинских сестер было показано, что грудное вскармливание в течение одного года снижает риск заболевания сахарным диабетом на 15% [116]. В другом исследовании многочисленной когорты испытуемых было показано, что матери, придерживающиеся смешанного вскармливания, характеризовались повышенным риском заболевания сахарным диабетом в сравнении с матерями, которые вскармливали своих детей исключительно грудью (отношение рисков: 1,52 95% ДИ: 1,11–2,10) [117]. В проспективном исследовании 522 женщин, страдавших сахарным диабетом беременных, было показано, что в группе женщин, кормивших грудью, был ниже уровень глюкозы крови

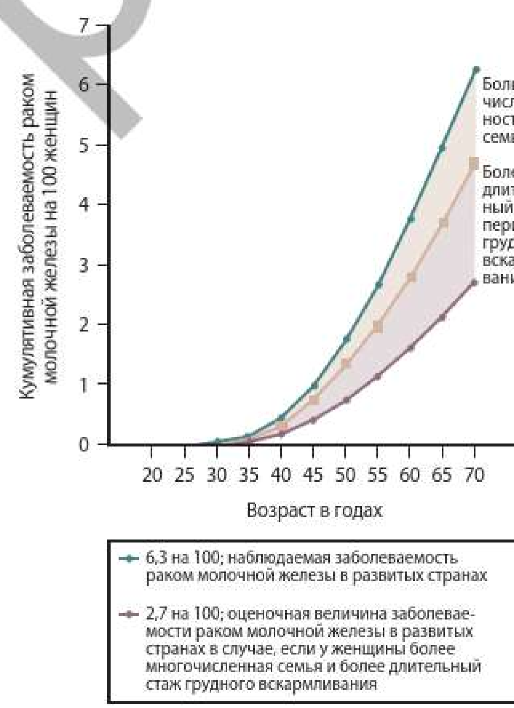


РИС. 10.3. Оценка накопленной заболеваемости раком молочной железы в развитых странах, если женщины имеют большое число детей и кормят грудью так, как это характерно для развивающихся стран. Оценка заболеваемости раком молочной железы в развитых странах в случаях, когда у женщины в среднем 6,5 детей, а не 2,5, а каждого ребенка она кормила грудью в среднем 24 месяца, а не 8,7 месяцев (за всю репродуктивную жизнь) (Из: Collaborative Group on Hormonal Risk Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding. *Lancet* 360:187–195, 2002)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

натощак, ниже уровень концентрации инсулина натощак, а также через 2 ч после нагрузки глюкозой, чем в группе женщин, не кормивших грудью [118]. В проспективном исследовании 1035 женщин с сахарным диабетом беременных было показано, что через 2 года после родов сахарный диабет 2-го типа развился у 113 женщин (11,8%). В этой когорте грудное вскармливание в течение 10 месяцев и больше снижало риск развития заболевания приблизительно на 50%, а поправка на массу тела не меняла этот показатель. Правда, сама по себе масса тела может не отражать состав тканей тела, уровень метаболизма и распределение жира. Висцеральная жировая ткань очень активна и вырабатывает адипокины, которые повышают вероятность заболевания сахарным диабетом. В многочисленных исследованиях было показано, что грудное вскармливание уменьшает окружность в талии [120] и уменьшает количество висцерального жира, что подтверждается при компьютерной томографии брюшной полости [121, 122]. Возможно, грудное вскармливание снижает риск заболевания диабетом за счет подавления активности адипоцитов. Альтернативная гипотеза заключается в том, что грудное вскармливание стимулирует секрецию пролактина, который в свою очередь снижает риск заболевания сахарным диабетом 2-го типа. Было показано, что пролактин усиливает активность β-клеток островков поджелудочной железы [123, 124], а экспериментальная делеция генов, кодирующих пролактиновые рецепторы у мышей, приводит к снижению массы β-клеток на 30% [125].

Грудное вскармливание снижает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. В общенациональном исследовании женщин было показано, что у женщин, кормивших грудью всех своих детей в течение по меньшей мере 3 месяцев, кальцинирование сонных артерий, коронарных артерий и аорты было выражено слабее, чем у женщин, отказавшихся от грудного вскармливания [126]. В исследовании «Women and Infants Healthy Hearts» было показано, что у женщин, кормивших грудью всех своих детей в течение не менее 3 месяцев после родов, сужение сонных артерий, подтвержденное на УЗИ высокого разрешения, встречалось реже, чем у женщин, никогда не кормивших грудью [127]. В исследовании «Nurses Health Study» было показано, что у женщин с накопленной продолжительностью грудного вскармливания 2 и более лет, риск заболевания инфарктом миокарда на 37% ниже, чем у женщин, никогда не кормивших грудью [128]. Механизм, благодаря которому грудное вскармливание снижает выраженность атеросклероза и атеросклеротических поражений коронарных артерий, неизвестен, но в опытах на животных было показано, что лактация снижает концентрацию циркулирующих триглицеридов и повышает концентрацию в крови холестерина липопротеинов высокой плотности [129, 130]. У людей и животных вскармливание младенцев и детенышей материнским молоком снижает артериальное давление и частоту сердечных сокращений [131, 132]. Возможно, риск заболевания сердечно-сосудистой патологией снижается при грудном вскармливании за счет того, что уменьшается заболеваемость сахарным диабетом, висцеральным ожирением, гиперлипидемией и артериальной гипертонией — и это, вероятно, неполный список.

Галакторея

Галактореей называют истечение молока в периоды, не связанные с вскармливанием ребенка. В отличие от секреции других типов отделяемого из молочных желез в связи с разными заболеваниями, при галакторее в секрете содержится молоко. Это можно показать высушиванием секрета на предметном стекле и окраской на присутствие жира. Галакторея обычно обусловлена гиперпролактинемией или повышенной чувствительностью молочных желез к пролактину при его нормальной концентрации в крови. Если галакторея сочетается с нормальным протеканием менструального цикла и нормальными овуляциями, то наиболее вероятной причиной галактореи является повышенная чувствительность молочных желез к пролактину. Если же галакторея сочетается с аменореей, то это, скорее всего, связано с повышенной концентрацией пролактина в крови. Приблизительно у 75% женщин с галактореей-аменореей выявляют гиперпролактинемию. Причины гиперпролактинемии детально рассмотрены в главе 3. Коротко говоря, наиболее частой причиной гиперпролактинемии является секретирующая пролактин опухоль гипофиза, прием антагонистов допамина (например, метоклопрамида, фенотиазинов и рисперидона), прием других нейроактивных лекарственных средств (например, ингибиторов обратного захвата серотонина), беременность, заболевания почек и первичный гипотиреоз [133].

Галакторею любого генеза можно подавить назначением таких агонистов допамина, как бромокриптин или каберголин. У женщин с галактореей при нормальных менструациях и нормальной концентрации пролактина в крови для устранения галактореи часто достаточно назначения малых доз бромокриптина (1,25–2,5 мг) или каберголина (0,25 мг 1 или 2 раза в неделю).

Помимо синтетических агонистов допамина, при функциональной гиперпролактинемии могут применяться фитопрепараты на основе витекса священного (прутняка обыкновенного). За счет комплексного допаминоподобного действия они устраняют галакторею и восстанавливают менструальный цикл [Овсянникова ТВ, Куликов ИА: Эффективность фитотерапии доброкачественных заболеваний молочных желез в гинекологической клинике. *Consilium Medicum* 6:62–65, 2017]. Так, по данным ряда авторов, применение растительного лекарственного препарата Мастодинон (1 таблетка 2 раза в сутки) на протяжении 3 месяцев способствует устранению галактореи в 83,3% случаев [Яворская СД, Сычева МА, Кореновский ЮВ: Влияние лекарственного фитопрепарата на уровень гонадотропных гормонов и метаболитов эстрогенов у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез в сочетании с масталгией. *АиГ* 1:102–108, 2019].

При выделениях из одного соска, особенно с примесью крови, больную надо направить на консультацию к маммологу.

World peace!

Доброкачественные поражения молочной железы

Циклическая мастодиния

Многие женщины жалуются на циклически возникающие боли в молочной железе в поздней лютеиновой фазе, проходящие через несколько дней после начала менструации. Циклическая мастодиния характеризуется большой выраженностью и продолжительностью болевого синдрома и ухудшает качество жизни больной. Гормональные причины мастодинии неизвестны, но, вероятно, в патогенезе участвуют эстрогены и прогестерон. Некоторым женщинам помогает исключение из пищевого рациона таких веществ, как кофеин. Эффективно также назначение таких лекарств, как даназол (слабый андроген) или тамоксифен (антагонист эстрогенов). Назначение даназола в дозе от 100 до 400 мг/сут эффективно устраняет мастодинию у 80% пациенток [134, 135]. Даназол является тератогенным соединением, а дозы, меньшие 400 мг, не гарантируют подавление овуляции. Женщины, принимающие даназол, должны пользоваться барьерными методами контрацепции. Есть сообщения, согласно которым назначение тамоксифена в дозе 10 мг/ сут эффективно устраняет цикличную мастодинию у 90% больных [136]. Умеренной эффективностью обладает также бромокриптин в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки внутрь [137, 138].

В России для лечения циклической мастодинии используют другие препараты (см. Клинические рекомендации 2020 г.).

При циклической мастодинии, вызванной умеренным повышением пролактина, хороший эффект оказывают растительные препараты на основе экстракта плодов витекса священного [Ooi SL, Watts S, McClean R, Pak SC: Vitex Agnus-Castus for the Treatment of Cyclic Mastalgia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health* (*Larchmt*) 29(2):262–278, 2020. doi: 10.1089/jwh.2019.7770]. Обладая допаминоподобным действием, фитопрепарат Мастодинон устраняет болезненность в молочных железах у 71,4% пациенток, а также способствует восстанавлению психоэмоционального фона у женщин с циклической масталгией [Halaska M, Beles P, Gorkow C, et al: Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: results of a placebo-controlled double-blind study. *Breast* 8(4):175–81, 1999; Кулагина НВ: Фитотерапия циклической масталгии у пациенток с диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез и предменструальным синдромом. *Медицинский совет* 6:136–140, 2019. doi: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-136-140]. Курс лечения составляет не менее 3 месяцев по 1 таблетке либо 30 капель два раза в сутки [Инструкция по медицинскому применению препарата Мастодинон® таблетки от 28.07.2021 г.; Инструкция по медицинскому применению препарата Мастодинон® капли для приема внутрь от 23.08.2021 г.].

Фиброаденома молочной железы

Фиброаденома является самой распространенной доброкачественной опухолью молочной железы. Гистологически эта опухоль характеризуется пролиферацией как эпителиальных, так и мезенхимных клеток. Стромальные клетки пролиферируют вокруг трубчатых желез или сдавленных протоков. При осмотре у пациенток выявляют плотное, обычно безболезненное и подвижное образование в ткани молочной железы. В 20% случаев можно выявить две и больше опухоли в одной молочной железе или в обеих железах. Для верификации диагноза показана биопсия. Рост аденом ускоряется под влиянием эстрогенов и, как правило, прекращается в постменопаузе. Риск развития фиброаденомы, по имеющимся данным, снижается на фоне приема эстроген-прогестиновых противозачаточных средств [139].

Молекулярные механизмы, реализующие развитие фиброаденомы, неизвестны. В некоторых случаях в ткани фиброаденомы выявляют соматические мутации генов, кодирующих белки пролактиновых рецепторов (II46L); эти мутации приводят к конститутивной активации рецепторов [140]. В исследовании с участием 74 женщин с более чем тремя фиброаденомами в одной молочной железе были выявлены четыре пациентки, у которых обнаружили замещение аденина на цитозин в 6-м экзоне гена пролактинового рецептора, которое приводило к замене изолейцина на лейцин в положении 146. Эта мутация обнаруживалась только в тканях фиброаденом, но не в здоровой ткани молочной железы. В трех клеточных моделях *in vitro* было обнаружено, что эти измененные пролактиновые рецепторы обладают конститутивной активностью [141, 142].

Основная библиография

Arendt LM, Kuperwasser C: Form and function: how estrogen and progesterone regulate the mammary epithelial hierarchy. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 20: 9, 2015.

Bahamondes L, Bahamondes MV, Modesto W, et al: Effect of hormonal contraceptives during breast feeding on infant's milk ingestion and growth. *Fertil Steril* 100: 445, 2013.

Bernard N, Jantzem H, Becker M, et al: Severe adverse effects of bromocriptine in lactation inhibition: a pharmacovigilance survey. *BJOG* 122: 1244, 2015.

Espey E, Ogburn T, Leeman L, et al: Effect of progestin compared with combined oral contraceptive pills on lactation. *Obstet Gynecol* 119: 5, 2012.

Gunderson EP, Hurston SR, Ning X, et al: Lactation and progression to type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus. *Ann Int Med* 163: 889, 2015.

Higo S, Aikawa S, Iijima N, et al: Rapid modulation of hypothalamic Kiss1 levels by the suckling stimulus in the lactating rat. *J Endocrinol* 227: 105, 2015.

Islami F, Liu Y, Jemal A, et al: Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status—a systematic review and metaanlysis. *Ann Oncol* 26: 2398, 2015.

Simoes BM, Alferez DG, Howell SJ, et al: The role of steroid hormones in breast cancer stem cells. *Endocr Relat Cancer* 22: T177, 2015.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

Work in peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ГЛАВА 11

Эндокринология беременности и нейроэндокринное развитие плода и плаценты

Сэм Месиано

Введение

Рождение здорового ребенка зависит от упорядоченной последовательности биологических событий во время беременности. Важнейшими из этих событий являются:

- успешная имплантация развивающегося эмбриона;
- адаптация физиологических параметров материнского организма к принятию аллотрансплантата, которым, по существу, является плод, и удовлетворение его питательных, метаболических и физических потребностей;
- адекватный рост и функциональное развитие ключевых органов и систем контроля гомеостаза плода в ходе его подготовки к жизни вне матки;
- нормальный срок родов, при котором плод является достаточно зрелым для того, чтобы жить вне матки.

В этой главе мы обсудим гормональные взаимодействия между плодом, плацентой и матерью, управляющие этими процессами.

В начале главы представлен краткий обзор гормональных событий, контролирующих рост и функции эндометрия в ходе менструального цикла с тем, чтобы эндометрий стал восприимчивым к имплантации бластоцисты и наступлению беременности. Обсуждаются также процессы имплантации и развития плаценты, а также механизмы, посредством которых плод избегает атаки со стороны иммунной системы матери.

После наступления беременности начинается и поддерживается эндокринное взаимодействие плода, плаценты и матери. Эндокринная среда, в которой протекает беременность у человека, почти целиком определяется плацентарными гормонами, главной функцией которых является такая модификация физиологических функций материнского организма, чтобы он в полной мере соответствовал питательным, метаболическим и физическим потребностям растущего плода. Физиологическая роль основных плацентарных гормонов обсуждается именно в этом контексте.

Нейроэндокринная система плода должна достичь функциональной компетентности к моменту родов, чтобы новорожденный мог самостоятельно поддерживать гомеостаз своего организма после рождения. Эти системы также очень важны для будущего здоровья плода. Гипотеза о запрограммированном развитии плода гласит, что адаптация ключевых нейроэндокринных систем плода к внутриматочной среде влияет на их функции в постнатальном периоде, и в некоторых случаях эта адаптация является причиной таких заболеваний, как метаболический синдром и ожирение. По этой причине развитие нейроэндокринной системы плода и влияние фетально-материнской среды рассматриваются по отдельности.

Наконец, в этой главе рассматриваются эндокринные взаимодействия между плодом, плацентой и матерью, которые приводят к индукции родов. Определение адекватного времени родов, когда плод достаточно созрел для того, чтобы выжить в качестве новорожденного, является главным детерминантом постнатального выживания у всех живородящих видов. В главе описано современное понимание гормональных взаимодействий, контролирующих этот процесс и определение срока рождения.

Наступление беременности

- Наступление беременности требует обмена сложными эндокринными и паракринными сигналами между эмбрионом и матерью; этот обмен позволяет поддерживать матку в состоянии готовности к имплантации, защищать эмбрион от реакции материнской иммунной системы и ремоделировать эндометрий с целью облегчения имплантации и плацентации.

World peace!

Первый этап в наступлении беременности заключается в имплантации бластоцисты в эндометрий. Цель эмбриона состоит в том, чтобы создать канал, по которому он сможет получать от матери питательные вещества. Процесс аппозиции, адгезии и инвазии эмбриона в эндометрий требует сложных двунаправленных гормональных взаимодействий между бластоцистой и эндометрием, синхронизации жизнеспособности эмбриона и восприимчивости эндометрия, которая позволяет осуществить успешную имплантацию и наступление беременности. Так как эмбрион наполовину является чужеродным для матери организмом, его инвазия в эндометрий является серьезным вторжением в материнскую иммунную систему. Гормональный диалог между эмбрионом и матерью в месте имплантации является важным событием для предотвращения атаки эмбриона иммунной системой матери.

Восприимчивость эндометрия

В ходе менструального цикла яичниковые стероидные гормоны (эстрадиол и прогестерон) индуцируют структурные и функциональные изменения эндометрия, чрезвычайно важные для имплантации и наступления беременности (см. главу 9). В лютеиновой фазе, под влиянием преимущественно прогестерона, пролиферативный слой эндометрия становится секреторным. Он утолщается (до 5–6 мм), становится губчатым и обильно васкуляризованным. Секреция железистого эпителия обеспечивает благоприятную для эмбриона внутриматочную среду, а эпителиальные клетки секретируют большое количество разнообразных хемокинов, ростовых факторов и молекул клеточной адгезии (САМ), которые привлекают бластоцисту к специфическим докирующим сайтам имплантации. Усиление васкуляризации и формирование спиральных артериол внутри стромы эндометрия обеспечивают оптимальный субстрат для инвазии и плацентации.

Восприимчивость эндометрия к адгезии и имплантации бластоцисты обладает временными и пространственными характеристиками [1–4]. У людей имплантация между 21-м и 24-м днями менструального цикла сочетается с высокой вероятностью (около 85%) успешной беременности, в то время как имплантация после 25-го дня отличается меньшей вероятностью такого рода (около 11%) [5]. Рецептивная фаза развития эндометрия называется *окном имплантации*, которое открывается через 5–6 дней после овуляции и закрывается через 3–4 дня после этого. В пределах окна имплантации в эпителии эндометрия образуются куполообразные структуры, называемые пиноподиями, образование которых привязано к местам имплантации [6]. Окончания пиноподий экспрессируют хемокины и молекулы клеточной адгезии, которые привлекают эмбрион и являются, таким образом, предпочтительными местами прикрепления эмбриона. Интересно, что в пространствах между пиноподиями эпителий продуцирует отталкивающие молекулы, молекулы-репелленты, MUC-1, которые препятствуют адгезии эмбриона [7]. Анализ человеческого эндометриального транскриптома во время открытого окна имплантации показывает, что в это время происходит увеличение и уменьшение активности большего числа генов, чем в поздней пролиферативной фазе [8, 9], что демонстрирует удивительную сложность молекулярных взаимодействий, определяющих дифференцировку эндометрия.

Имплантация

После оплодотворения эмбрион начинает выполнять программу внутреннего развития. Последовательность клеточных делений и дифференцировка не зависят от гормональной среды маточных труб или матки, ибо оплодотворение и раннее эмбриональное развитие успешно происходят *in vitro*. К 3–4-му дню после оплодотворения эмбрион уже содержит плотное скопление клеток, заключенное в прозрачную капсулу, остаток блестящей оболочки. Приблизительно на 5-й день после оплодотворения внутри эмбриона формируется наполненная жидкостью полость — бластоцель. На этой стадии эмбрион получает название *бластоциста*. Клетки наружного слоя бластоцисты, прилегающие к блестящей оболочке, получают название *трофэктодермы*. Эти клетки дают начало плаценте и хориону. Плод, амнион, мезенхимные и сосудистые компоненты плаценты образуются из внутренней клеточной массы, группы клеток, расположенных под трофэктодермой на одном из полюсов бластоцеля.

Несмотря на то что у разных плацентарных млекопитающих детали процесса имплантации могут различаться, конечный результат у всех видов один и тот же: бластоциста фиксируется к стенке матки и формирует физический и функциональный контакт с маткой.

У людей бластоциста проникает в матку приблизительно на 5-й день после оплодотворения и в течение 2–3 дней свободно плавает в полости матки. К этому времени бластоциста освобождается от остатков блестящей оболочки и находится в оптимальном для имплантации состоянии. Посредством паракринных механизмов развивающаяся бластоциста взаимодействует с эпителием эндометрия, продуцируя многочисленные цитокины, хемокины и молекулы клеточной адгезии, которые облегчают прикрепление бластоцисты.

Почти сразу после оплодотворения мать получает гормональный сигнал о происшедшем зачатии. В ходе своего перемещения по маточной трубе клетки яйценосного бугорка, окружающие эмбрион, продуцируют прогестерон и эстрогены. Эти стероиды, действуя местно, стимулируют сокращения маточных труб, способствующие транспортировке оплодотворенной яйцеклетки в матку [10]. Исследование секретируемых белков (секретома), продуцируемых эмбрионом перед имплантацией, показывает, что профиль секретируемых белков изменяется каждые 24 ч, а также в зависимости от стадий развития эмбриона [11–13]. Таким образом, специфически организованная последовательность секреторной активности эмбриона играет ключевую роль в паракринном взаимодействии между эмбрионом и эпителиальными клетками эндометрия. Задержка нормального развития эмбриона или замедление его продвижения по маточной трубе нарушают

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

синхронность между развитием бластоцисты и восприимчивостью эндометрия, а следовательно, повышает вероятность репродуктивной неудачи. Таким образом, имеет место синхронность развития «семени» и подготовки «почвы». Учитывая такое тонкое и хрупкое равновесие, не приходится удивляться тому, что наибольшая частота потери эмбриона происходит именно в период, предшествующий имплантации.

К моменту имплантации эмбрион поляризован. После освобождения от блестящей оболочки клетки трофобласта, заполняющие полюс эмбриона, первыми контактируют с эпителием матки (*рис. 11.1*). Эти клетки докируются на специфических сайтах выстилающего матку эпителия, вероятнее всего, на пиноподиях [6, 14–16]. Клетки трофобласта пролиферируют и секретируют протеазы, которые расщепляют внеклеточный матрикс между клетками эндометрия, прокладывая для бластоцисты путь в строму. На этой стадии клетки трофобласта получают наименование цитотрофобластов, которые затем дифференцируются в клетки двух типов — ворсинчатые и вневорсинчатые. Вневорсинчатые цитотрофобласты обладают высокой инвазивностью и образуют колонки, прободающие базальную мембрану под децидуальными клетками, и проникают в миометрий. В конце концов весь эмбрион внедряется в строму матки и фиксируется на месте ворсинами цитотрофобласта. В это время некоторые ворсинчатые цитотрофобласты сливаются, образуя многоядерные клетки, называемые синцитиотрофобластом, который становится наружным слоем, состоящим из ворсинок, свободно флотирующих в материнской крови.

Так же как адгезия, имплантация требует участия сложного паракринного взаимодействия между эмбрионом и децидуальным слоем эндометрия. Многие молекулы (продуцируемые эндометриальными клетками или бластоцистой), как было показано, участвуют в процессе имплантации [3, 17–21]. К таким молекулам относятся: фактор, подавляющий лейкемию; интерлейкин-11; гепарин-связывающий аналог эпидермального фактора роста; простациклин простагландин E_2; рецептор пероксисомного пролифератора-активатора; HOXA10 и HOXA11; металлопротеиназа-2 и -9; основный и кислотный факторы роста фибробластов; костный морфогенетический белок и антагонист BMP Noggin; WNT и IHH молекулы.

Децидуализация эндометрия

В поздней лютеиновой фазе строма эндометрия претерпевает серию морфологических и функциональных изменений, которые в совокупности называют децидуализацией [4, 22, 23]. Процесс децидуализации зависит от прогестерона и протекает независимо от зачатия и имплантации. Децидуализация начинается вокруг кровеносных сосудов в средней секреторной фазе и постепенно захватывает всю строму эндометрия в конце секреторной фазы. Полностью децидуализированная строма эндометрия состоит из крупных полигональных клеток, содержащих много гликогена и липидов и секретирующих плотную клеточную капсулу, состоящую из коллагена, ламинина, фибронектина

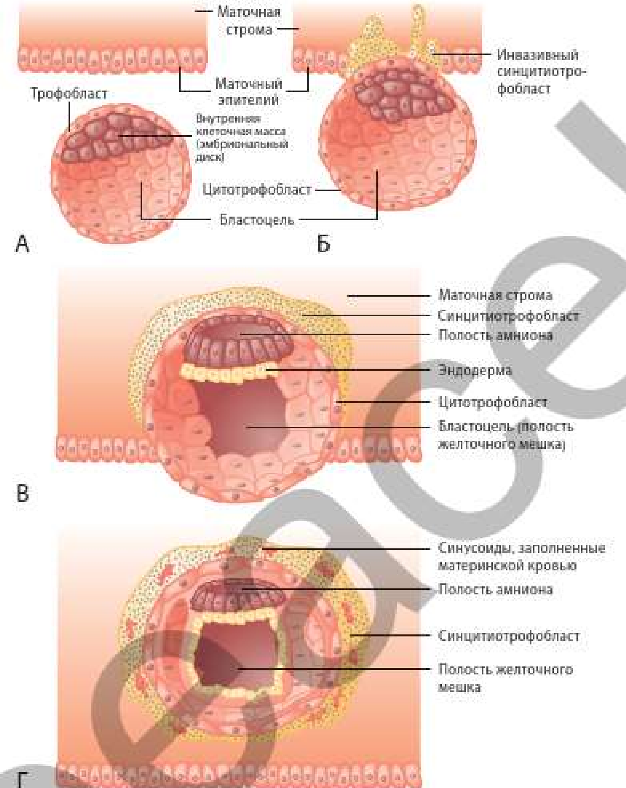


РИС. 11.1. Имплантация человеческого эмбриона: А. Плавающая бластоциста; **Б.** Прикрепление к маточному эпителию и начальная инвазия клеток синцитиотрофобласта; **В.** Бластоциста проникает вглубь маточной стромы и образует амниотическую полость; **Г.** Полностью имплантированный эмбрион прорастает в сосудистое ложе матери, маточный эпителий, разрастаясь, покрывает место имплантации, а маточная строма претерпевает децидуализацию (Из: Jones RE: Human reproductive biology, San Diego, 1997, Academic Press, p. 189)

и гепарансульфатного протеогликана. В строме накапливаются также происходящие из костного мозга иммунные клетки, преимущественно крупные зернистые лимфоциты; формируются обширные межклеточные контакты между лимфоцитами и стромальными клетками, особенно вблизи от кровеносных сосудов.

Децидуализированный эндометрий не благоприятствует имплантации, поэтому в распоряжении бластоцисты имеется ограниченное окно возможности осуществить успешную имплантацию до того, как образуется децидуальный барьер. Прикрепление бластоцисты к маточному эпителию ускоряет процесс децидуализации, еще больше ограничивая окно возможности для имплантации. В отсутствие оплодотворения для удаления невосприимчивого децидуализированного эндометрия происходит менструация. Эндометрий обновляется и становится восприимчивым в следующем цикле. Термин *децидуальный* является очень удачным, потому что децидуальная ткань отслаивается и удаляется при менструации, выкидыше и родах.

Полагают, что децидуальная оболочка формирует непроницаемый барьер между матерью и оплодотворенной яйцеклеткой, отражая попытку матери ограничить инвазию бластоцисты. Большое количество иммунных клеток (крупных зернистых лимфоцитов) тоже ограничивает переход антигенов плода в материнский

World peace!

компартмент [24, 25]. Интересно, что децидуализация эндометрия происходит только у видов, у которых имеет место интерстициальная имплантация, в ходе которой бластоциста полностью внедряется в строму эндометрия, что подтверждает гипотезу о том, что децидуальная оболочка ограничивает инвазивность бластоцисты в процессе имплантации.

После наступления беременности децидуальная оболочка может разделиться на три типа, в зависимости от анатомического расположения:

1) базальная децидуальная оболочка (*decidua basalis*), которая располагается под местом имплантации бластоцисты и формирует материнскую часть плаценты;
2) капсулярная децидуальная оболочка (*decidua capsularis*), располагающаяся над плодным яйцом (эта часть исчезает на поздних сроках беременности);
3) истинная децидуальная оболочка (*decidua vera*), которая выстилает оставшуюся свободной поверхность полости матки и сливается с хорионом.

Децидуальная оболочка беременности вместе с плодными оболочками считается эндокринным органом. Гормоны, продуцируемые децидуальной оболочкой, могут воздействовать на прилежащие ткани (хорион и миометрий) или воздействовать на плод через амниотическую жидкость. Децидуальная оболочка продуцирует пролактин, релаксин и простагландины, которые участвуют в родах (этот вопрос обсуждается ниже в этой главе). В этом отношении расположение децидуальной оболочки в непосредственном соседстве с миометрием можно считать идеальным.

Плацентация

На ранней стадии процесса имплантации некоторые клетки цитотрофобласта образуют агрегаты и формируют мигрирующие колонки, которые проникают во внутреннюю треть миометрия. Прорастающий цитотрофобласт растет в направлении материнских кровеносных сосудов через интерстиций и вдоль кровеносных сосудов, полностью окружает и блокирует спиральные артериолы. После этого цитотрофобласт смещает материнские эндотелиальные клетки и мышечно-эластическую ткань и, по сути, создает систему артериол с низким сопротивлением кровотоку. Кровь, вытекающая из этих сосудов, заполняет пространства, называемые лакунами, расположенными между прорастающими колонками клеток цитотрофобласта, а затем оттекает через венозные соединительные ветви. В конечном итоге синцитиотрофобласт образует контакты с материнской кровью и формирует ворсины хориона, которые омываются в лакунах материнской кровью.

Согласно гидродинамическому закону Хагена–Пуазейля, объемная скорость тока жидкости по длинному цилиндру прямо пропорционален четвертой степени радиуса цилиндра. Средний радиус артериол в стенке беременной человеческой матки приблизительно в 10 раз больше, чем в отсутствие беременности. При таком расширении артериол кровоток по ним может увеличиться в 10 тыс. раз, чего с избытком хватит на кровоснабжение растущего плода. Расположение цитотрофобластов внутри спиральных артерий не только облегчают перераспределение материнского кровотока в сторону плода, но и исключает материнское вазомоторное влияние на кровоток. Эти изменения оптимизируют поступление кислорода и питательных веществ в организм плода, а способность материнского организма влиять на него сильно ограничивается.

Плацентация у млекопитающих характеризуется высокой ангиогенетической активностью и ростом кровеносных сосудов. Особенно это касается места прикрепления плаценты. Человеческая плацента продуцирует несколько известных ангиогенетических факторов, в том числе тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток, фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), а также ангиопоэтин-1 и ангиопоэтин-2 [26, 27]. Помимо этого, из мышиной плаценты были выделены два мощных фактора, подавляющих ангиогенез [28]. Смысл взаимодействия стимулирующих и ингибирующих ангиогенез факторов пока неясен. Возможно, однако, что антиангиогенетические факторы плаценты предупреждают рост эндотелиальных клеток материнских артериол, который может привести к облитерации питающих артериол, занятых трофобластами. Кроме того, антиангиогенные факторы могут препятствовать избыточному росту материнских и эмбриональных сосудов, чтобы не допустить проникновения материнских сосудов в компартмент плода и проникновения эмбриональных сосудов за пределы матки.

Ангиогенные процессы, происходящие в ходе имплантации и плацентации, выступают, вероятно, решающим фактором, влияющим на этиологию гемодинамических нарушений при беременности. Степень и глубина разрастания плаценты являются результатом баланса между проинвазивными свойствами трофобласта и биохимическими и физическими барьерами, создаваемыми материнскими тканями. Нарушение этого равновесия может привести к невозможности имплантации и другим патологическим состояниям. Процесс ремоделирования артериол сложен и требует экспрессии в клетках трофобласта специфических молекул адгезии и перехода к фенотипу эндотелиальных клеток. Если этот процесс нарушается, глубина прорастания плаценты и ремоделирования оказывается недостаточной, что приводит к прерывистости кровотока и ишемии плаценты (*рис. 11.2*). Аномальное ремоделирование спиральных артерий сочетается с замедлением роста плода и возникновением гипертонии беременных [29, 30]. На фоне преэклампсии инвазия трофобласта ограничивается поверхностным сегментом децидуальной оболочки, в результате чего спиральные артериолы миометрия не участвуют в кровоснабжении плаценты, поэтому реагируют на вазомоторные материнские стимулы [31]. Для того чтобы компенсировать этот недостаток, особенно на поздних сроках беременности, плацента начинает секретировать в материнский кровоток факторы, повышающие системное артериальное давление у матери.

Поскольку ткань трофобласта генетически отличается от тканей матери, постольку имплантация представляет собой локальный прорыв защитных линий материнского иммунитета. Мать должна отличать

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

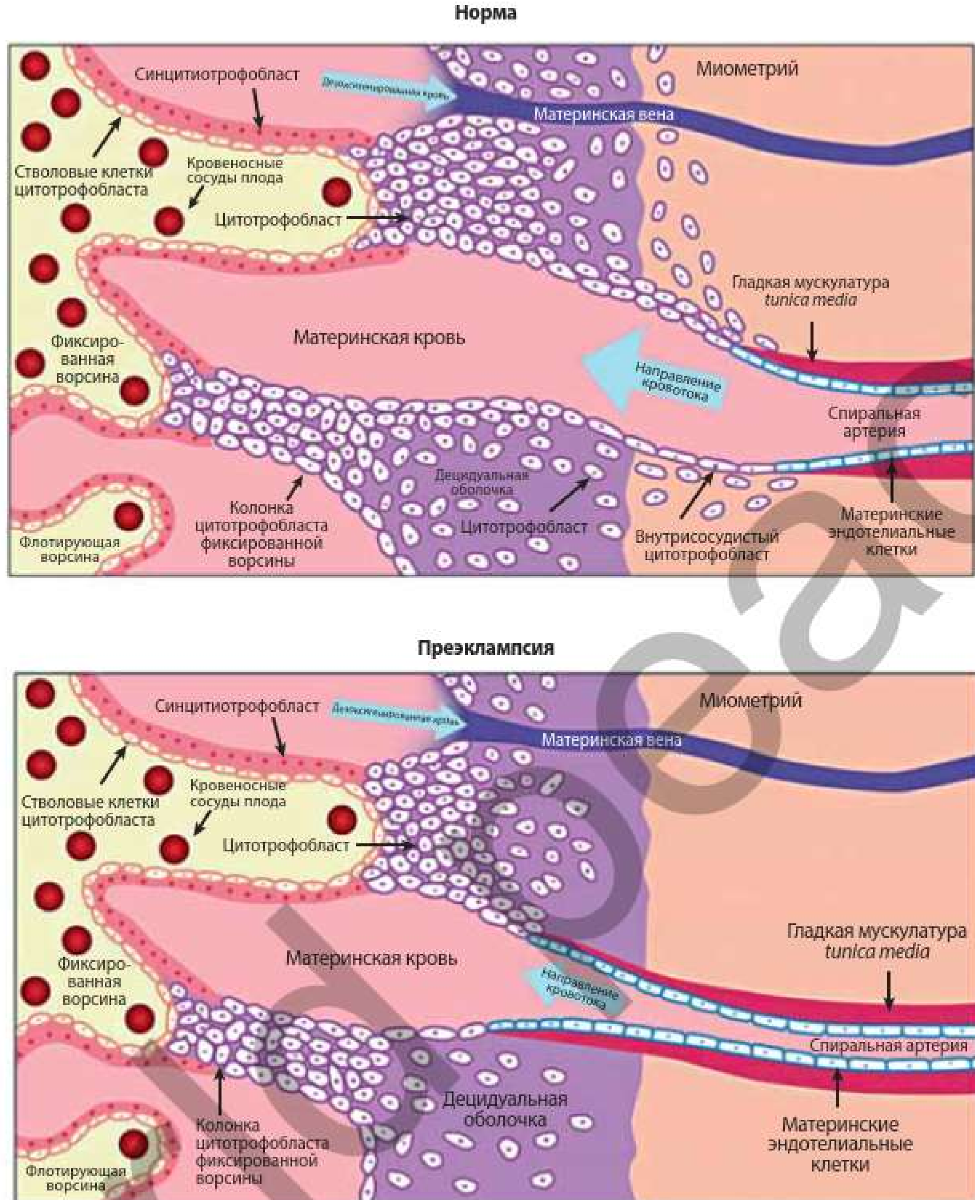


РИС. 11.2. Прорастание клеток цитотрофобласта в спиральные артерии. Недостаточное прорастание (инвазия) плаценты ограничивает кровоток в ней и считается фактором, предрасполагающим к развитию преэклампсии (Из: Lam KH, Karumanchi SA: Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 46:1077–1085, 2005)

иммунологически чуждый плод-аллотрансплантат от своих тканей, а плацентарный трофобласт должен защититься от уничтожения активированными иммунокомпетентными клетками матери. Децидуальная оболочка состоит главным образом из специфичной для матки популяции крупных зернистых лимфоцитов, имеющих фенотип естественных киллеров (natural killer, NK) [25, 32–34]. NK-клетки преимущественно атакуют мишени, лишенные полиморфных человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) классов I и II. Трофобласты обладают уникальным набором HLA и не экспрессируют полиморфные HLA-A, HLA-B и HLA-DR, следовательно, являются мишенями для атаки децидуальных NK-клеток [35]. Однако дифференцированные цитотрофобласты, располагающиеся в зоне контакта тканей матери и плода, продуцируют уникальную молекулу класса I — HLA-G [36–38]. Вследствие своего редуцированного полиморфизма HLA-G является не столь иммуногенным и может предотвратить иммунологическое распознавание NK-клетками. Кроме того, для подавления активности материнской иммунной системы клетки трофобласта экспрессируют многочисленные факторы, в том числе лиганд Fas, который индуцирует апоптоз иммунных клеток, экспрессирующих Fas-рецепторы [39], фактор ранней беременности [40] и индуцируемый прогестероном блокирующий фактор [41], который блокирует литическую активность NK-клеток, а также несколько противовоспалительных цитокинов (например, трансформирующий фактор роста β, интерлейкин-10, интерлейкин-4) [42]. Таким

World peace!

образом, фетальный аллотрансплантат может избежать иммунной атаки со стороны материнского организма за счет уникального камуфляжа HLA-G или за счет активного подавления иммунного распознавания с помощью многочисленных цитокинов.

Функциональной единицей человеческой плаценты является ворсина хориона, которая образуется как вырост синцитиотрофобласта, который проникает в бассейн материнской крови, омывающей бластоцисту. Пальцевидные ворсины хориона имеют центральный стержень из рыхлой соединительной ткани, оплетенный обширной капиллярной сетью, соединенной с системой кровообращения плода. Стержень окружен клетками наружного и внутреннего цитотрофобласта, которые образуют функциональный барьер между кровью матери и кровью плода. Этот вариант плацентации называется *гемохориальной плацентацией*, так как материнская кровь находится в непосредственном контакте с хорионом плода (синцитиотрофобластом).

Эндокринная роль плаценты

- Плацента продуцирует множество гормонов, влияющих на физиологические функции материнского организма так, чтобы обеспечить нормальное протекание беременности и нормальный рост и развитие плода.

Эндокринный фон при беременности определяется плацентарными гормонами [43, 44]. Этот удивительный орган продуцирует множество гормонов, которые в больших количествах секретируются прежде всего в кровь матери (*табл. 11.1*). Гемохориальное строение человеческой плаценты идеально подходит для этой цели. Плацентарные клетки цитотрофобласта и синцитиотрофобласта непосредственно контактируют с кровью матери. Наоборот, слой клеток синцитиотрофобласта препятствует проникновению в кровь плода материнских гормонов. Следовательно, фетально-плацентарная эндокринная система в целом развивается и функционирует независимо от эндокринной системы матери.

Большинство плацентарных гормонов являются эквивалентами гормонов, продуцируемых в организме небеременной взрослой женщины, а значит, они активно связываются соответствующими рецепторами материнских клеток. В этом контексте плацентарные гормоны могут рассматриваться как аллокринные факторы, т.е. факторы, продуцируемые одним организмом (плода) и действующие на другой организм (матери). Примечательно, что плацента продуцирует аналоги гипоталамических и гипофизарных гормонов и реагирует на них, представляя собой вторичный контролирующий нейроэндокринный центр [44, 45]. Этот «дополнительный» мозг очень часто перевешивает по воздействию материнскую эндокринную систему, причем эта эндокринная активность направлена на поддержание потребностей плода. Ниже обсуждается роль некоторых основных плацентарных гормонов в эндокринном контроле протекания беременности, а в особенности в адаптивных изменениях материнского организма.

Плацентарные гормоны-аналоги гипоталамических и гипофизарных гормонов

Хорионический гонадотропин

Один из первых гормональных сигналов от эмбриона к матери предупреждает приход менструации и поддерживает восприимчивость эндометрия к имплантации. Это достигается за счет секреции гонадотропиноподобного гликопротеинового гормона, хорионического гонадотропина (у человека этот гормон называют хорионическим гонадотропином человека, ХГЧ), продуцируемого трофобластными клетками раннего эмбриона. ХГЧ действует на желтое тело, предупреждает

Табл. 11.1. Гормоны, продуцируемые человеческой плацентой

Нейропептиды	Аналоги гипофизарных гормонов	Адипокин	Факторы роста	Стероидные гормоны	Моноамины и адреналиноподобные пептиды
КРГ	АКТГ	Адипонектин	ИФР-1/-2	Прогестерон	Адреналин
ТРГ	ТТГ	Лептин	СФРЭ	Эстрадиол	Норадреналин
ГнРГ	ПГР	Вистатин	ЭФР	Эстрон	Допамин
Мелатонин	ПЛ	Грелин		Эстриол	Серотонин
Холецистокинин	ХГ	ФГР21		Эстетрол	Адреномедуллин
Мет-энкефалин	ЛГ			2-Метоксиэстрадиол	
Динорфин	ФСГ			Аллопрегнанолон	
Нейротензин	β-Эндорфин			Прегненолон	
ВИП	Пролактин			5α-Дигидропрогестерон	
Галанин	Окситоцин				
Соматостатин	Активин				
ГРКП	Фоллистатин				
Нейропептид Y	Ингибин				
Субстанция P					
Эндотелин					
ПНП					
Ренин					
Ангиотензин					
Урокортин					
Кисспептин					

АКТГ — адренокортикотропный гормон; ПНП — предсердный натрийуретический пептид; ХГ — хорионический гонадотропин; ГРКП — генетически родственный кальцитонину пептид; КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон: ЭФР — эпидермальный фактор роста; ФРФ21 — фактор роста фибробластов-21; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ПГР — плацентарный гормон роста; ПЛ — плацентарный лактоген; ТТГ — тиреотропный гормон; ТРГ — тиреотропин-рилизинг-гормон; СФРЭ — сосудистый фактор роста эндотелия; ВИП — вазоактивный интестинальный пептид (С изменениями из: Reis FM, Petraglia F: The placenta as a neuroendocrine organ. Front Horm Res 27:216, 2001; Costa MA: The endocrine function of the human placenta: an overview. *Reprod Bio Med Online*. 32:14–43, 2016.)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

лютеолиз и поддерживает стероидогенную функцию желтого тела, тем самым сохраняя уровень концентрации прогестерона в крови. Прогестерон необходим для сохранения секреторной фазы эндометрия. При отсутствии оплодотворения желтое тело обычно регрессирует на 2-й неделе после овуляции, а сопутствующее снижение секреции прогестерона приводит к началу менструации. Для того чтобы наступила беременность, необходимо предотвратить регресс желтого тела и падение концентрации прогестерона в крови. Таким образом, одним из первых эндокринных взаимодействий между оплодотворенной яйцеклеткой и матерью является подача эмбрионального сигнала, создающего в матке условия для имплантации и наступления беременности. Этот процесс называют *материнским распознаванием беременности* (maternal recognition of pregnancy); он требует продления периода существования желтого тела.

Так же как другие гликопротеиновые гормоны, такие как ЛГ и ФСГ, ХГЧ является гетеродимером, состоящим из α- и β-субъединиц. α-Субъединицы ХГЧ, ЛГ и ФСГ идентичны, но β-субъединицы между собой различаются, сообщая специфичность каждому из этих гормонов. ХГЧ биологически и иммунологически подобен гипофизарному ЛГ. α-Субъединица ХГЧ продуцируется цитотрофобластными клетками, особенно на фоне их дифференцировки после имплантации. β-Субъединица ХГЧ продуцируется преимущественно в синцитиотрофобласте, но обнаруживается и в клетках зрелого цитотрофобласта непосредственно перед тем, как они сливаются с образованием синцитиотрофобласта. Клетки синцитиотрофобласта синтезируют обе субъединицы и, таким образом, являются главным источником полноценного ХГЧ.

В человеческой плаценте было обнаружено множество вариантов ХГЧ [46]. Помимо нативного ХГЧ, продуцируемого синцитиотрофобластом, вневорсиночные инвазивные цитотрофобласты продуцируют гипергликозилированный ХГЧ [47]. Три варианта ХГЧ выполняют различные физиологические функции. Подобно ЛГ, нативный ХГЧ является мощным лютеотропином и как таковой стимулирует секрецию прогестерона желтым телом. Гипергликозилированный ХГЧ и мономеры β-субъединиц, как полагают, оказывают экстрагонадное действие и играют роль в возникновении злокачественных новообразований [48, 49]. Действие всех вариантов ХГЧ опосредуется через ЛГ-рецепторы.

В эволюционном контексте продукция ХГЧ может представлять основу естественного отбора, так как беременность не наступает, если эмбрион не способен контролировать активность желтого тела. Способность секретировать большие количества ХГЧ является селекционным индикатором эндокринной компетентности эмбриона. Уровень сопротивления матери попыткам эмбриона осуществлять контроль функции желтого тела является фактором отбора эмбрионов с наиболее мощной эндокринной функцией [50].

В течение первых 5–7 недель беременности прогестерон синтезируется и секретируется в желтом теле под действием преимущественно ХГЧ. Следовательно, в это время яичники необходимы для поддержания беременности, и при их удалении немедленно происходит выкидыш. Однако после 6–7-й недели прогестерон начинает синтезироваться в плаценте, приблизительно в это же время снижается его секреция желтым телом. После этого в течение оставшегося срока беременности плацента полностью берет на себя продукцию прогестерона. Этот переход источника прогестерона называют *лютеально-плацентарным сдвигом*.

При нормально протекающей беременности ХГЧ начинает обнаруживаться на 9–11-й день после пика ЛГ в середине цикла, т.е. приблизительно через 8 дней после овуляции и всего лишь через один день после имплантации. Таким образом, беременность можно диагностировать уже после первой выпавшей менструации. Это бывает полезно в тех случаях, когда надо определить наличие беременности на как можно более ранней стадии. На ранних сроках беременности концентрация циркулирующего в крови матери ХГЧ удваивается каждые 2–3 дня, а пик концентрации ХГЧ достигается на 60–90-й день беременности. После этого уровень ХГЧ снижается до уровня плато, который и поддерживается все остальное время беременности (*рис. 11.3*). В течение этого периода концентрации ЛГ и ФСГ в крови матери существующими методами практически не определяются.

Возможно, действие ХГЧ не ограничивается поддержанием продукции прогестерона желтым телом [44, 49]. Считают, что повышение активности щитовидной железы происходит при беременности за счет ХГЧ [51], который, специфически связываясь с клетками щитовидной железы, вытесняет собственный лиганд их рецепторов — тиреотропный гормон [52]. Человеческий ХГ также влияет на развитие и функции фетальных надпочечников и яичек [53]. Кроме того, ХГЧ, возможно, оказывает воздействие на материнский репродуктивный тракт, в том числе модулирует реакции децидуальной оболочки [54], продукцию релаксина желтым телом [35] и расслабление гладкой мускулатуры матки [56]. Рецепторы к ХГЧ были выявлены в плодных оболочках [57], а *in vitro* ХГЧ ингибирует спонтанные сокращения полосок человеческого эндометрия [58].

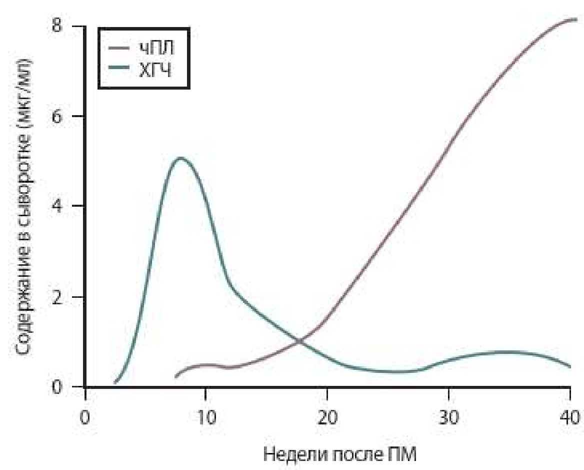


РИС. 11.3. Графическое представление концентраций ХГЧ и чПЛ в течение беременности. Обратите внимание на разницу между концентрациями гормонов в начале и конце беременности. ПМ — последняя менструация

Продукция ХГЧ прорастающей бластоцистой может за счет паракринного механизма способствовать ускорению процесса имплантации. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* на моделях приматов было показано, что ХГЧ стимулирует децидуализацию стромы эндометрия [59]. Представляется, что гормон действует на функциональное состояние эндометрия до того, как его удается выявить в крови. Проведенные исследования показывают, что ХГЧ, продуцируемый бластоцистой, удлиняет окно имплантации, подавляя в эндометрии продукцию белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста, усиливая ангиогенез в месте имплантации за счет повышения экспрессии ФРЭС, модулируя местную экспрессию цитокинов и хемокинов, повышая местную активность протеаз, а за счет аутокринного механизма действует на сам трофобласт, способствуя дифференцировке и повышая способность к инвазии [49, 54].

Возможно, плацентарные трофобласты обладают ауторегуляторным механизмом синтеза ХГЧ, включающим внутренние гормональные оси, аналогичные гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Регуляторы активности гонадотропинов гипофиза тоже могут влиять на плацентарную продукцию ХГЧ (по крайней мере *in vitro*). К таким регуляторам относят прогестерон, ингибин, активин и ГнРГ.

Активин и ингибин

Активин и ингибин представляют собой соединенные дисульфидными связями гомо- и гетеродимерные белки, принадлежащие к надсемейству трансформирующих факторов роста β. Ингибин является гетеродимером, состоящим из α-субъединицы и одной из двух β-субъединиц — βA или βB. Ингибины (αβA и αβB) называются так, потому что обладают способностью подавлять гипофизарную секрецию ФСГ. В противоположность им активины, состоящие из βA или βB гомодимеров (βA-βA и βB-βB), стимулируют продукцию ФСГ. Оба гормона действуют на клетки-мишени через специфические рецепторы на клеточной поверхности. Биодоступность активина ограничивается фоллистатином, который связывается с активином и препятствует его взаимодействию с рецептором на клетке-мишени.

Ингибины продуцируются в человеческой плаценте. В синцитиотрофобласте экспрессируются все три субъединицы, и уровень экспрессии не меняется в течение беременности [60–62]. Активин-А продуцируется также желтым телом, в децидуальной оболочке и в плодных оболочках в течение всей беременности [63]. Помимо этого, плацента продуцирует также и фоллистатин [64]. Эти факторы секретируются в кровь как матери, так и плода, а также в амниотическую жидкость, и их экспрессия варьирует в зависимости от срока беременности [65].

Несмотря на то что точная функция ингибин-активиновой системы у человека неизвестна, результаты нескольких исследований указывают на то, что она участвует в патогенезе заболеваний, связанных с беременностью. Содержание ингибина-А и активина-А в крови матери может служить признаком, хотя и обладающим слабой предсказательной способностью таких заболеваний, как опухоли плаценты, гипертония беременных, задержка внутриутробного роста, гипоксия плода, синдром Дауна, внутриутробная смерть плода, преждевременные роды и ограничение внутриутробного развития [66–69].

Поскольку ингибин и активин синтезируются клетками трофобласта, они могут участвовать в ауторегуляторных процессах продукции ХГЧ за счет модулирования местной активности ГнРГ. Исследования *in vitro* показывают, что ингибин снижает стимулируемую ГнРГ продукцию ХГЧ в культурах плацентарных клеток, в то время как ингибиновая антисыворотка повышает высвобождение ГнРГ, что приводит к увеличению секреции ХГЧ [70]. Таким образом, возможно, что ингибин оказывает аутокринное и паракринное действие на секрецию ХГЧ в плаценте, подавляя активность ГнРГ. Напротив, активин повышает индуцируемое ГнРГ высвобождение ХГЧ в культуре клеток трофобласта; этот эффект можно устранить добавлением ингибина [70]. Таким образом, по крайней мере *in vitro* активин и ингибин за счет своего паракринного действия на продукцию плацентарного ГнРГ участвуют в регуляции секреции ХГЧ способом, подобным их действию на гипоталамо-гипофизарную секрецию гонадотропинов [71].

Гонадотропин-рилизинг-гормон

Человеческая плацента продуцирует ГнРГ, идентичный рилизинг-гормону, продуцируемому в гипоталамусе [72]. Концентрация ГнРГ в крови беременной женщины наиболее высока в первом триместре и тесно коррелирует с уровнем ХГЧ [73]. Такая тесная корреляция позволяет предположить важную роль ГнРГ в регуляции продукции ХГЧ [74]. ГнРГ стимулирует продукцию α- и β-субъединиц ХГЧ в плаценте, и в человеческой плаценте обнаруживаются специфические рецепторы к ГнРГ [72]. Таким образом, представляется, что в плаценте осуществляется ауторегуляция продукции ХГЧ, а это значит, что плацентарный ГнРГ играет исключительно важную роль в наступлении и поддержании беременности.

Кортикотропин-рилизинг-гормон и урокортин

Впервые обнаруженный в гипоталамусе кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) представляет собой состоящий из 41 аминокислотного остатка пептид, который стимулирует экспрессию и процессинг проопиомеланокортина (ПОМК) в кортикотропных клетках гипофиза, а также АКТГ. Человеческая плацента, плодные оболочки и децидуальная оболочка также экспрессируют КРГ, идентичный гипоталамическому [75]. Экспрессию КРГ в плаценте удается выявить, начиная с 7-й недели беременности, а затем экспрессия прогрессивно увеличивается до родов, возрастая более чем в 20 раз в последние 5–7 недель беременности [76]. Действие КРГ реализуется двумя КРГ-рецепторами (CRH-R): CRH-R1 и CRH-R2 [77, 78]. Эти рецепторы и их различные подтипы в пределах каждой группы определяют разницу в действии КРГ на клетки разных типов.

Плацентарный КРГ секретируется преимущественно в материнский компартмент. Присутствие КРГ в материнской крови выявляется уже в начале 15-й недели

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

беременности, а затем его концентрация возрастает до 1–10 нг/мл к моменту родов. Стоит отметить, что эта концентрация приблизительно в 1000 раз выше, чем концентрация КРГ в крови небеременных женщин [79].

Существует также белок, связывающий КРГ (КРГСБ), и во время беременности его концентрация в материнской крови превышает концентрацию КРГ. Поскольку КРГСБ связывает КРГ с большей аффинностью, чем специфический рецептор, то считается, что за счет этого механизма подавляется избыточное действие КРГ на организм матери. Таким образом, можно предполагать, что основная масса плацентарного КРГ инактивируется КРГСБ. Однако в течение последних 4 недель беременности концентрация КРГСБ значительно снижается [80]. Этот момент совпадает с экспоненциальным ростом продукции плацентарного КРГ, что может привести к драматическому повышению биологической активности КРГ (*рис. 11.4*).

Несмотря на повышенный уровень КРГ, у беременных женщин не выявляют соответствующего повышения концентрации гипофизарного АКТГ в крови в течение всей беременности. Отсутствие такого повышения может быть обусловлено связыванием КРГ КРГСБ. Однако и в последнюю неделю беременности, когда снижается концентрация КнГРСБ, уровень АКТГ остается низким. Исследования *in vivo* показали, что чувствительность материнского гипофиза к КРГ во время беременности значительно снижается, а исследования *in vitro* указывают на то, что КРГ подавляет экспрессию своих рецепторов на кортикотропных клетках аденогипофиза [81].

Исследования *in vitro* указывают на то, что соединения, увеличивающие продукцию КРГ в гипоталамусе, одновременно повышают продукцию КРГ клетками плаценты [82]. К таким соединениям относятся простагландины E_2 и $E_{2\alpha}$, норадреналин, ацетилхолин, вазопрессин, ангиотензин II, окситоцин, интерлейкин-1 и нейропептид-Y. В противоположность этому прогестерон и доноры окиси азота подавляют плацентарную экспрессию КРГ *in vitro* [82, 83].

Интересно, что экспрессия и секреция КРГ в плаценте увеличиваются под влиянием глюкокортикоидов. Это отличается от гипоталамической экспрессии КРГ, которая снижается под действием глюкокортикоидов. Это стимулирующее действие наблюдали у беременных женщин, принимавших глюкокортикоиды в третьем триместре [84, 85], а также *in vitro*, в культурах клеток плаценты [86]. Стимуляция продукции плацентарного КРГ глюкокортикоидами, возможно, осуществляется по механизму положительной обратной связи. Плацентарный КРГ может стимулировать продукцию АКТГ в гипофизе плода, что, вероятно, приводит к повышению секреции кортизола его надпочечниками. Фетальный кортизол по петле положительной обратной связи стимулирует затем продукцию КРГ в плаценте. Значительное повышение концентрации КРГ в последние 10 недель беременности может быть обусловлено таким взаимодействием по механизму положительной обратной связи. Этот эндокринный механизм, возможно, участвует в процессе родов (обсуждается ниже в этой главе).

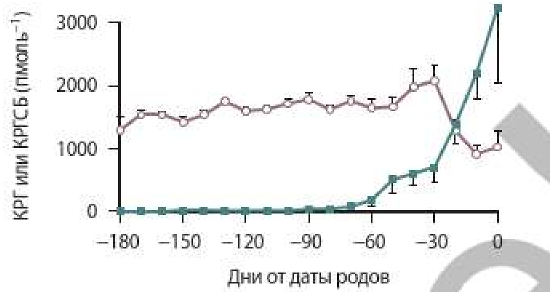


РИС. 11.4. Концентрации КРГ и КРГСБ в материнской крови во время беременности у человека (Из: McLean M, Bisits A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R: A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nature Med* 1:460, 1995)

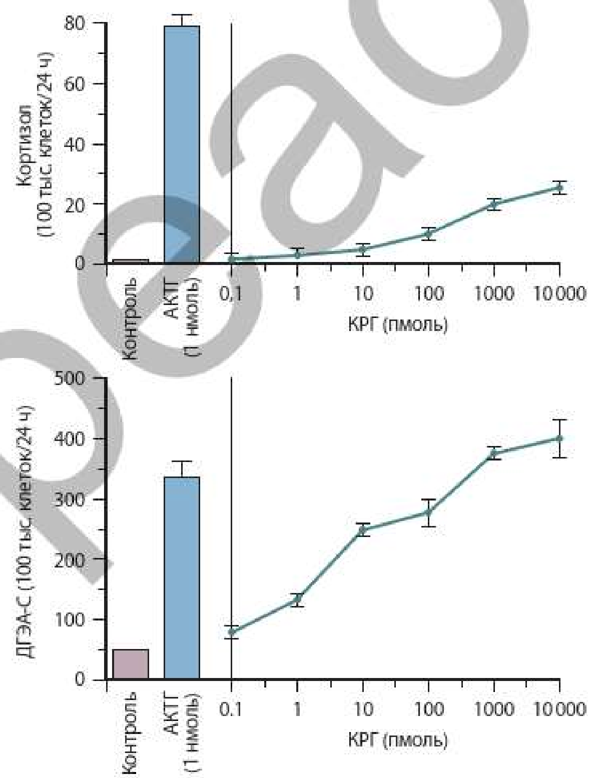


РИС. 11.5. Влияние КРГ на продукцию кортизола и ДГЭА-С в культурах клеток надпочечников плода (середина беременности) (С изменениями из: Smith R, Mesiano S, Chan EC, Brown S, Jaffe RB: Corticotropin-releasing hormone directly and preferentially stimulates dehydroepiandrosterone sulfate secretion by human fetal adrenal cortical cells. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2916–2920, 1998)

КРГ может, кроме того, непосредственно влиять на надпочечниковый стероидогенез плода, повышая продукцию в них дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С), но КРГ на 70% слабее, чем АКТГ, стимулирует продукцию кортизола в культурах клеток надпочечников плода в середине беременности (*рис. 11.5*). Способность КРГ выступать в роли непосредственного стимулятора секреции надпочечниковых андрогенов была показана *in vivo* при введении КРГ взрослым мужчинам [89]. Преимущественная индукция синтеза надпочечниковых андрогенов указывает на то, что плацентарный КРГ косвенно способствует синтезу эстрогенов в плаценте (обсуждается ниже в этой главе).

World peace!

Уровни плацентарного КРГ и ДГЭА-С, секретируемого надпочечниками плода, повышаются совместно в третьем триместре беременности, а это позволяет предположить, что продукции этих гормонов тесно связаны между собой. Эта эндокринная ось может играть ключевую роль в регуляции процесса родов (обсуждается ниже в этой главе).

В контроле течения беременности у человека плацентарному КРГ приписывают несколько функций. КРГ может осуществлять аутокринно-паракринную функцию, регулируя экспрессию и процессинг ПОМК [90]. Плацентарный КРГ может участвовать в реализации механизма ответа плаценты и плода на стресс. Плаценту можно с полным правом сравнить с гипоталамусом в ее способности продуцировать КРГ в ответ на стресс. Нейротрансмиттеры и нейропептиды, которые активируются в ответ на стресс, стимулируют высвобождение плацентарного КРГ *in vitro* [91, 92]. Физиологическим следствием является способность плода реагировать на стресс за счет секреции плацентарного КРГ. Это может быть очень важно при таких состояниях, как преэклампсия, плацентарная сосудистая недостаточность или внутриутробная инфекция.

КРГ-семейство нейропептидов также включает группу структурно и функционально родственных белков, известных под названием урокортинов [93, 94], которые с высокой аффинностью связываются с рецепторами КРГ обоих типов. Урокортины экспрессируются синцитиотрофобластом и неворсинчатым трофобластом, а также децидуальной оболочкой и плодными оболочками [95, 96]. Уровни циркулирующих урокортинов малы в сравнении с уровнем КРГ, что говорит о том, что действие урокортинов опосредуется паракринными механизмами в тканях плаценты [97]. Урокортин стимулирует продукцию АКТГ и простагландинов трофобластом и вызывает расширение сосудов в матке и плаценте за счет активации рецептора КРГ 2-го типа [98, 100]. У женщин со сниженным кровотоком в маточной артерии в середине беременности концентрация циркулирующего урокортина снижается параллельно с возрастанием сопротивления кровотоку в маточной артерии [101]. Интересно, что у женщин в состоянии преэклампсии снижен ответ плаценты на урокортин, что позволяет предположить важную роль урокортина в облегчении вазодилатации в системе фетально-плацентарного кровообращения [102]. Исследования на животных моделях также указывают на вазодилатирующее воздействие урокортина на плацентарный кровоток и позволяют предположить, что одной из его главных функций является защита плода от гипоксических повреждений [103, 104]. Исследование полученных во время родов клеток миометрия показывает, что урокортин, действуя через рецепторы CRH-R2, повышает сократимость матки, что заставляет предполагать участие урокортина в процессе родов [105].

Проопиомеланокортин и гормоны, производные проопиомеланокортина

Человеческая плацента экспрессирует ПОМК [106]. Этот гликопротеин с молекулярной массой около 31 кДа, экспрессируемый в кортикотропных клетках аденогипофиза, является предшественником гормонов семейства АКТГ-эндорфинов. ПОМК ферментативно расщепляется на несколько пептидных гормонов, в том числе АКТГ, β-липотропный гормон, α-меланоцитстимулирующий гормон (α-МСГ) и β-эндорфин (β-ЭФ). Эти нейроэндокринные гормоны играют важные роли в физиологическом ответе на стресс и в контроле поведения. Каждый из этих пептидов, включая и полноразмерный ПОМК, был обнаружен в человеческой плаценте [107–109].

Синцитиотрофобласт экспрессирует ПОМК в таком же транскрипционном паттерне, в каком его экспрессируют внегипофизарные опухоли [109]. Однако процессинг ПОМК в плаценте отличается от его процессинга в гипофизе. Несмотря на то что часть молекул ПОМК расщепляется и в плаценте, тем не менее значительное количество интактного ПОМК секретируется плацентой в материнский кровоток. В противоположность этому в гипофизе ПОМК расщепляется практически полностью и в крови взрослых небеременных женщин не обнаруживается [108]. Однако во время беременности уровень циркулирующего в крови матери ПОМК начинает отчетливо определяться к третьему месяцу беременности, а затем равномерно поднимается до середины беременности и достигает плато (300 ЕД/мл) к 28-й неделе, и на этой величине сохраняется до родов. Вскоре после родов концентрация ПОМК снижается, и гормон перестает обнаруживаться в крови матери. В отличие от гипофиза, секреция ПОМК плацентой не подчиняется суточным ритмам и не подавляется глюкокортикоидами. Интересно, что в третьем триместре уровень ПОМК в крови матери тесно коррелирует с концентрацией КРГ, но не проявляет никакой корреляции с концентрациями АКТГ и кортизола в плазме [108].

Физиологическая роль (если она существует) плацентарного АКТГ и других производных от ПОМК гормонов в протекании беременности остается неизвестной. В том, что касается стимуляции роста надпочечниковых желез плода, роль плацентарного АКТГ представляется пренебрежимо малой, так как его концентрация оказывается совершенно недостаточной для предотвращения гипоплазии надпочечников на фоне гипопитуитаризма, возникающего вследствие анэнцефалии. Однако плацентарный АКТГ может влиять на физиологические процессы материнского организма и, вероятно, отвечает за относительную резистентность в отношении осуществляемого по механизму отрицательной обратной связи подавления секреции гипофизарного АКТГ введением глюкокортикоидов во время беременности [110].

В плаценте продуцируются и другие производные ПОМК. Содержание иммунореактивного β-эндорфина в материнской крови остается относительно низким в течение беременности, но повышается во время схваток и родов, что указывает на стрессогенность родов. Факторы, усиливающие секрецию гипофизарного АКТГ (например, гипоксия и ацидоз), повышают также и продукцию β-эндорфина [111, 112]. Эндогенные опиоиды, энкефалины и динорфины также продуцируются

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

в плаценте. Иммунореактивный метионин-энкефалин, обнаруженный в человеческой плаценте, химически идентичен нативной молекуле. Уровень циркулирующего метионин-энкефалина в течение беременности значимо не изменяется [113]. В человеческой плаценте были обнаружены три формы динорфина [114]. Количество динорфина в плаценте к моменту родов не отличается от количества его, обнаруживаемого в гипофизе и головном мозге. Относительно высокие концентрации динорфина обнаруживаются в амниотической жидкости и в плазме крови пупочной вены, а уровень его в материнской плазме в третьем триместре и во время родов выше, чем у небеременных женщин [114]. Динорфины связываются с каппа-опиатными рецепторами, которые в большом числе экспрессируются в плаценте. Агонисты динорфинового рецептора стимулируют высвобождение человеческого плацентарного лактогена [115], а это позволяет предположить, что динорфин производит местный регулирующий эффект в отношении продукции человеческого плацентарного лактогена.

Тиреотропин-рилизинг-гормон

Вещество, похожее на гипоталамический тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), было обнаружено в человеческой плаценте [72]. Это вещество стимулирует высвобождение гипофизарного тиреотропного гормона (ТТГ) у крыс как *in vitro*, так и *in vivo*, но по строению оно не идентично гипоталамическому ТРГ [116]. К настоящему времени ТТГ в плаценте не обнаружен. Пока неясно, влияет ли плацентарный ТРГ на секрецию фетального или материнского ТТГ. Тиреотропную активность плаценты приписывают ХГЧ.

Плацентарный лактоген и соматотропин

У большинства плацентарных млекопитающих в плаценте экспрессируются гены, кодирующие соединения из семейства гормона роста и плацентарного лактогена [117]. Эти гены закодированы в сегменте длиной 66 килобаз хромосомы 17q22–q24, где расположены пять родственных друг другу генов — *GH1*, *GH2*, *CSH1*, *CSH2* и *CSHL1*, каждый из которых образуется в результате дупликации общего предкового гена. Ген *GH1* кодирует гипофизарный гормон роста и экспрессируется только в гипофизе. Другие четыре гена экспрессируются только в плаценте. Ген *GH2* кодирует плацентарный вариант гормона роста, который отличается от гипофизарного гормона роста тринадцатью аминокислотными остатками. Гены *CSH1* и *CSH2* идентичны и кодируют человеческий плацентарный лактоген.

Человеческий плацентарный лактоген

Человеческий плацентарный лактоген (чПЛ) представляет собой одноцепочечный полипептид, состоящий из 191 аминокислотного остатка и на 96% гомологичный человеческому гормону роста. Человеческий плацентарный лактоген можно обнаружить в плаценте приблизительно на 18-й день беременности, а в материнской крови — к третьей неделе беременности. Низкий уровень чПЛ (7–10 нг/мл) обнаруживается в материнской крови до 30–40-го дня беременности. После этого концентрация чПЛ возрастает экспоненциально, достигая величины 5–10 мкг/мл ко времени родов [118]. В отличие от повышения концентрации плацентарного лактогена в крови матери, его концентрация в крови плода колеблется от 4 до 500 нг/мл в середине беременности, но снижается до 20–30 нг/мл к ее концу [119], что говорит о том, что чПЛ секретируется преимущественно в материнский компартмент.

При нормально протекающей беременности плацентарный лактоген сначала синтезируется цитотрофобластом развивающейся плаценты в течение первых 6 недель беременности. После этого экспрессия переходит в синцитиотрофобласт, который в конечном счете становится единственным источником плацентарного лактогена. Уровень экспрессии лактогена в синцитиотрофобласте не изменяется в течение всей беременности, хотя его секреция к концу беременности значительно возрастает [120]. Поэтому считают, что это повышение обусловлено увеличением массы плаценты, потому что концентрация плацентарного лактогена в материнской крови повышается параллельно с увеличением массы ткани синцитиотрофобласта в ходе беременности (*рис. 11.6*). После отделения плаценты время полувыведения циркулирующего гормона составляет от 9 до 15 мин. Это значит, что для поддержания характерного для конца беременности уровня содержания лактогена в крови плацента должна продуцировать не меньше 4 г гормона в сутки [121]. Таким образом, продукция плацентарного лактогена является важнейшей метаболической и биосинтетической функцией синцитиотрофобласта. Человеческий плацентарный лактоген экспрессируется тканями трофобласта всех типов. Он был выявлен в моче больных, страдающих опухолями трофобласта, у мужчин с хориокарциномой яичек, а также в сыворотке крови и моче женщин с пузырным заносом.

Факторы, регулирующие продукцию плацентарного лактогена, были выявлены на культурах клеток цитотрофобласта. Инсулин и рилизинг-фактор гормона роста стимулируют секрецию чПЛ, а то время как соматостатин эту секрецию подавляет. Присутствие в одних



РИС. 11.6. Уровни чПЛ в материнской крови в отношении к весу плаценты (ВП). (Из: Selenkow HA, Saxena BM, Dana CL, Emerson K: Measurement and pathologic significance of human placental lactogen. In Pecile A, Fenzi C, editors: The foeto-placental unit, Amsterdam Excerpta Medica, 1969, Elsevier Science Publishers, pp. 340–362)

World peace!

и тех же клетках плацентарного лактогена, человеческого плацентарного гормона роста, соматостатина и рилизинг-фактора гормона роста говорит о том, что в плаценте, возможно, работает петля ауторегуляции, подобная гипоталамо-гипофизарной оси. В третьем триместре наблюдают тесную корреляцию концентраций в материнской крови чПЛ и рилизинг-фактора гормона роста [122]. Интересно, что экспрессия соматостатина максимальна на ранних сроках беременности, но снижается во втором и третьем триместрах, т.е. ведет себя противоположно секреции плацентарного лактогена [123]. Таким образом, локально продуцируемые рилизинг-фактор гормона роста и соматостатин, возможно, регулируют экспрессию плацентарного лактогена непосредственно в плаценте. В нескольких исследованиях было продемонстрировано изменение уровня чПЛ в материнской крови в ответ на метаболический стресс, а именно, длительное голодание в середине беременности [124] и индуцированная инсулином гипогликемия приводят к повышению концентрации плацентарного лактогена в крови матери [125]. Тем не менее уровень плацентарного лактогена в крови не колеблется в ответ на нормальные суточные колебания метаболизма [126].

Человеческий плацентарный гормон роста

Были выделены две формы человеческого плацентарного гормона роста (чПГР), и обе экспрессируются в синцитиотрофобласте [127]. Более мелкая форма, с молекулярным весом 22 кДа, почти идентична гипофизарному гормону роста, отличаясь от него 13 аминокислотными остатками. Более крупная форма, с молекулярным весом 26 кДа, является сплайсинговым вариантом с сохраненным 4 интроном. Продукция чПГР значительно ниже чПЛ, а кроме того, чПГР не секретируется в компартмент плода [128]. Как следствие, уровень циркулирующего чПГР приблизительно в 100 раз ниже уровня чПЛ, и начинает выявляться в крови матери на более поздних сроках беременности (между 21-й и 26-й неделями). В третьем триместре концентрация чПГР в крови матери начинает возрастать по экспоненциальному закону, одновременно с концентрацией чПЛ, и достигает максимума (около 20 нг/мл) к моменту родов. В первом триместре в периферической крови обнаруживается и гипофизарный гормон роста, секретируемый в форме импульсов [129]. Однако эта секреция постепенно снижается, начиная с 15-й недели, а к 30-й неделе беременности гипофизарный гормон роста в крови матери перестает определяться. В течение того же периода неимпульсная секреция чПГР в плаценте значительно увеличивается, и плацентарный гормон полностью замещает гипофизарный гормон роста на все время беременности до родов.

Биологическое действие чПЛ и чПГР

Исследование случаев дефицита чПЛ и чПГР выявило их потенциальную роль в течении беременности у человека [130]. Во всех случаях полного дефицита человеческого плацентарного лактогена (отсутствие измеримого количества гормона в крови матери и в плаценте) беременность и развитие плода оставались нормальными. Таким образом, несмотря на чрезвычайно высокий уровень чПЛ, он не нужен для нормального протекания и развития беременности. Однако дефицит обоих гормонов — чПЛ и чПГР — в результате мутаций в их общем генном кластере приводит к тяжелой задержке внутриутробного роста плода, хотя в остальном беременность протекает совершенно нормально. Пока не было выявлено ни одного случая с изолированным дефицитом чПГР. Эти природные эксперименты указывают на то, что чПЛ не является необходимым для нормального протекания беременности, в то время как нормальный рост плода зависит либо от чПЛ, либо от чПГР, и что эти гормоны образуют избыточную систему.

Первоначально чПЛ был идентифицирован по его лактогенной активности в экспериментах, и это позволило предположить, что чПЛ действует как лактоген на протяжении беременности. В самом деле, чПЛ связывается с пролактиновыми рецепторами с относительно высокой аффинностью (кДа 0,1 нмоль). Напротив, его аффинность к рецептору гормона роста низка (кДа 770 нмоль) [131]. Таким образом, во время беременности чПЛ выступает преимущественно в роли лактогена, проявляя лишь минимальную активность в качестве ростового фактора (стимулируя рост). Однако введение чПЛ небеременным женщинам в количествах, имитирующих его секрецию во время беременности, не вызывает лактацию [132]. Это не исключает лактогенной роли чПЛ, так как его действие на молочные железы может зависеть от других факторов эндокринной среды, характерной для беременности (например, от уровней содержания эстрогенов и прогестерона). Тем не менее лактогенные свойства чПЛ *in vivo*, если они вообще существуют, и их влияние на беременность еще предстоит установить. Надо отметить, что на поздних сроках беременности вместе с эстрогенами и прогестероном значительно повышается концентрация материнского пролактина, и, вероятно, этого нативного материнского гормона достаточно для инициации и поддержания лактации, а также для роста молочной железы.

Поскольку чПГР не проникает в компартмент плода, действует этот гормон в первую очередь на материнский организм. В отличие от него, чПЛ присутствует как в организме матери, так и в организме плода. Однако дефицит одного только чПЛ не оказывает никакого влияния на рост плода, в то время как дефицит обоих гормонов — чПЛ и чПГР — сочетается с выраженной задержкой роста плода. Взятые вместе эти данные указывают на то, что чПЛ и чПГР влияют на рост плода косвенно, через организм матери. Это согласуется с положением о том, что чПЛ и чПГР модулируют метаболизм матери так, чтобы он соответствовал энергетическим потребностям плода [133].

Объем пищи, потребляемой матерью, и всасывание кальция из кишечника повышаются в первом триместре, а секреция инсулина после каждого приема пище удваивается. Так как в первой половине беременности чувствительность к инсулину поддерживается на исходном уровне, повышение его секреции приводит к избыточному липогенезу и отложению подкожного жира у матери. Однако по ходу беременности у плода

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

увеличивается потребность в питании и энергии, что приводит к повышению функциональной роли чПЛ и чПГР. Во второй половине беременности материнские клетки становятся во все большей мере резистентными к действию инсулина (т.е. развивается диабетогенное состояние), сохранению которой способствуют подобное действию гормона роста действие чПЛ и чПГР, а также их контринсулярная активность. Это ограничивает потребление глюкозы и приводит к высвобождению свободных жирных кислот. Конечным результатом является большая доступность свободных жирных кислот, глюкозы и аминокислот для плода. Снижение потребления глюкозы организмом матери обеспечивает бесперебойное поступление глюкозы в организм плода, что особенно важно для полноценного питания его головного мозга, который в качестве источника энергии использует исключительно глюкозу. Свободные жирные кислоты переходят через плацентарный барьер, а возрастание концентрации кетоновых тел, продуцируемых в ходе их метаболизма, является полезным для плода, так как кетоновые тела служат еще одним источником энергии для него. Таким образом, во второй половине беременности чПГР и чПЛ направляют материнский метаболизм таким образом, чтобы он наилучшим образом служил мобилизации энергетических источников на поддержание метаболизма развивающегося плода [134]. Вскоре после родов инсулинорезистентность исчезает, и чувствительность к инсулину возвращается к исходному (до беременности) уровню, а это, возможно, означает, что на гомеостаз глюкозы у матери влияют гормональные факторы, вырабатываемые в плаценте и организме плода.

Гормональное взаимодействие матери и плода представляет собой пример фетально-материнского конфликта [50], в ходе которого плод за счет естественной секреции приобретает способность (например, через секрецию плацентарного соматотропина) извлекать ресурсы из организма матери. В свою очередь у матери развиваются механизмы противодействия этим требованиям. Нарушения с обеих сторон этого равновесия приводят к развитию патологии беременности. Например, у женщин с гестационным диабетом секреция инсулина недостаточна для того, чтобы компенсировать снижение чувствительности к инсулину, а это способствует гипергликемии и поступлению в организм плода избытка глюкозы, что в свою очередь приводит к макросомии плода.

Плацентарные факторы роста

В человеческой плаценте были обнаружены многочисленные факторы роста, цитокины и их специфические рецепторы [44, 135–137]. Вероятно, плацентарные факторы роста играют ключевую роль на ранних сроках беременности, влияя на имплантацию, ангиогенез и васкуляризацию места имплантации, а также на образование и рост плаценты. Несмотря на то что в плаценте были идентифицированы многие факторы роста, их роль в физиологии беременности остается не вполне ясной. Ниже обсуждаются наиболее важные плацентарные факторы роста.

Инсулиноподобный фактор роста

Человеческая плацента продуцирует инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), экспрессируемый синцитиотрофобластом, и ИФР-2, экспрессируемый цитотрофобластом, синцитиотрофобластом и вневорсинчатым трофобластом, начиная с 8-й недели беременности [138, 139].

Исследования, проведенные на мышах с делециями соответствующих генов, показали, что ИФР-1 и ИФР-2 являются ключевыми регуляторами роста плаценты и плода. Выполненные исследования позволяют предположить, что ИФР-1 важен для внутриутробного и постнатального роста, в то время как ИФР-2 важен для внутриутробного роста плода и плаценты. Детеныши мышей с делецией гена, кодирующего ИФР-2, имеют низкий вес при рождении, но затем развиваются нормально, а мышата с делецией гена ИФР-1 растут плохо и погибают, не достигнув взрослого состояния [140]. Специфическое подавление экспрессии плацентарного ИФР-2 угнетает рост плода и плаценты [141, 142], что свидетельствует о ключевой роли ИФР-2 в ходе развития плода.

В крови инсулиноподобные факторы роста соединяются с шестью белками, связывающими ростовые факторы (ИФРСБ); эти белки контролируют функции ИФР, секвестрируя циркулирующие молекулы ИФР и следя за их биодоступностью, т.е. возможностью связываться с рецепторами клеток-мишеней. Во время беременности ИФРСБ-1 продуцируется в децидуальной оболочке, а все ИФРСБ-1 в амниотической жидкости имеют материнское происхождение [142]. Избыточная экспрессия ИФРСБ-1 в децидуальной оболочке угнетает рост плаценты и плода преимущественно за счет секвестрации плацентарного ИФР-2 [142]. Интересно, что ген *ИФР-2* является импринтным геном, который экспрессируется только отцовским аллелем [143]. Гены, экспрессируемые только отцовскими аллелями, отвечают за рост плаценты и плода, в то время как гены, экспрессируемые только материнскими аллелями, подавляют рост плода [144]. Утрата ИФР-2 импринтинга сочетается с замедлением внутриутробного роста, которое считают следствием дисфункции плаценты [145]. При синдроме Беквита–Видемана аномальное метилирование центров импринтинга на 11-й хромосоме приводит к дополнительной экспрессии ИФР-2 материнскими аллелями, которая в норме подавлена. Избыточный ИФР-2, продуцируемый при этом заболевании, вызывает макросомию плода [146].

Данные о том, что отцовские гены способствуют росту плаценты, подтверждают концепцию генетического конфликта между геномами матери и плода [50]. Вес и здоровье плода в конечном счете зависят от размера плаценты. Ростовые факторы, увеличивающие размер плаценты, дают плоду преимущества, потому что позволяют ему более эффективно извлекать ресурсы из организма матери. Передача отцовских генов следующему поколению становится более вероятной, если максимально снабжение плода питательными веществами. С другой стороны, материнские гены не только должны выжить и быть переданы следующему поколению, они также должны сделать так,

World peace!

чтобы текущая беременность не нарушила будущую репродуктивную способность матери. Материнские гены (например, ИФРСБ-1) выдержали естественный отбор, чтобы противостоять действию импринтных отцовских генов, таких как ген *ИФР-2*.

Семейство эпидермального фактора роста

К гормонам семейства эпидермального фактора роста относят собственно эпидермальный фактор роста (ЭФР), гепарин-связывающий ЭФР-подобный фактор роста (ГСЭФР), амфирегулин, бетацеллюлин, эпирегулин и трансформирующий фактор роста α (ТФР-α). ГСЭФР экспрессируется клетками синцитиотрофобласта и цитотрофобласта; эта экспрессия относительно высока в первом триместре, а затем начинает снижаться [147]. Факторы семейства эпидермального фактора роста способствуют прорастанию трофобласта во время имплантации, а недостаток экспрессии ЭФР и/или нарушение передачи его сигналов сочетается с преэклампсией и задержкой роста плода [148, 149].

Семейство сосудистого фактора роста эндотелия

Семейство фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) представляет собой совокупность пептидов, к которым относят ФРЭС-А (который часто обозначают просто как ФРЭС), ФРЭС-В, ФРЭС-С, ФРЭС-D, ФРЭС-Е (являющиеся продуктом транскрипции одного гена, но претерпевающие разный сплайсинг), а также четыре сплайсинговых варианта фактора, продуцируемого клетками трофобласта и получившего название плацентарного фактора роста (ПФР) [150–154]. Эти пептиды стимулируют митозы и подавляют апоптоз в эндотелиальных клетках и стимулируют образование новых кровеносных сосудов за счет ангиогенеза и васкулогенеза, а также улучшают кровоснабжение тканей за счет вазодилатации и повышения микрососудистой проницаемости [155, 156]. Действие ФРЭС и ПФР опосредуется двумя тирозинкиназными рецепторами FMS-подобной тирозинкиназы-1 (ELT-1) и вставочным доменом киназного рецептора (KDR) [157–159]. Растворимая форма ELT-1 (sELT-1) также существует и присутствует в крови, где связывает ФРЭС и ПФР, ограничивая их ангиогенетическую активность [160].

Ремоделирование маточных спиральных артериол и продолжающийся во время беременности ангиогенез, направленный на поддержание необходимого уровня васкуляризации матки, жизненно важны для нормального протекания беременности. Эти события происходят под контролем ФРЭС и ПФР, экспрессируемых цитотрофобластом, синцитиотрофобластом и стромальными клетками ворсин плаценты, а также рецепторов к ФРЭС и ПФР, экспрессируемых эндотелиальными клетками в месте контакта плаценты и матки [161–163]. Плацентарная система ФРЭС/ПФР играет роль в развитии осложнений беременности, в частности преэклампсии, которая вызывается плацентарными факторами, влияющими на гемодинамический гомеостаз матери [164]. Считается, что в этиологии преэклампсии главную роль играет гипоксия плаценты, обусловленная ограничением прорастания трофобласта в материнские спиральные артерии, что способствует нарушению перфузии матки на более поздних сроках беременности [165, 166] — это в свою очередь приводит в действие компенсаторные механизмы с участием системы ФРЭС/ПФР, призванные усилить плацентарную перфузию за счет модулирования материнской гемодинамики. Один механизм заключается в том, что гипоксия усиливает плацентарную экспрессию ФРЭС, который через киназную сигнальную систему KDR повышает трофобластную экспрессию sELT1 [167], что ведет к повышению концентрации этого соединения в материнской крови. При беременности, осложненной преэклампсией, концентрация циркулирующего в материнской крови sELT1 повышается в сравнении с нормальной беременностью [168–170], а следовательно, уровень sELT1 может служить биологическим маркером риска развития преэклампсии, отличающим нормальное течение беременности от состояния, угрожающего преэклампсией [171, 172]. Избыток sELT1 в материнской крови может привести к нарушению функции материнского эндотелия, а значит, к таким симптомам преэклампсии, как артериальная гипертония и протеинурия [173]. Таким образом, плацентарная система ФРЭС/ПФР, как представляется, играет ключевую роль в поддержании функций сосудистой системы матери для обеспечения адекватной перфузии плаценты, необходимой для нормального роста и развития плода и плаценты, а также в реализации компенсаторных механизмов, включающихся в ответ на неадекватную перфузию плаценты, которая может отрицательно повлиять на сосудистую систему матери и вызвать такое осложнение беременности, как преэклампсия.

Семейство фактора роста фибробластов

Подобно ФРЭС, семейство фактора роста фибробластов (ФРФ), которое состоит из 23 представителей от ФРФ-1 до ФРФ-23, представлено полипептидами, обладающими митогенными свойствами, влияющими на миграцию эндотелиальных клеток и способствующими образованию кровеносных сосудов. Эффекты ФРФ опосредуются четырьмя специфическими высокоаффинными поверхностными клеточными рецепторами (ФРФР-1–ФРФР-4). В человеческой плаценте экспрессируются преимущественно ФРФ-2 и ФРФ-10, которые локализуются в ворсинчатом трофобласте и соединительнотканной строме мезенхимных ворсин [174, 175]. Интересно, что каждый из этих четырех рецепторов экспрессируется клетками Хофбауэра [175, 176] — мононуклеарными фагоцитами, играющими ключевую роль в репарации поврежденных тканей, воспалении, атерогенезе и развитии опухолей. ФРФ стимулируют клетки Хофбауэра к продукции множества факторов роста и цитокинов, участвующих в репарации тканей. Активация клеток Хофбауэра факторами роста фибробластов может способствовать росту плаценты, облегчая рост почек синцитиотрофобласта. Возможно также, что ФРФ, действуя на плацентарные клетки Хофбауэра, способствует репарации тканей плаценты во время беременности.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Плацентарные адипокины

Адипокины — это факторы, продуцируемые жировой тканью и влияющие на метаболический гомеостаз, чувство насыщения и на репродукцию. В настоящее время известны такие адипокины, как лептин, адипонектин, резистин и грелин. Адипокины, продуцируемые в плаценте, регулируют адаптацию материнского метаболизма к беременности, в частности повышают инсулинорезистентность [177].

Лептин (белок, состоящий из 146 аминокислотных остатков) продуцируется преимущественно адипоцитами и является главным регулятором чувства пищевого насыщения и индекса массы тела, а его уровень в крови, как полагают, является отражением наличного запаса энергии в депо и показателем состояния питания [178]. Действуя на свои рецепторы в гипоталамусе, лептин снижает потребление пищи и способствует снижению массы тела [179]. Считается, что в репродуктивной системе лептин координирует состояние массы тела с репродуктивной функцией [180]. В целом лептин можно считать пермиссивным фактором. Импульсная гипоталамическая секреция ГнРГ не происходит до тех пор, пока концентрация лептина не достигает некоторого порогового уровня. Такой механизм действия обеспечивает достаточные для нормального протекания беременности запасы питательных веществ.

В ходе беременности главным источником лептина является плацента [181]. Лептин, продуцируемый плацентой, секретируется главным образом в кровь матери, и вследствие этого концентрация лептина в крови повышается во время беременности. В первом триместре уровень лептина в материнской плазме вдвое превышает уровень в отсутствие беременности и продолжает нарастать во втором и третьем триместрах [182], когда он продуцируется, кроме того, в хорионе и амнионе [183]. Уровень лептина снижается до исходного уровня (до наступления беременности) в течение 24 ч после родов [184].

Влияние плацентарного лептина на биологические функции материнского организма не выяснено. Аномально высокий уровень лептина в материнской крови сочетается с сахарным диабетом и артериальной гипертонией, а в крови пупочной вены высокая концентрация лептина говорит в пользу ожирения плода [185]. Интересно, что при беременности уровень лептина в крови матери не коррелирует с индексом массы тела, в отличие от положения в отсутствие беременности. Вероятно, беременность — это состояние, характеризующееся гиперлептинемией и одновременно резистентностью к лептину, при этом лептин перестает влиять на пищевое поведение, чувство насыщения и на метаболическую активность [186]. Лептин обладает липолитической активностью и способствует мобилизации жирных кислот из жировой ткани. Лептин также может действовать в печени, поджелудочной железе и мышцах, где снижает чувствительность этих тканей к инсулину и стимулирует мобилизацию глюкозы. Человеческая плацента экспрессирует лептиновые рецепторы, и, следовательно, лептин по паракринному механизму может модулировать функции плаценты. Лептин индуцирует продукцию ХГЧ в клетках трофобласта, а также, как представляется, усиливает рост плаценты, стимулируя митогенез, захват клетками аминокислот и синтез внеклеточного матрикса [187, 188].

Адипонектин, резистин и грелин также продуцируются в плаценте и секретируются как в материнский, так и в фетальный компартмент. Так же как в случае с лептином, эти адипокины влияют на материнский метаболический гомеостаз для поддержания беременности и усиления снабжения плода питательными веществами [44, 189].

Внеклеточные пузырьки плаценты

Ворсинчатый трофобласт и синцитиотрофобласт продуцируют внеклеточные пузырьки (называемые также экзосомами или микрочастицами), которые содержат биологически активные сигнальные факторы в форме нуклеиновых кислот (мессенджер-РНК, микроРНК и некодирующие РНК), белков и липидов [190]. Экзосомы, пузырьки диаметром 30–100 нм, продуцируемые клетками трофобласта, с помощью эндосомального транспорта перемещаются в материнский компартмент [190]. Плацентарные экзосомы оказывают свое биологическое действие, сливаясь с плазматическими мембранами клеток-мишеней и высвобождая биологически активные факторы в цитоплазму этих клеток [191]. Плацентарные экзосомы могут регулировать активность ближних и дальних мишеней, являясь главными переносчиками активных веществ от плаценты/плода к матери. Экзосомы выявляются в крови матери, начиная с 6-й недели беременности, и их концентрация растет по ходу беременности пропорционально росту плаценты [190]. МикроРНК плацентарных экзосом влияют на функции местных иммунокомпетентных клеток, повышая резистентность к вирусной инфекции [192]. Кроме того, плацентарные экзосомы переносят в материнский компартмент факторы, влияющие на иммунологическую толерантность матери в отношении плода в месте контакта с ним [193–195]. Таким образом, внеклеточные пузырьки в форме экзосом опосредуют взаимодействие между плодом и матерью с помощью пакетов специфических сигнальных молекул, которые мембраной защищены от расщепления в крови, благодаря чему могут оказывать специфическое воздействие на клетки-мишени в организме матери.

Концентрация экзосом (плацентарных и неплацентарных) в крови матери и состав их содержимого сочетаются с такими осложнениями беременности, как преэклампсия, преждевременные роды, задержка внутриутробного роста и сахарный диабет беременных [196]. Это позволяет предположить, что содержимое плацентарных экзосом не только участвует в физиологически нормально протекающей беременности, но и может быть использовано как биологический маркер для предсказания специфических осложнений беременности.

Внеклеточные пузырьки, происходящие из трофобласта, также содержат фрагменты (длиной до 200 пар оснований) фетальной ДНК, которые секретируются в кровь матери. Эту ДНК называют свободной фетальной внеклеточной ДНК. Свободная фетальная внеклеточная ДНК образуется в клетках трофобласта,

World peace!

но обнаруживается в крови матери [197, 198]. Свободная фетальная внеклеточная ДНК начинает определяться в крови матери, начиная приблизительно с 7-й недели беременности, и ее количество прогрессивно увеличивается в ходе беременности, так что в конце ее в крови матери свободная фетальная внеклеточная ДНК составляет около 4% всей внеклеточной ДНК в материнской крови [199]. После отхождения плаценты концентрация свободной фетальной внеклеточной ДНК в материнской крови быстро снижается. Физиологическая роль свободной фетальной внеклеточной ДНК и причина, по которой она упакована в пузырьки, которые отшнуровываются от клеток трофобласта в материнский компартмент, неизвестны. Поскольку эту ДНК можно выделять и секвенировать, постольку ее можно использовать для неинвазивной пренатальной диагностики и выявления таких заболеваний, как сцепленные с Х-хромосомой генетические болезни и анеуплоидии, а также для определения пола плода [200].

Плацентарные стероидные гормоны и фетально-плацентарная единица

Продукция и метаболизм стероидных гормонов в плаценте зависят от наличия предшественников, поступающих в плаценту от плода и матери. Взаимозависимость плода, плаценты и матери в продукции стероидных гормонов привела к созданию концепции об интегральной фетально-плацентарно-материнской стероидогенной единице. Для того чтобы понять эту концепцию, будет полезно вспомнить общие пути биосинтеза стероидных гормонов (*рис. 11.7*; см. также обсуждение в главе 4).

Прогестерон

В течение беременности человеческая плацента продуцирует большие количества прогестерона. Это происходит в результате превращения холестерина липопротеинов низкой плотности, извлекаемого из крови матери, в прегненолон, который затем превращается в прогестерон [143]. Холестерин превращается в прегненолон в митохондриях клеток трофобласта под действием фермента P450scc. Эта реакция ограничивает скорость образования прогестерона в плаценте. Превращение прегненолона в прогестерон тоже происходит в митохондриях и катализируется 3β-гидроксистероиддегидрогеназой типа 1. Человеческая плацента неспособна превращать прогестерон в 17α-гидроксипрогестерон [201, 202]. Продукция прогестерона достигает 250 мг/сут к концу беременности, при этом концентрация его в крови составляет порядка 130 нг/мл.

Как следует из его названия, прогестерон является прогестагенным гормоном, т.е. гормоном, способствующим наступлению и поддержанию беременности, за что его называют «гормоном беременности». У всех исследованных до сих пор живородящих животных прекращение синтеза или действия прогестерона приводит к прерыванию беременности или к схваткам и изгнанию плода. Роль прогестерона в поддержании беременности и механизмы, какими это действие прекращается для запуска родовой деятельности, обсуждаются ниже в этой главе.

Эстрогены

Главная роль эстрогенов в течении беременности заключается в стимуляции роста матки и усилении ее кровоснабжения. Эстрогены также влияют на развитие молочных желез, готовя их к лактации. Во время родов эстрогены противодействуют действию прогестерона, усиливая сокращения матки и расслабляя шейку матки.

Эстрогены синтезируются в плаценте из С-19 стероидов [204]. Главным предшественником эстрогенов в плаценте является дегидроэпиандростерон-С, поступающий из надпочечников плода. Так как в плаценте имеет место высокая концентрация сульфатазы, фермента, отщепляющего сульфатную группу, ДГЭА-С легко расщепляется и превращается в свободный (неконъюгированный) дегидроэпиандростерон, который затем превращается в андростендион под действием 3β-гидроксистероиддегидрогеназы-1.Человеческая плацента также экспрессирует большие количества

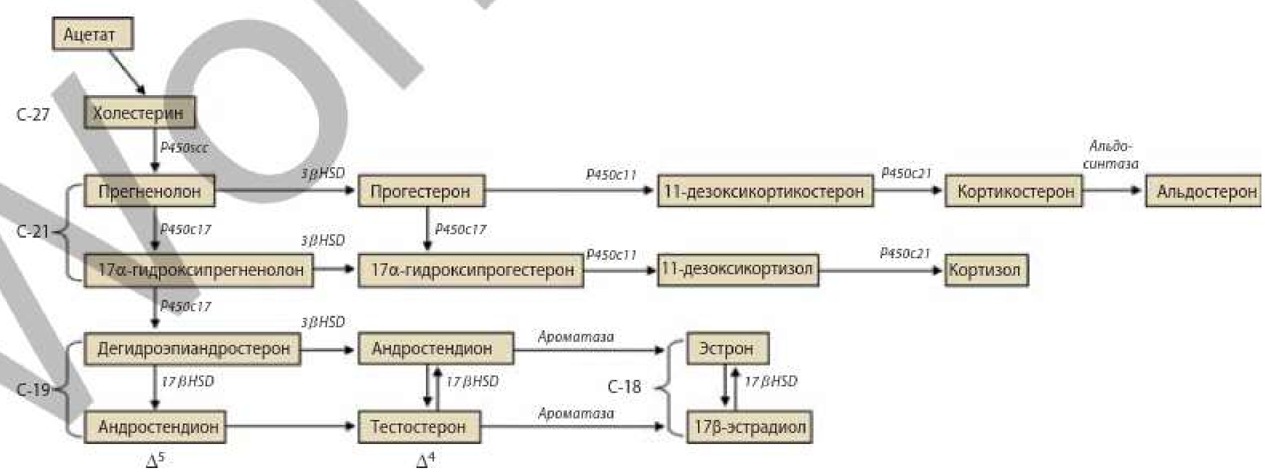


РИС. 11.7. Пути биосинтеза стероидных гормонов. С-21 соединения включают прогестины и надпочечниковые кортикостероиды. С-19 соединения включают андрогены, а С-18 соединения включают эстрогены. Стероиды с двойной связью между 5-м и 6-м атомами углерода в стероидном ядре (Δ^5-стероиды) показаны слева, а соединения с двойной связью между 4-м и 5-м атомами углерода стероидного ядра (Δ^4-стероиды) показаны справа. *Курсивом* выделены названия ферментов, метаболизирующих стероиды

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

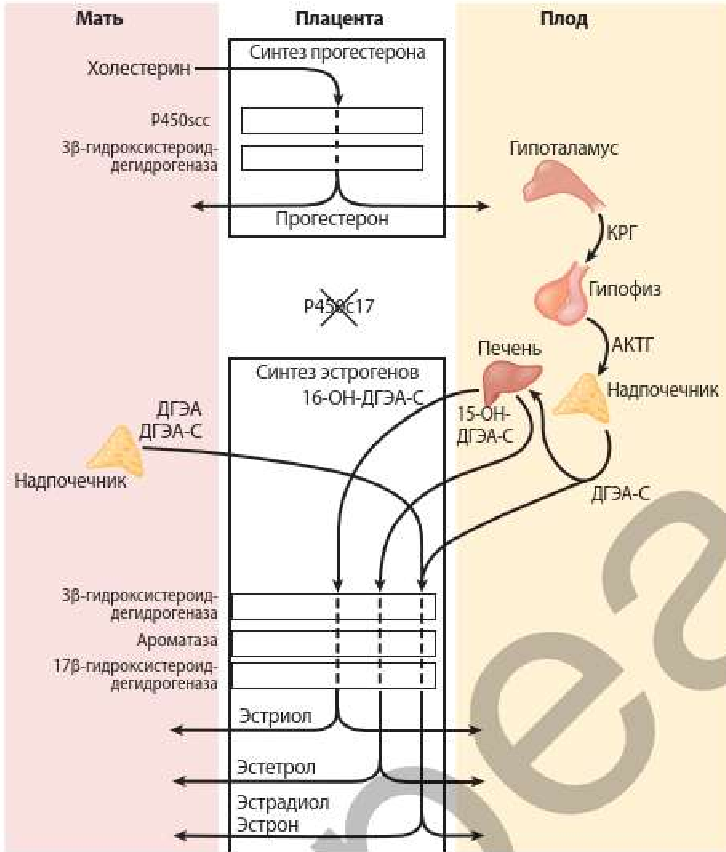


РИС. 11.8. Биосинтез прогестерона и эстрогенов в человеческой плаценте. Прогестерон продуцируется главным образом из материнского холестерина. 450c17 не экспрессируется в человеческой плаценте, поэтому прогестерон не может превращаться в С-19 андрогены. Вместо этого эстрогены синтезируются из предшественников С-19 андрогенов (главным образом из ДГЭА-С), поступающих из надпочечников матери и плода. ОН-ДГЭА-С — гидроксидегидроэпиандростерона сульфат (Из: Mesiano S: Roles of estrogen and progesterone in human parturition. *Front Horm Res* 27:86, 2001)

фермента ароматазы, который превращает андростендион в эстрон, после чего фермент 17β-гидроксистероиддегидрогеназа превращает эстрон в эстрадиол (эта реакция легко обратима) (*рис. 11.8*).

Основным эстрогеном, продуцируемым во время беременности, является эстриол, имеющий дополнительную гидроксильную группу в положении 16. Эстриол составляет около 90% эстрогенов в моче беременной женщины, куда он секретируется в виде конъюгатов с сульфатом и глюкуронидом. Продукция эстриола в плаценте возрастает по ходу беременности от 2 мг/24 ч на 26-й неделе беременности до 35–45 мг/24 ч к моменту родов [205]. Во время родов концентрация эстриола в материнской крови составляет 8–13 нг/100 мл [206]. В противоположность этому продукция эстриола у небеременной женщины настолько мала, что в крови он не определяется [206].

Плацентарный эстриол образуется в результате уникального для человека (и высших приматов) процесса биосинтеза, характерного для состояния беременности. Процесс начинается с ДГЭА-С, поступающего из надпочечных желез плода. Когда ДГЭА-С материнского или фетального происхождения достигает плаценты, из него образуются эстрон и эстрадиол. Однако небольшие количества того и другого соединения превращаются в плаценте в эстриол. Кроме того, некоторая часть ДГЭА-С претерпевает гидроксилирование в положении 16α с образованием 16α-гидроксиДГЭА-С, преимущественно в печени плода и в более ограниченной степени в его надпочечниках. В плаценте фермент сульфатаза катализирует превращение 16α-гидроксиДГЭА-С в 16α-гидроксиДГЭА, который затем ароматизируется с образованием эстриола. Таким образом, уровень эстриола в материнской крови отражает стероидогенную активность гипоталамо-гипофизарной оси плода. В организме матери эстриол образует конъюгаты с сульфатом и глюкуронидом в печени и в таком виде экскретируется с мочой [207]. Функция эстриола при беременности служит предметом оживленного обсуждения. В большинстве биологических систем эстриол является слабым эстрогеном, активность которого составляет 1% от активности эстрадиола и 10% от активности эстрона. Однако на фоне беременности эстриол в матке стимулирует маточно-плацентарный кровоток с такой же эффективностью, как и другие эстрогены [208].

Другим плацентарным эстрогеном, происходящим из предшественников в организме плода, является эстетрол, образующийся в результате гидроксилирования ДГЭА-С в положениях 15 и 16. Функция этого эстрогена неизвестна. Относительные уровни прогестерона и эстрогенов (эстрона, эстрадиола, эстриола

World peace!

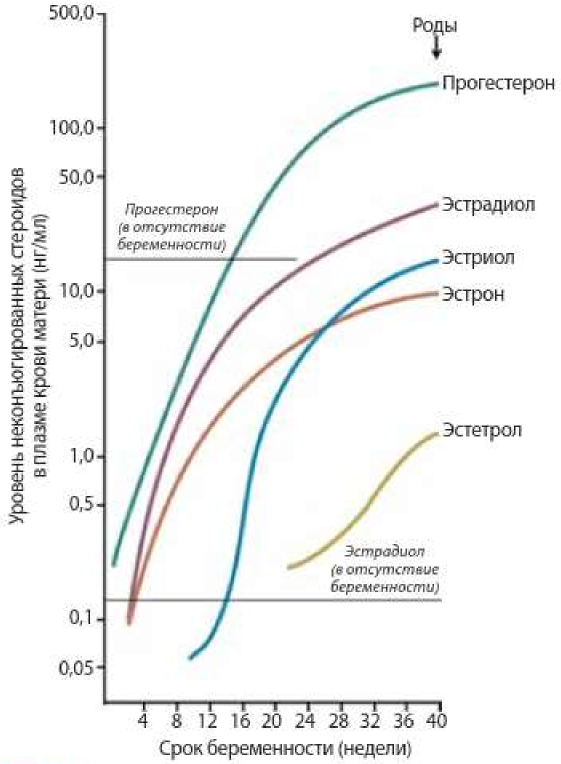


РИС. 11.9. Схема, показывающая динамику концентрации прогестерона и эстрогенов (эстрадиола, эстрона и эстриола) в течение беременности у человека в сравнении со средними концентрациями гормонов в крови нормально менструирующей женщины

и эстетрона) в материнской крови во время беременности приведены на *рис. 11.9.*

Продукция эстрогенов человеческой плацентой чрезвычайно велика, а концентрация их в циркулирующей крови на несколько порядков величин выше, чем физиологическая их концентрация в крови небеременной женщины. Ключевой вопрос, следовательно, заключается в следующем: для чего плацента продуцирует так много эстрогенов? Заболевания, при которых значительно снижается синтез плацентарных эстрогенов (например, при анэнцефалии, врожденной липоидной гиперплазии коры надпочечников, дефиците плацентарной ароматазы, дефиците плацентарной сульфатазы), позволили пролить свет на роль плацентарных эстрогенов в беременности у человека. Несмотря на небольшое удлинение срока беременности в некоторых случаях дефицита плацентарной сульфатазы [210–212] и анэнцефалии [213–216], в большинстве случаев значительное снижение синтеза эстрогенов в плаценте оказывает весьма слабое воздействие на развитие плода и плаценты, а также на своевременное наступление родов. Точно так же беременность на фоне снижения синтеза эстрогенов вследствие дефицита плацентарной ароматазы [217, 218] протекает совершенно нормально, хотя у матери и плода женского пола наблюдают признаки вирилизации из-за избытка андрогенов. Таким образом, высокий уровень эстрогенов плацентарного происхождения, возможно, не играет критически важной роли для нормального протекания беременности и родов, а важная роль плацентарной ароматазы заключается в том, чтобы метаболизировать циркулирующие андрогены, чтобы защитить плод женского пола и мать от вирилизации.

Эти наблюдения не исключают роли эстрогенов в контроле течения беременности у человека. Несмотря на то что уровень материнских эстрогенов при беременности у женщин с дефицитом их плацентарного синтеза является низким в сравнении с уровнем при нормальной беременности, он все же остается в пределах нормальной концентрации эстрогенов (1–1,6 нмоль/л) [217, 218] и сравним с уровнем в середине менструального цикла и во время лютеиновой фазы (0,6–2,0 нмоль/л). Таким образом, несмотря на неспособность плаценты продуцировать эстрогены при таких нарушениях, как дефицит ароматазы, тканимишени эстрогенов все же подвергаются действию относительно высокого уровня эстрадиола. Это позволяет предположить, что для нормального протекания человеческой беременности достаточно минимального уровня концентрации эстрогенов в крови, а количество эстрогенов, продуцируемых плацентой, является избыточным.

Плацентарный метаболизм глюкокортикоидов

Большую часть срока беременности плацента экспрессирует 11β-гидроксистероиддегидрогеназу типа 2 (11β-HSD-2), которая инактивирует кортизол, катализируя его превращение в кортизон [219, 220]. В то время как концентрация кортизола в крови матери в 3 раза превышает его концентрацию в крови плода, биохимический барьер препятствует переходу кортизола от матери плоду. Это важно, потому что экспозиция плода к высокой концентрации кортизола не только нарушает деятельность гипоталамо-гипофизарной оси плода, но вызывает у плода также снижение веса и артериальную гипертонию [221–223].

Исследования, проведенные на плаценте бабуина, позволяют предположить, что эстрогены повышают экспрессию 11β-HSD-2 в плаценте. Так как синтез эстрогенов в плаценте требует андрогенов-предшественников, синтезируемых в надпочечниках плода (отчасти под влиянием фетального АКТГ гипофизарного происхождения), регуляция эстрогенами активности 11β-HSD-2 осуществляется по петле отрицательной обратной связи, в результате чего материнский кортизол не нарушает деятельность гипоталамо-гипофизарной оси плода [224].

Нейроэндокринная система плода

- Перинатальная выживаемость и дальнейшее здоровье плода зависят от упорядоченного функционального созревания фетальной нейроэндокринной системы в процессе подготовки способности новорожденного поддерживать гомеостаз организма и приспосабливаться к жизни вне утробы матери.

Адекватное функциональное созревание нейроэндокринной системы в течение внутриутробной жизни плода оказывает глубокое воздействие на состояние

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

здоровья во взрослом состоянии [225]. Этот феномен, называемый влиянием внутриутробного развития на взрослую жизнь, впервые наблюдали в ходе эпидемиологических исследований, которые показали связь между нарушениями состояния питания во внутриутробном периоде и развитием артериальной гипертонии, инсулинорезистентности и ожирения, которые в свою очередь предрасполагают к сердечно-сосудистым заболеваниям, сахарному диабету и метаболическому синдрому во взрослом состоянии [226].

Гипотеза зависимого развития постулирует функциональную пластичность развития нейроэндокринной системы и органов плода, в соответствии с которой единый генотип дает начало множеству «нормальных» фенотипов в ответ на влияния окружающей среды (например, питание матери и испытываемый ею стресс). Таким образом плод готовится к жизни вне чрева матери, модулируя функции своих физиологических систем в соответствии с ожидаемыми условиями по сигналам со стороны материнского организма. Интересно, что после рождения нейроэндокринная пластичность уже не проявляется. Время нейроэндокринной пластичности ограничено внутриутробным периодом и ранним периодом новорожденности, а физиологические изменения являются перманентными. Например, исследования на животных показывают, что изменения базальной и обусловленной стрессом активности гипоталамо-гипофизарной оси плода, зависящие от голодания матери, сохраняются и после рождения. Изменения в путях реакции на стресс могут лежать в основе патофизиологических нарушений, происходящих во взрослом состоянии [227, 228].

Физиологические, биохимические и генетические механизмы, которые опосредуют реактивную пластичность фетального нейроэндокринного развития, отчетливо не определены. Считают, что в этих процессах значимую роль играет плацента, хотя остается неясным, каким образом информация, касающаяся окружающей среды, передается от матери плоду через плаценту [229]. Как было сказано выше, плацента продуцирует множество гормонов, которые могут влиять на пути развития фетальных нейроэндокринных осей. Например, плацентарный КРГ может модулировать ответы коры надпочечников плода на действие АКТГ и таким образом устанавливать исходный уровень активности гипоталамо-гипофизарной системы [230].

Возможно также, что нарушения условий во внутренней среде могут индуцировать изменения структуры хроматина, приводя к эпигенетическим изменениям, которые изменяют экспрессию генов и сохраняются во взрослом состоянии [231]. Наиболее частыми эпигенетическими модификациями являются метилирование цитозина в динуклеотидах Ц и Г и посттрансляционные модификации (например, ацетилирование) гистонов. Метилирование в области генов-промоторов обычно подавляет экспрессию расположенных ниже генов, влияя на активность всего транскрипционного механизма [232]. Эти химические модификации не затрагивают первичную последовательность геномной ДНК, но за счет митозов передаются следующим поколениям клеток [233. В преимплантационном периоде эмбриональные клетки претерпевают несколько волн деметилирования, которые отменяют все эпигенетические метки, порождая клетки, обладающие широким потенциалом развития. Затем, по мере развития эмбриона, ДНК снова метилируется. Это дает возможность окружающей среде влиять на эпигеном (геномное распространение эпигенетических меток) [234]. Эпигенетические модификации в ходе развития являются, следовательно, возможным механизмом индуцируемой окружающей средой фенотипической пластичности и дают адекватное объяснение эффектам от пренатальной и перинатальной экспозиции плода к окружающей среде (например, к недостатку питания) и их влияния на функции нейроэндокринной системы и на риски заболеваний в последующие периоды жизни [235–238].

Современное понимание закономерностей развития основных нейроэндокринных систем плода у человека обсуждается ниже.

Гипоталамические гормоны

К концу 5-й недели беременности в утолщении на внутренней поверхности диэнцефального канала можно различить зачаток гипоталамуса. Затем этот зачаток дифференцируется с образованием комплекса связанных между собой ядер. К 9–10-й неделе выявляется срединное возвышение гипоталамуса, а на 15–16-й неделе обнаруживаются нервные волокна связей гипоталамических ядер. Гипофизотропные гормоны ГнРГ, ТРГ, КРГ, рилизинг-гормон гормона роста (РГГР) и соматостатин появляются в гипоталамусе плода в это же время (*табл. 11.2*).

Гонадотропин-рилизинг-гормон

Фетальный гипоталамус человека продуцирует иммунореактивный и биологически активный ГнРГ к 10-й неделе беременности. Между 10-й и 22-й неделями концентрация ГнРГ в фетальном гипоталамусе остается

Табл. 11.2. Онтогенез человеческих фетальных гипоталамических и гипофизарных гормонов

Гормон	Срок обнаружения (в неделях)
Гипоталамические гормоны	
Гонадотропин-рилизинг-гормон	14
Тиреотропин-рилизинг-гормон	10
Соматостатин	14
Допамин	11
Рилизинг-гормон гормона роста	18
Кортикотропин-рилизинг-гормон	16
Гипофизарные гормоны	
Пролактин	16,5
Гормон роста	10,5
Кортикотропин (АКТГ)	7
Тиреотропный гормон (тиреотропин)	13
Лютеинизирующий гормон	10,5
Фолликулостимулирующий гормон	10,5

World peace!

постоянной (0,27–13,1 пг/мг) и одинакова у обоих полов. Секреция ГнРГ фетальным гипоталамусом носит импульсный характер [239, 240]. У плодов макаки-резуса мужского мола гипофизарно-гонадная ось активна уже в последней трети беременности. Гипофиз в ответ на действие ГнРГ продуцирует ЛГ, а яички продуцируют тестостерон в ответ на действие ЛГ [241]. Такая же ситуация, видимо, имеет место и у человеческих плодов мужского пола. Пока неизвестно, какая ситуация в этом отношении складывается у плодов женского пола.

Тиреотропин-рилизинг-гормон

На ранних сроках беременности в гипоталамусе человеческого плода обнаруживается значительное содержание ТРГ [239]. Так же как в случае ГнРГ, уровень содержания ТРГ не проявляет никакой корреляции с половой принадлежностью плода или со сроком внутриутробного развития. Присутствие ТРГ в фетальном гипоталамусе на ранних сроках беременности позволяет предположить, что ТРГ играет какую-то роль в регуляции секреции ТТГ, а возможно, и пролактина.

Рилизинг-гормон гормона роста и соматостатин

РГГР обнаруживается в нейронах фетального гипоталамуса и в его трактах на 18-й неделе, и содержание его увеличивается до 30-й недели беременности [242]. Одновременное обнаружение РГГР в телах нейронов и волокнах проводящих трактов говорит о том, что гормон высвобождается в портальные сосуды гипофиза в середине беременности. Иммунореактивный соматостатин обнаруживается в гипоталамусе человеческого плода, начиная с 10–22-й недели беременности [239]. В отличие от ГнРГ и ТРГ, содержание соматостатина в гипоталамусе плода увеличивается на протяжении всей беременности.

Кортикотропин-рилизинг-гормон и аргинин-вазопрессин

КРГ является мощным стимулятором секреции АКТГ и высвобождения β-эндорфина гипофизом плода [243]. Аргинин-вазопрессин (АВП) также непосредственно стимулирует секрецию АКТГ фетальным гипофизом и является, таким образом, синергистом КРГ [240]. Нервные волокна гипоталамуса, содержащие иммунореактивный КРГ, начинают обнаруживаться в срединном возвышении на сроке 14–16 недель [242, 244]. Иммунная и биологическая активность КРГ и иммунная активность АВП обнаруживается в экстрактах человеческого гипоталамуса, начиная с 12–13-й недели беременности [244].

Секреция человеческих КРГ и АВП повышается по мере прогрессирования беременности, а биологическая активность КРГ в фетальном гипоталамусе, измеренная по воздействию на изолированные клетки гипофиза крыс, усиливается в присутствии АВП. Таким образом, фетальный человеческий гипоталамус обладает способностью регулировать продукцию АКТГ гипофизом в самом начале второго триместра. Степень взаимодействия фетального человеческого КРГ и АВП с плацентарным КРГ в регуляции секреции фетального АКТГ остается неясной.

Катехоламины и допамин

Катехоламины в клетках, отдающих проекции из аркуатных ядер во внутренние и наружные слои срединного возвышения, появляются в интервале с 12-й по 16-ю неделю [245]. Допамин присутствует в фетальном гипоталамусе в промежутке между 11-й и 15-й неделями в концентрации, вдвое превышающей концентрацию в гипоталамусе взрослого человека. Гипоталамический допамин подавляет высвобождение пролактина из фетального гипофиза именно в это время [246].

Гипофизарные гормоны

Зачаток гипофиза появляется в виде эпителиального выпячивания кармана Ратке, образуясь из бугорка в ротовой ямке. Выпячивание зачатка гипофиза появляется на 4-й неделе и отделяется от ротовой ямки на 5-й неделе. Дно турецкого седла образуется на 7-й неделе и отделяет гипофиз от эпителия на месте его происхождения. Предшественники клеток, секретирующих гормоны гипофиза, образуются в вентральных нервных гребнях первичной нервной трубки. Эта область также дает начало промежуточному мозгу, а это означает, что гипоталамус и передняя доля гипофиза имеют одинаковое происхождение в эмбриогенезе.

Гипофиз увеличивается в размере и числе клеток за счет пролиферации клеточных тяжей в мезенхиму, начиная с 6-й недели беременности. Капилляры прорастают в мезенхимную ткань кармана Ратке и промежуточного мозга на 8-й неделе, а срединное возвышение становится различимым к 9-й неделе. Гипоталамо-гипофизарная сосудистая система плода остается интактной с 11-й по 16-ю неделю.

Передняя доля гипофиза содержит специализированные, происходящие из эпителия секреторные клетки пяти типов: 1) лактотрофы, продуцирующие пролактин; 2) соматотрофы, продуцирующие гормон роста; 3) кортикотрофы, продуцирующие АКТГ; 4) тиреотрофы, продуцирующие ТТГ; 5) гонадотрофы, продуцирующие ЛГ и ФСГ.

Внутри гипофиза клетки, содержащие АКТГ, обнаруживаются на 7-й неделе, а клетки, содержащие β-липотропин и β-эндорфин, — на 8-й неделе, клетки, содержащие ГР и ЛГ, обнаруживаются на 10,5-й неделе, а ТТГ-содержащие клетки — на 13-й неделе. Клетки, содержащие меланоцит-стимулирующий гормон (МСГ), которые, вероятно, содержат и β-липотропин, появляются на 14-й неделе, а пролактин-содержащие клетки обнаруживаются на сроке 16,5 недель (см. табл. 11.2) [247]. Для нормальной регуляции функций секреторных клеток переднего гипофиза требуется много компонентов, в первую очередь гипофизотропные факторы, вырабатываемые гипоталамусом, а также нервные и сосудистые связи, соединяющие гипоталамус и гипофиз; эти элементы появляются у плода задолго до окончания первой половины беременности. *In vitro* фетальный гипофиз приматов адекватно реагирует практически на все гипофизотропные факторы к середине срока беременности. Реагирует ли он на них *in vivo*, предстоит показать непосредственно, хотя в опытах с катетеризацией сосудов плода макаки-резуса было

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

показано, что плод реагирует по крайней мере на один гипофизотропный фактор — на ГнРГ [341].

Фетальная гипофизарно-надпочечниковая ось

Зачаток человеческой коры надпочечников впервые обнаруживается приблизительно на 4-й неделе беременности в виде утолщения целомического эпителия в вырезке между зачатком мочеполового гребня и дорсальной брыжейкой. К 5-й неделе эти первичные клетки начинают мигрировать к краниальному полюсу мезонефроса, где образуется их скопление с образованием структуры, напоминающей надпочечную железу. Клетки, которым предстоит стать стероидогенными клетками коры надпочечников и гонад, происходят из соседних областей целомического эпителия и морфологически идентичны. В общем в области, расположенной медиально от мезонефроса, образуются клетки будущей коры надпочечников, в то время как в области вентральной по отношению к мезонефросу, образуются клетки, из которых в дальнейшем формируются гонады.

Во время последних двух третей беременности у людей и высших приматов фетальные надпочечники непропорционально увеличены в размере и характеризуются чрезвычайным ростом стероидогенной активности. Рост осуществляется за счет гипертрофии коры, происходящей под контролем местных ростовых факторов, в том числе ФРФ и ИФР-2, в ответ на стимуляцию со стороны АКТГ [248–250].

В течение большей части всего срока беременности фетальная кора надпочечников человека состоит из отчетливо отделенных друг от друга зон — фетальной зоны и дефинитивной зоны. Фетальная зона составляет от 80 до 90% всей коры и является основным местом роста и стероидогенеза. В середине беременности фетальная зона продуцирует за сутки 100–200 мг ДГЭА-С, который является в количественном отношении главным стероидом, продуцируемым фетальной надпочечной железой человека во время беременности. Как следует из названия, фетальная зона существует только во время беременности; вскоре после рождения она подвергается инволюции или ремоделированию. Между клетками фетальной зоны находятся многочисленные незрелые нейробласты. Эти клетки скапливаются к моменту рождения с образованием мозгового слоя надпочечников.

Дефинитивная зона (именуемая также взрослой корой, неокортексом или перманентной зоной) содержит узкую полоску мелких, плотно упакованных базофильных клеток, которые отличаются структурными характеристиками, типичными для клеток в состоянии пролиферации. Внутренние их слои образуют дугообразные тяжи, которые посылают колонки клеток в наружную область фетальной зоны. Клетки дефинитивной зоны начинают напоминать стероидогенно активные клетки на поздних сроках беременности, секретируя в конце третьего триместра минералокортикоиды.

Ультраструктурные и функциональные исследования позволили выявить и третью зону, расположенную между фетальной и дефинитивной зонами и названную переходной зоной, клетки которой проявляют черты, промежуточные между чертами клеток фетальной и дефинитивной зон. После середины беременности клетки переходной зоны обладают способностью синтезировать кортизол, по каковой причине их можно отнести к аналогу клеток пучковой зоны коры надпочечников взрослого. К 30-й неделе беременности дефинитивная и переходная зоны начинают приобретать признаки клубочковой и пучковой зон взрослых надпочечников соответственно. Таким образом, на поздних сроках беременности фетальная кора надпочечников представляет собой рудиментарную форму коры надпочечников взрослого человека.

Постнатальное ремоделирование коры надпочечников у приматов включает в себя сложную волну дифференцировки, такую, что внутренняя часть фетальной зоны атрофируется, но зато развиваются клубочковая и пучковая зоны [251]. Фетальная зона у человека ремоделируется за счет процессов апоптоза [252]. Долгое время в науке придерживались того взгляда, что зоны взрослой коры надпочечников формируются из дефинитивной зоны. Тем не менее нет никаких данных в пользу того, что у новорожденного имеет место надпочечниковая недостаточность, когда происходит атрофия фетальной зоны. Более вероятно, что развившаяся взрослая кора надпочечников присутствует и функционирует еще до рождения. Действительно, морфологические и функциональные исследования показывают, что рудиментарные клубочковая и пучковая зоны присутствуют у плода уже на поздних сроках беременности [252].

АКТГ, секретируемый фетальным гипофизом, является главным тропным регулятором активности фетальной коры надпочечников. Тем не менее АКТГ не может действовать на надпочечники непосредственно. В течение последних двух третей беременности фетальная зона растет быстро и продуцирует большое количество стероидов, несмотря даже на то, что секреция АКТГ растет относительно слабо. Вскоре после рождения фетальная зона подвергается быстрой инволюции, но экспозиция коры к АКТГ сохраняется, хотя концентрация его остается низкой. В регуляции роста и функций фетальной коры надпочечников играют роль и другие факторы, возможно, специфичные для внутриутробной среды. Соединения, продуцируемые плацентой (например, ХГЧ), как полагают, тоже участвуют в этих процессах, а пептидные факторы роста, продуцируемые местно внутри фетальной коры, как представляется, влияют на рост и развитие фетальной коры надпочечников, опосредуя или модулируя тропное действие АКТГ [254, 255].

Признаки стероидогенеза в фетальных надпочечниках впервые обнаруживаются на 6–8-й неделе беременности, когда клетки в развивающихся надпочечниках дифференцируются и приобретают стероидогенные характеристики. Приблизительно на 12-й неделе беременности концентрация эстриола в материнской крови стремительно возрастает (приблизительно в 100 раз). Это возрастание совпадает по времени с началом увеличения размеров фетальной зоны и началом секреции

World peace!

АКТГ фетальным гипофизом [247]. Продукция человеческими фетальными надпочечниками дегидроэпиандростерона-сульфата продолжается до окончания беременности и значительно возрастает во втором и третьем триместре. К моменту родов человеческие фетальные надпочечники продуцируют около 200 мг ДГЭА-С в сутки. Таким образом, плацентарная продукция эстриола служит непосредственным отражением стероидогенной активности фетальной гипоталамо-гипофизарной оси. По этой причине раньше эстриол в материнской крови использовали как биологический маркер, позволяющий определить состояние плода.

Момент, когда фетальные надпочечники начинают продуцировать физиологически значимые количества кортизола, пока не определен точно. Однако ответ на этот вопрос отчасти получен на основе наблюдения детей с врожденной гиперплазией коры надпочечников (ВГКН). При ВГКН, в результате дефицита фермента 21-гидроксилазы (P450c21), фетальные надпочечники не в состоянии синтезировать кортизол [256]. В результате секретируется избыточное количество АКТГ в соответствии с петлей отрицательной обратной связи. Новорожденные женского пола с врожденной гиперплазией коры надпочечников часто рождаются с дефектами урогенитального синуса и вирилизацией, которая развивается в результате избыточного воздействия андрогенов на урогенитальный синус. Поскольку это заболевание развивается в результате надпочечниковой глюкокортикоидной недостаточности, это наблюдение позволяет думать, что у плодов женского пола кора надпочечников продуцирует достаточное количество кортизола с 10-й недели беременности, что позволяет регулировать секрецию АКТГ и предотвращать чрезмерную продукцию надпочечниковых андрогенов и защитить от вирилизации женский урогенитальный синус у девочек. Экспрессия ключевых ферментов метаболизма стероидов позволяет предположить, что кора человеческих фетальных надпочечников не синтезирует кортизол *de novo* из холестерина до 30-й недели беременности [253]. Это, однако, не исключает той возможности, что на ранних сроках беременности кортизол синтезируется из прогестерона, как своего предшественника [257].

Так как судьба метаболизма прегненолона с самого начала определяется в точке взаимодействия ферментов P450c17 и 3β-гидроксистероиддегидрогеназы, стероидогенный потенциал клеток можно определять по паттерну экспрессии этих двух ферментов (см. рис. 11.7). Экспрессия 3β-HSD клетками человеческой фетальной коры надпочечников является критически важным этапом метаболизма прегненолона, потому что он обеспечивает клетки способностью превращать Δ_5–3β-гидроксистероиды в Δ_4–3-кетостероиды, необходимые для продукции минералокортикоидов и глюкокортикоидов. Между 12-й и 22-й неделями беременности человеческая фетальная кора надпочечников не продуцирует 3β-гидроксистероиддегидрогеназу. После 22-й недели экспрессию 3β-HSD можно обнаружить сначала в дефинитивной зоне, а позднее также и в переходной зоне. В фетальной зоне этот фермент не экспрессируется во все время беременности. Напротив, экспрессия P450c17 происходит очень активно в переходной и фетальной зонах и отсутствует в дефинитивной зоне на протяжении всей беременности [253, 258].

Постоянное отсутствие 3β-HSD и экспрессия большого количества P450c17 в фетальной зоне согласуется с тем фактом, что этот компартмент продуцирует только C19/Δ_5-стероиды, в частности ДГЭА. Отсутствие P450c17 в дефинитивной зоне и позднее появление там экспрессии 3β-HSD подтверждает тот факт, что на поздних сроках беременности в этом компартменте продуцируются минералокортикоиды. Коэкспрессия 3β-HSD и P450c17 в переходной зоне указывает на то, что эта зона может продуцировать глюкокортикоиды (*рис. 11.10*).

Были также исследованы стероидогенные ферменты, действующие ниже по цепи от P450c17 и 3β-HSD [259]. Их локализация и онтогенез подтверждают концепцию о том, что из дефинитивной зоны развивается клубочковая зона, переходная зона есть аналог пучковой зоны, а фетальная зона аналогична сетчатой зоне.

У приматов продукция минералокортикоидов в фетальной коре надпочечников на ранних сроках

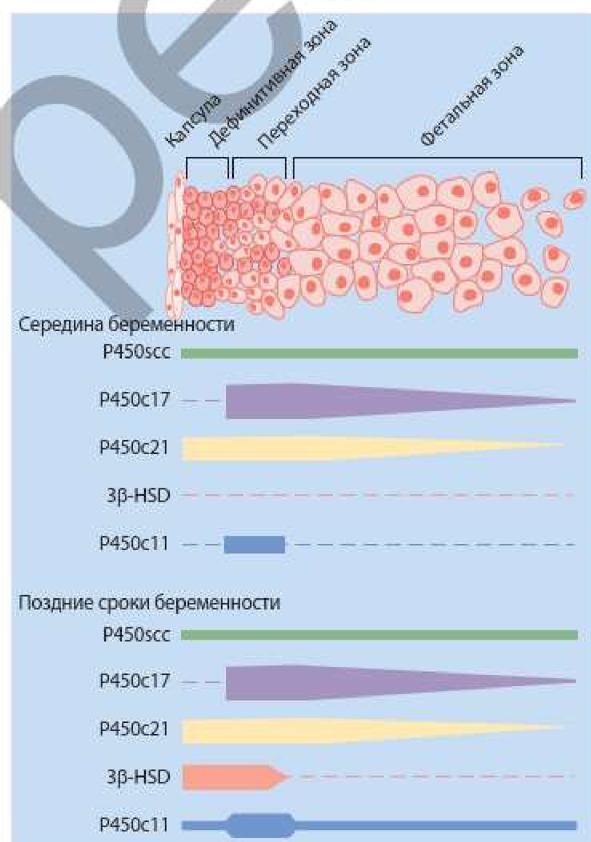


РИС. 11.10. Схематическое изображение локализации экспрессии ферментов P450scc, 3β-гидроксистероиддегидрогеназы (3β-HSD), P450c17, P450c21 и P450c11 в коре надпочечников приматов в середине и на поздних сроках беременности. Толщина линии указывает на относительную интенсивность экспрессии. *Штриховая линия* означает отсутствие экспрессии. Обратите внимание на отсутствие экспрессии P450c17 в дефинитивной зоне на всем протяжении беременности и на экспрессию 3β-HSD только в дефинитивной и переходной зонах на поздних сроках беременности (Из: Mesiano S, Jaffe RB: Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev* 18:378–403, 1997)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

беременности мала, но увеличивается в третьем триместре. К моменту родов 80% альдостерона в фетальной крови человека и макаки-резуса происходит из фетальных надпочечников [260]. В промежутке между 18-й и 21-й неделями беременности в фетальных надпочечниках человека метаболические пути синтеза альдостерона локализованы в дефинитивной зоне, но активность его низка, и он не реагирует на стимуляторы его секреции [261, 262].

Рецепторы ангиотензина II (АТ-1 и АТ-2) присутствуют на клетках фетальной человеческой коры надпочечников после 16-й недели беременности [263]. Рецептор АТ-2 локализован главным образом на клетках дефинитивной зоны, в то время как рецептор АТ-1 в меньшем количестве обнаруживается и в фетальной, и в дефинитивной зоне. Таким образом, в первом и втором триместрах беременности способность клеток фетальной коры надпочечников к синтезу минералокортикоидов минимальна, несмотря на экспрессию рецепторов к ангиотензину.

Фетальная гипофизарно-гонадная ось

Основы нормального полового созревания в пубертатном периоде и развития нормальной репродуктивной системы взрослого человека закладываются в период внутриутробного развития параллельно с развитием фетальной гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Нарушения функции этой системы могут привести к необратимой потере половых клеток и утрате репродуктивного потенциала.

Изучение плодов с анэнцефалией показало, что половая дифференцировка эмбриона и раннее развитие гонад не зависят от гипофизарных гонадотропных клеток плода. У анэнцефальных плодов мужского пола наблюдают уменьшение числе клеток Лейдига, в то время как число сперматогониев остается нормальным [264]. У анэнцефалов и нормальных плодов семявыносящие протоки развиваются в одни и те сроки. У анэнцефальных плодов женского пола яичники нормально развиваются до 32-й недели беременности. К моменту родов яичники анэнцефальных плодов меньше, чем в норме, отсутствуют центральные фолликулы, а мейотическое развитие оогониев до появления примордиальных фолликулов даже не начинается [264]. Таким образом, гипофизарные гонадотропины необходимы для пролиферации гранулезных клеток лишь незадолго до родов; в меньшей степени они необходимы для выживания ооцитов посредством регуляции активности гранулезных клеток. На основании исследований, проведенных на макаках-резусах, фетальные гонадотропины необходимы для пролиферации гранулезных клеток и образования фолликулярной жидкости только на поздних сроках беременности [265].

Фетальные яички проявляют стероидогенную активность и синтезируют тестостерон *de novo* [266]. Секреция тестостерона клетками Лейдига необходима на различных стадиях беременности для адекватного роста и дифференцировки внутренних и наружных мужских гениталий. У плодов макаки-резуса мужского пола *in utero* продукцию тестостерона можно стимулировать инъекцией ХГЧ, а также путем стимуляции гипофизарно-тестикулярной оси инъекцией ГнРГ [242, 267]. Холестерин липопротеинов низкой плотности может служить предшественником для синтеза стероидов в фетальных яичках и индуктором стероидогенеза в яичках [268]. Неудивительно, что в фетальных яичках низка активность ароматазы [269].

В отличие от мужчин, продукция стероидных гормонов яичников не является необходимой для формирования женского фенотипа. Более того, мейоз в яичнике начинается относительно рано, но значительной продукции эстрогенов не происходит до поздних сроков жизни плода, хотя активность ароматазы начинает определяться в яичниках с 8-й недели беременности [270]. Наколенные данные говорят о том, что, хотя в фетальных яичниках имеет место определенная ферментативная активность, они не способны синтезировать эстрогены *de novo*, и, вероятно, стероидогенез в них заторможен в течение всего срока беременности.

Так же как в случае фетальной коры надпочечников, местно продуцируемые ростовые факторы, действуя по паракринному и аутокринному механизмам, возможно, играют критически важную роль в регуляции роста и развития фетальных гонад [271]. Развитие фетальных яичек описано в главе 16, а развитие фетальных яичников — в главах 8 и 16.

Фетальная гипофизарно-тиреоидная ось

В плоде человека щитовидная железа приобретает свое характерное морфологическое строение и способность накапливать йод и синтезировать йодтиронины к 10–12-й неделе беременности. Одновременно на 10–12-й неделе в гипоталамусе начинает обнаруживаться гипоталамический ТРГ, когда в гипофизе образуются тиреотропные клетки, а в фетальном гипофизе и сыворотке крови плода начинает обнаруживаться ТТГ. Также в крови плода обнаруживается и тироксин (T_4) [272].

До середины беременности функция щитовидной железы плода осуществляется на базальном уровне. После этого секреторная активность щитовидной железы увеличивается, и в сыворотке повышается концентрация T_4. Это повышение, вероятно, связано с установлением сообщения между гипоталамической и гипофизарными частями портальной системы гипофиза. Концентрация ТТГ в гипофизе и сыворотке начинает повышаться незадолго до повышения уровня T_4. Максимальная концентрация ТТГ достигается в начале третьего триместра и дальше остается на прежнем уровне до родов.

У макак-резусов ответ ТТГ на ТРГ имеет место в момент, эквивалентный у человека третьему триместру [273]. В отличие от взрослых особей, введение трийодтиронина (T_3) плоду не подавляет ответ ТТГ на ТРГ у приматов [273]. У детей, родившихся в период между 26-й и 28-й неделями, имеет место ответ на введение экзогенного ТРГ в виде повышения уровня циркулирующего ТТГ, как это происходит и у взрослых.

К моменту родов секреция ТТГ у человеческого плода может быть подавлена введением T_4 [274, 275]. Кроме того, повышение концентрации T_4 в пуповинной

World peace!

крови сочетается с выраженным подавлением всплеска ТТГ у новорожденного [275]. Этот ингибирующий эффект T_4 опосредуется, вероятно, превращением T_4 в T_3 в гипофизе. Концентрация T_3 и T_4 непрерывно повышается в течение последнего триместра, несмотря на то что содержание ТТГ в сыворотке крови все это время не изменяется [275].

Концентрация T_3 в сыворотке крови плода обычно не определяется приблизительно до 30-й недели беременности, а затем начинает постепенно повышаться [275]. Пренатальное повышение концентрации T_3 происходит в течение нескольких недель и, возможно, связано с повышением концентрации кортизола [276]. Сразу после рождения (в течение первых 4–6 ч) уровень циркулирующего T_3 повышается еще больше до концентрации, в 3–6 раз превышающей таковую *in utero* [276, 277]. В начале третьего триместра в крови человеческого плода высока концентрация реверсивного трийодтиронина (около 250 нг/100 мл), а затем она начинает постепенно снижаться и уменьшается вплоть до родов [275, 277, 278], а затем сохраняется неизменной в начале неонатального периода.

Резкий подъем уровня гипофизарного ТТГ происходит, когда новорожденный ребенок покидает матку. Это повышение ТТГ стимулирует захват йода щитовидной железой и приводит к высвобождению в кровь тиреоидных гормонов. Максимальная концентрация ТТГ достигается в течение 30 минут после родов. После этого в течение первых суток после родов наблюдается быстрое снижение концентрации ТТГ, а затем в течение следующих 2 дней происходит ее дальнейшее медленное снижение. Сывороточный уровень T_3 и T_4 достигает пика в течение 24 ч, а затем медленно снижается в течение первых недель постнатального периода [279].

Связывание йодтиронина и созревание рецепторов к тиреоидным гормонам в организме человеческого плода не обнаружены. У крыс созревание ядерных рецепторов к T_3 в печеночных клетках наблюдают в течение первых нескольких недель после рождения [280]. Захватывающая способность рецепторов и, вероятно, аффинность возрастают в течение первых 3–4 недель после рождения. В головном мозгу (в отличие от печени) ядерные рецепторы к T_3 образуются рано; их плотность не отличается от плотности у взрослого человека; число их возрастает особенно быстро в течение первых трех суток неонатального периода [281].

Тем не менее имеет место несовпадение между связывающей способностью T_3-рецепторов головного мозга и реакцией мозга на тиреоидные гормоны у новорожденного и взрослого. Ни та, ни другая функция не реагирует на введение экзогенного T_3 увеличением потребления кислорода, α-глицерофосфатдегидрогеназы или ферментов превращения яблочной кислоты [281]. Представляет интерес наблюдение, согласно которому тиреоидные гормоны повышают концентрацию фактора роста нервов в головном мозге взрослых и новорожденных мышей [282], в связи с чем было высказано предположение о том, что фактор роста нервов опосредует воздействие тиреоидных гормонов на развитие головного мозга [281].

Фетальный гипофизарный гормон роста

ГР продуцируется и секретируется человеческим фетальным гипофизом начиная с 8–10-й недели беременности [283]. Уровень ГР в плазме крови плода достигает своего пика (около 6 нмоль/л) к середине беременности, а затем постепенно снижается, и к родам составляет около 1,5 нмоль/л. Считается, что пик секреции обусловлен неограниченной продукцией, так как в культуре клеток гипофиза плода в период от 9-й до 16-й недели они отвечают повышением секреции в ответ на введение рилизинг-гормона гормона роста, но не отвечают на подавляющее воздействие соматостатина [284]. Альтернативное объяснение: петля отрицательной обратной связи регуляции секреции гормона роста, возможно, развивается позднее, чем стимуляция со стороны РГГР. Физиологический контроль продукции и секреции ГР в гипофизе созревает к родам.

Роль гормона роста у плода остается неясной. Анэнцефальный плод рождается с нормальным ростом и весом, что позволяет предполагать, что рост плода контролируется факторами, отличными от гипофизарного фетального гормона роста. Кандидатами на такую роль являются плацентарный гормон роста и пролактин. Понятно, что гипофизарный гормон роста необходим для постнатального роста и развития, поэтому эта система должна быть зрелой к моменту рождения. Однако наиболее вероятно, что в росте и развитии плода его гипофизарный ГР играет минимальную роль.

Фетальный гипофизарный пролактин

В первой половине беременности у человеческого плода уровень пролактина в сыворотке крови очень низок. Гипофиз начинает секретировать пролактин на 25–30-й неделе беременности, постепенно увеличивая его продукцию, которая достигает пика к моменту родов [285]. Уровень экспрессии пролактина гипофизом плода прогрессивно увеличивается, начиная приблизительно с 15-й недели. У анэнцефальных плодов содержание пролактина в гипофизе находится в нормальных пределах, указывая на то, что продукция гормона в гипофизе не зависит от гипоталамического контроля на протяжении большей части беременности [285].

Механизмы контроля секреции пролактина посредством тиреотропин-рилизинг-гормона и допамина созревают лишь на поздних сроках беременности и в течение первых нескольких месяцев после рождения [283, 285]. В культуре клеток гипофиза человеческого плода, полученных в середине беременности, эстроген стимулирует, а допамин подавляет секрецию пролактина [283]. Интересно, что повышение концентрации фетального гипофизарного пролактина по мере прогрессирования беременности происходит параллельно повышению секреции эстрогенов, а это говорит о том, что на продукцию пролактина фетальным гипофизом эстрогены влияют на протяжении всей беременности. Роль пролактина в развитии плода остается неясной.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Созревание плода и наступление родов

- Адекватное время наступления родов исключительно важно для успешного завершения беременности и соответствует степени нейроэндокринного развития плода, которое должно обеспечить наступление родов, когда плод в достаточной степени созрел для самостоятельной жизни вне чрева матери. Процесс родов запускается гормональными сигналами плода и материнского компартмента, и эти сигналы инициируют сокращения матки.

Созревание органов плода и подготовка к внеутробной жизни

В момент рождения плод внезапно оказывается в положении, требующем установить и поддерживать физиологический гомеостаз независимо от плаценты в изменившейся окружающей среде. Выживание новорожденного, следовательно, зависит от функциональной зрелости, достигнутой за время внутриутробного развития, зрелости, позволяющей существовать вне материнской матки. Критически важными являются органы, взаимодействующие с окружающей средой и извлекающие оттуда жизненно необходимые ресурсы (например, легкие, кишечник и иммунная система), а также органы, поддерживающие гомеостаз (например, гипоталамо-гипофизарная ось, почки, печень и поджелудочная железа). Согласованное созревание плода и адекватное время наступления родов, такое, что рождение происходит, когда плод является достаточно зрелым для того, чтобы выжить уже в качестве новорожденного, является чрезвычайно важным условием выживания новорожденного.

Многие исследования, проведенные на животных разных биологических видов, показали, что глюкокортикоиды способствуют функциональному созреванию систем органов плода [286]. К жизненно важным процессам, индуцируемым глюкокортикоидами, относятся образование сурфактанта в фетальных легких; активность ферментных систем фетального кишечника, сетчатки, поджелудочной железы, щитовидной железы и головного мозга; а также отложение гликогена в фетальной печени. У овец созревание фетальных органов индуцируется предродовым всплеском секреции кортизола фетальными надпочечниками [287]. Этот всплеск секреции кортизола, кроме того, запускает начало родов (этот вопрос обсуждается ниже в настоящей главе). Таким образом, у овец фетальная гипоталамо-гипофизарная ось через кортизол опосредует физиологическую связь между временем наступления родов и созреванием фетальных органов.

Влияние глюкокортикоидов на созревание фетальных легких имеет особую важность. Неспособность к газообмену в результате незрелости легких (респираторный дистресс-синдром) является ведущей причиной заболеваемости и смертности недоношенных новорожденных. Женщинам, у которых имеют место преждевременные роды, вводят синтетические глюкокортикоиды, которые легко проникают через плацентарный барьер. Такое лечение значительно повышает выживаемость недоношенных, так как способствует ускорению созревания легких и уменьшает тяжесть респираторного дистресс-синдрома.

Пока неясно, в какой степени кортизол фетальных надпочечников регулирует созревание органов плода. Природные эксперименты показывают, что созревание человеческого плода на поздних сроках беременности не зависит от продукции кортизола корой фетальных надпочечников. У плодов с врожденной гиперплазией коры надпочечников вследствие дефицита фермента P450c21 происходит значительное снижение уровня кортизола в крови, тем не менее эти дети, как правило, рождаются в срок без очевидных признаков незрелости органов [288]. Это наблюдение позволяет предполагать, что кортизол, продуцируемый корой фетальных надпочечников, не играет значимой роли в созревании органов плода, и что есть другой источник глюкокортикоидов (вероятно, материнские надпочечники), и именно эти гормоны стимулируют созревание фетальных органов в конце беременности. Возможно также, что созревание человеческого плода зависит не только от глюкокортикоидов, что в этом процессе участвуют и другие факторы.

Несмотря на то что кортизол стимулирует созревание фетальных органов и систем, он также может оказывать и отрицательное воздействие на развитие плода. Для защиты плода от этих отрицательных эффектов человеческая плацента ограничивает поступление материнского кортизола в фетальный компартмент в течение большей части беременности за счет экспрессии фермента 11β-гидроксистероиддегидрогеназы, который превращает кортизол в неактивный кортизон [220]. Таким образом, на протяжении большей части беременности плацента формирует биохимический барьер, препятствующий поступлению в организм плода материнского кортизола.

На поздних сроках человеческой беременности (на 34–35-й неделе) плацентарный барьер, удерживающий поступление материнского кортизола, становится слабее. Свидетельством этому является тот факт, что концентрация эстриола в материнской крови на поздних сроках беременности обратно пропорциональна циркадным изменениям уровня кортизола, циркулирующего в материнской крови [289]. То есть когда уровень кортизола в крови матери поднимается, концентрация эстриола становится ниже. Это указывает на то, что в конце беременности некоторая часть материнского кортизола преодолевает плацентарный барьер, проникает в фетальный компартмент и подавляет секрецию АКТГ фетальным гипофизом, что приводит к снижению продукции ДГЭА-С в надпочечных железах плода и в конечном счете к снижению продукции эстриола в плаценте. Увеличение переноса материнского кортизола в организм плода, вероятно, является тем резервным механизмом, за счет которого происходит дополнительное созревание фетальных легких. Этим можно объяснить тот факт, что плод с глюкокортикоидной недостаточностью появляется на свет без явных признаков незрелости органов.

World peace!

Процесс родов у человека

Процесс родов включает: 1) переход миометрия из состояния покоя в состояние сильнейшего сокращения; 2) ремоделирование шейки матки, такое, что она размягчается и расширяется, чтобы обеспечить продвижение плода; 3) ослабление и разрыв плодных оболочек. Эти скоординированные во времени события можно разделить на отчетливо отличающиеся друг от друга фазы на основании сократительной активности миометрия (*рис. 11.11*) [290].

Фаза 0 (фаза покоя). В течение большей части беременности миометрий находится в состоянии расслабления и относительно нечувствителен к воздействию утеротонинов (факторов, стимулирующих сокращения матки, например простагландины, ПГ, и окситоцин, ОТ), а шейка матки остается закрытой и жесткой. Этот период, называемый фазой 0 или фазой покоя, находится под контролем расслабляющих утеротонинов, таких как β-адренергические соединения, простагландин I_2, релаксин, кортикотропин-рилизинг-гормон, пептиды, родственные паратиреоидному гормону, окись азота, а также утеротропинов (факторов, модулирующих функцию и рост матки), в частности прогестерона. В целом, можно сказать, что расслаблению миометрия способствуют факторы, активирующие аденилатциклазу или гуанилатциклазу и повышающие в результате внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) соответственно.

Фаза 1 (переходная). Перед началом активной стадии родов миометрий претерпевает трансформацию фенотипа, которую называют фазой 1, в ходе нее миометрий приобретает способность мощно и ритмично сокращаться, при этом становясь более чувствительным к утеротонинам. Пробуждение из фазы покоя инициируется прекращением активности прогестерона и повышением влияния эстрогенов на экспрессию генов, что приводит к биофизическим изменениям в миометрии и шейке матки.

Трансформация миометрия сопровождается экспрессией группы специфических генов, кодирующих особые, так называемые *ассоциированные с сокращением белки* (contraction-associated proteins, CAP), к которым относят:

- коннексины (например, коннексин-43), заполняющие щелевые контакты между клетками миометрия, обеспечивая быстрое прохождение электрических и химических сигналов между прилежащими клетками, что позволяет осуществлять согласованные координированные сокращения;
- ионные каналы (например, кальциевые каналы), которые определяют величину мембранного потенциала покоя и возбудимость;
- утеротониновые рецепторы (например, рецепторы к окситоцину и простагландинам);
- ферменты, определяющие скорость местного синтеза утеротонинов (например, простагландин-эндопероксидсинтаза-2 [PTGS2]).

Одновременно размягчается и становится более эластичной шейка матки в результате экспрессии коллагеназы и металлопротеиназ. Кроме того, в результате повышения экспрессии PTGS2 повышается внутриматочная продукция простагландинов E_2 и $E_{2\alpha}$.

Фаза 2 (активация). Увеличение экспозиции миометрия к простагландинам и повышение его чувствительности к простагландинам и окситоцину, в конечном счете приводят к началу фазы 2, которая определяется как начало активной родовой деятельности. В фазе 2 влияние утеротонических соединений индуцирует координированные ритмичные сокращения, сила которых прогрессивно нарастает. На пике активной родовой деятельности миометрий становится одной из самых сильных мышц организма (в пересчете на единицу массы). По мере уплощения шейки, которая становится все более податливой, сокращения толкают плод в направлении родового канала. По мере усиления сокращений повышенное давление плода на нижний сегмент матки расширяет размягченную шейку в степени, достаточной для прохождения плода и плаценты по родовому каналу.

Фаза 3 (гемостаз и инволюция). Начинается после изгнания плода, плаценты, плодных оболочек и децидуальной оболочки (слоя эндометрия, который сохраняется на протяжении всей беременности). Важно, что сокращения миометрия, стимулируемые главным образом окситоцином, продолжаются и в этой фазе, что



РИС. 11.11. Фазы родов у человека, выделяемые на основании сократительной активности миометрия при участии основных регуляторных утеротропинов и утеротонинов. ОТ — окситоцин: ПГ — простагландины (С изменениями из: Casey ML, Macdonald PC: Endocrine changes of pregnancy. In Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors: Williams Textbook of Endocrinology, Phyladelphia, 1998, WB Saunders, p. 1259)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

помогает сжать спиральные артериолы и остановить послеродовое кровотечение. В течение ближайших следующих недель матка постепенно возвращается в менструальное состояние за счет апоптоза и атрофии клеток миометрия. Помимо этого, происходит ремоделирование шейки, которая закрывается и снова становится жесткой.

Гормональный контроль родов у человека

Течение родов контролируется многими гормонами, влияющими на рост и сократимость миометрия и на механические свойства шейки матки. Основными гормонами такого рода являются прогестерон и эстрогены (преимущественно эстрадиол). В течение большей части беременности прогестерон активно блокирует начало родовой деятельности, обеспечивая расслабленное состояние эндометрия и закрытие шейки матки. Роды начинаются, когда прекращается прогестероновая блокада родовой деятельности. Прекращение активности прогестерона позволяет матке перейти в характерное для родов состояние и изгнать содержимое. Эстрогены, напротив, противодействуют эффектам прогестерона, стимулируя те биохимические и физические изменения в миометрии, шейке матки и плодных оболочках, которые инициируют начало родов. Таким образом, родовой статус беременной матки определяется балансом между сохраняющим беременность действием прогестерона и стимулирующими роды эффектами эстрогенов. В течение большей части беременности превалирует сохраняющая беременность активность прогестерона (т.е. прогестерон блокирует начало родов). Родовая деятельность запускается прекращением активности прогестерона, что дает возможность эстрогенам стимулировать сократительную активность и возбудимость миометрия, размягчение шейки матки и ослабление плодных оболочек.

Механизм и контроль прекращения действия прогестерона

В многочисленных исследованиях, проведенных на животных разных видов, была показана ключевая роль прекращения действия прогестерона в запуске процесса родов. У всех изученных к настоящему времени видов живородящих животных роды можно инициировать вмешательством, блокирующим синтез или действие прогестерона, и у большинства видов нормальные срочные роды запускаются уменьшением активности циркулирующего в крови прогестерона [292].

Механизм прекращения секреции прогестерона и контроль этого механизма различаются у животных разных видов. У некоторых животных (например, у грызунов) прогестерон во время беременности вырабатывается желтым телом, а прекращение секреции прогестерона происходит под влиянием гормонального сигнала из матки, который приводит к началу лютеолиза. У других видов (например, у овец или коров) прогестерон продуцируется плацентой, и прекращение его секреции происходит по сигналу, посылаемому плодом, в результате чего подавляется синтез прогестерона в плаценте. У овец прекращение секреции прогестерона происходит под действием всплеска секреции кортизола надпочечниками плода под действием кортикотропного гормона за 1–2 недели до начала родов [293]. Всплеск секреции фетального кортизола стимулирует экспрессию в плаценте фермента P450c17, который превращает прогестерон в андростендион, что способствует резкому снижению секреции плацентарного прогестерона [294]. Это также приводит к увеличению продукции плацентарных эстрогенов вследствие увеличения количества андростендиона, доступного для ароматизации (см. рис. 11.7). Падение уровня циркулирующего прогестерона в сочетании с повышением концентрации эстрогенов переводит матку и ее шейку в состояние родовой деятельности. Поскольку кортизол является главным стимулятором созревания фетальных органов, постольку предродовой всплеск секреции кортизола обеспечивает согласование срока родов с созреванием фетальных органов.

Несмотря на то что кортизол способствует функциональному созреванию фетальных органов и систем у человека, так же как у овец, его продукция фетальной осью гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников, как представляется, не является необходимой для инициирования родов у человека [288, 295]. Как уже было сказано выше, беременность разрешается нормально и в срок, если плод страдает врожденной гиперплазией коры надпочечников из-за неспособности к достаточному синтезу кортизола [288]. Перенос материнского кортизола в компартмент плода может компенсировать дефицит фетального кортизола при врожденной гиперплазии коры надпочечников, но маловероятно, что это замещение играет какую-то роль в запуске беременности, так как введение глюкокортикоидов женщинам с угрожающими преждевременными родами не влияет на протекание родовой деятельности.

Отличительный признак родов у человека и некоторых высших приматов заключается в том, что уровень циркулирующих в крови прогестерона и эстрогенов остается высоким на протяжении всей беременности, во время схваток и родов (см. рис. 11.9) [295]. Таким образом, у человека матка переходит в состояние родовой деятельности несмотря на сохранение высокой концентрации циркулирующего прогестерона, а на протяжении всей беременности матка находится в расслабленном состоянии несмотря на относительно высокую концентрацию эстрогенов. Тем не менее роды у женщин можно индуцировать на любом сроке беременности вмешательствами (например, введением мифепристона, антагониста прогестероновых рецепторов), подавляющими действие прогестерона [297]. Объяснение этого противоречия заключается в том, что у человека роды стимулируются функциональным, а не системным ослаблением действия прогестерона; в ходе такого ослабления клетки матки становятся рефрактерными к действию прогестерона; а функциональная активация эстрогенов объясняется повышением чувствительности миометрия к действию эстрогенов, стимулирующему родовую деятельность. Таким образом, физиологический контроль родовой деятельности у человека обусловлен гормональными взаимодействиями, которые регулируют чувствительность

Worldpeace!

маточных клеток-мишеней (преимущественно клеток миометрия) к прогестерону и эстрогенам.

Чувствительность к прогестерону определяется в первую очередь уровнем экспрессии и транскрипционной активностью ядерных прогестероновых рецепторов, которые принадлежат семейству лиганд-активируемых ядерных факторов транскрипции [298]. Транскрипция генов ПР контролируется двумя промоторами, которые продуцируют две главные изоформы — ПР-А и ПР-В. ПР-А является усеченной (на 165 аминокислотных остатков с N-конца) формой ПР-В. Прогестероновые ткани-мишени одновременно экспрессируют ПР-А и ПР-В в различных соотношениях в зависимости от типа тканей и наличия патологии. Таким образом, геномная чувствительность к прогестерону зависит от сочетанного действия ПР-А и ПР-В. В начальных исследованиях, в которых изучали транскрипционную активность ПР-А и ПР-В с использованием канонического чувствительного к прогестерону элемента ДНК, было показано, что после экспозиции к прогестерону максимальную транскрипционную активность проявлял рецептор ПР-В, в то время как сам по себе ПР-А проявляет минимальную транскрипционную активность и в зависимости от своего относительного количества в сравнении с ПР-В может подавлять транскрипционную активность ПР-В [299]. Эти данные привели к созданию гипотезы о том, что ПР-А и ПР-В составляют двойную систему контроля чувствительности к прогестерону, причем геномное действие прогестерона обратно пропорционально соотношению ПР-А/ПР-В. Вероятно, это ключевой механизм функционального прекращения активности прогестерона перед инициацией родовой деятельности у человека [300]. В соответствии с этой гипотезой, в нескольких исследованиях было обнаружено, что ПР-А подавляет транскрипционную активность ПР-В в клетках человеческого миометрия, а наступление родов сочетается со значимым повышением экспрессии ПР-А в миометрии и увеличением значения отношения ПР-А/ПР-В [300–305].

Были описаны и другие механизмы функционального прекращения активности прогестерона. Чувствительность к прогестерону можно подавить повышением экспрессии корепрессоров ПР-В, взаимодействием ПР с другими факторами транскрипции и ослаблением связывания ПР с ДНК [306–309]. В исследованиях было также показано, что прогестерон расщепляется до неактивных соединений, которые не могут связываться с ПР в клетках миометрия, в результате чего ПР оказываются без лигандов, а следовательно, не активируются [310–312]. Возможно также, что специфические микроРНК влияют на сигнальные пути ПР, изменяя экспрессию ключевых факторов транскрипции [311, 313]. Таким образом, современные данные указывают на то, что функциональное прекращение активности прогестерона в родах у человека опосредуется многими процессами, которые ослабляют способность лиганда активировать ПР-В в достаточной степени для того, чтобы обеспечить состояние покоя миометрия.

Воспаление и прекращение активности прогестерона

Во многих исследованиях было показано, что роды у человека представляют собой воспалительный процесс, они являются следствием стерильного воспаления на тканевом уровне в пределах миометрия, шейки матки и децидуальной оболочки [314–318]. Значительная доля преждевременных родов сочетается с внутриматочной инфекцией, клинически неявной инфекцией верхних отделов полового тракта и бактериальным воспалением влагалища [319–326]. У макак-резусов воспаление в матке и других тканях, отвечающих за сохранение беременности, предшествует началу родов [327, 328], а у макак-резусов и мышей введение провоспалительных веществ в матку вызывает начало преждевременных родов [329–331]. Роды также сочетаются с повышением продукции утеротонических простагландинов в плодных оболочках, что, вероятно, является следствием воспаления в прилежащих участках децидуальной оболочки.

Следствием гипотезы о том, что внутриматочное воспаление индуцирует начало родов, является другая гипотеза о том, что состояние покоя матки обеспечивается только в том случае, если подавлены провоспалительные сигнальные пути в маточных клетках. Прогестерон оказывает противовоспалительное действие, и было выдвинуто предположение, что именно за счет этого свойства он обеспечивает состояние покоя миометрия [332–334]. Прогестерон через ПР-В подавляет чувствительность клеток миометрия к медиаторам воспаления, подавляя активность нуклеарного фактора каппа-В (NFκB) — основного медиатора провоспалительных стимулов и регулятора транскрипции провоспалительных генов [335–337]. Важно, что ПР-А подавляет противовоспалительные эффекты ПР-В, что согласуется с гипотезой о важности отношения ПР-А/ПР-В [334]. Эти наблюдения позволяют предположить, что роды индуцируются физиологическими и патологическими факторами, которые влияют на способность ПР-А подавлять противовоспалительную активность ПР-В. Исследования на тканях человеческого миометрия и на бессмертных линиях клеток миометрия показывают, что провоспалительные цитокины повышают плотность ПР-А и их способность подавлять активность ПР-В [338], и что причиной этого является сайт-специфичное фосфорилирование ПР-А [339]. Таким образом, воспалительные стимулы, воздействующие на беременную матку, могут индуцировать роды, активируя опосредованное ПР-А функциональное прекращение активности прогестерона.

Во время беременности матка подвергается действию множества провоспалительных и вызывающих роды стимулов (таких как, например, растяжение матки, стресс матери и плода, старение матки, внутриматочная инфекция), эффект которых накапливается по мере прогрессирования беременности, что накладывает тяжелую воспалительную нагрузку на ткани матки. Было высказано предположение о том, что существует порог воспалительной нагрузки, по достижении которого происходит запуск родов за счет опосредуемого ПР функционального прекращения

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

активности прогестерона [339]. Согласно такой парадигме, прогестерон через ПР-В способствует сохранению состояния покоя миометрия главным образом за счет подавления чувствительности клеток матки к провоспалительным стимулам. Воспалительная нагрузка на матку возрастает с увеличением срока беременности, что в конечном счете (по достижении порога) приводит к активации протеинкиназ, которые фосфорилируют ПР-А по специфическим остаткам серина. Фосфорилирование ПР-А активирует его способность подавлять ПР-В, что ослабляет противовоспалительную активность прогестерона и ПР-В, что по механизму положительной обратной связи вызывает воспаление в тканях матки (*рис. 11.12*). Возникающее воспаление ведет к местному повышению продукции простагландинов, которые в свою очередь индуцируют родовую деятельность, усиливая сократимость миометрия и способствуя размягчению ткани шейки матки (*рис. 11.13*). Таким образом активируется механизм запуска родовой деятельности и открывается родовой канал. По механизму положительной обратной связи воспаление будет усиливаться, и это объясняет, почему трудно остановить начавшиеся роды. Данная модель позволяет предсказать, что срок наступления родов определяется уровнем порога воспалительной нагрузки и/или скоростью накопления этой нагрузки до достижения порога, по достижении которого происходит фосфорилирование ПР-А. Эту концепцию подтверждает учащение преждевременных родов, сочетающееся с инфекцией и воспалением в половых путях или со стрессовыми воздействиями на мать и плод; в свете такой концепции могут быть разработаны лечебные мероприятия, которые могли бы изменить ход накопления воспалительной нагрузки или разобщить

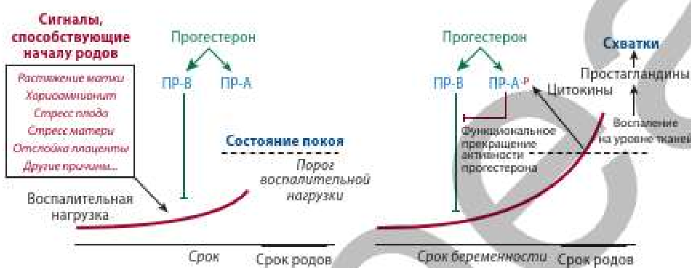


РИС. 11.12. Теоретическая модель взаимодействия между воспалительной нагрузкой и чувствительностью к прогестерону по мере прогрессирования беременности. В большинстве беременностей действие прогестерона через ПР-В обеспечивает состояние покоя миометрия. В ходе прогрессирования беременности стимулирующие начало родов сигналы из многочисленных источников (перечислены в рамке) повышают воспалительную нагрузку на беременную матку до тех пор, пока не будет достигнут порог, свыше которого в клетках миометрия активируется протеинкиназа, которая фосфорилирует ПР-А, что в свою очередь подавляет активность ПР-В, а это приводит к функциональному прекращению активности прогестерона. Согласно этой парадигме, время наступления родов определяется ходом кривой воспалительной нагрузки и порога воспалительной нагрузки

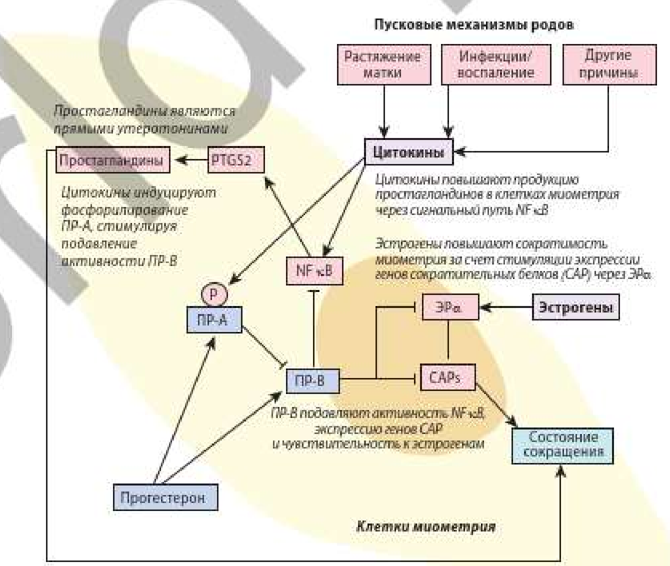


РИС. 11.13. Теоретическая модель, демонстрирующая, как прогестерон поддерживает матку в состоянии покоя и как различные физиологические стимулы, вызывающие наступление родов, инициируют каскад их событий. В клетках миометрия прогестерон, через ПР-В, способствует их релаксации, подавляя чувствительность к провоспалительным стимулам, подавляя экспрессию генов сократительных белков САР и подавляя чувствительность к эстрогенам. По мере прогрессирования беременности возрастает воспалительная нагрузка на матку. По достижении порога воспалительной нагрузки цитокины активируют киназу, которая фосфорилирует ПР-А, а этот рецептор в свою очередь подавляет активность ПР-В, что и приводит к функциональному прекращению активности прогестерона. Прекращение активности прогестерона / блокада ПР-В ведет к тканевому воспалению и местному повышению продукции простагландинов, которые вызывают сокращение миометрия и размягчение шейки матки. САР — ассоциированные с сокращениями белки; ЭР — эстрогенный рецептор; ПР — прогестероновый рецептор; NFκB — нуклеарный фактор κB; PTGS2 — простагландин-эндопероксидсинтаза-2

World peace!

воспаление и фосфорилирование ПР-А; подобные меры могли бы предотвратить преждевременные роды и контролировать сроки наступления родов.

Профилактика преждевременных родов прогестероном

За открытием естественной прогестагенной функции прогестерона очень скоро последовали попытки использовать этой свойство в клинике для предупреждения преждевременных родов. Несмотря на то что было известно, что уровень прогестерона во время беременности высок (приблизительно в 100 раз выше концентрации ПР), было высказано предположение, без соответствующего биохимического подтверждения, что увеличение концентрации прогестерона обеспечивает расслабленное состояние миометрия и предупреждает преждевременное наступление родов. Небольшие по масштабу исследования, проведенные в 1950–1960-е годы, показали, что введение высоких доз прогестерона (либо внутривенно матери, либо в амниотическую жидкость) снижало частоту спонтанных сокращений миометрия и чувствительность матки к окситоцину [340, 341]. Эти данные позволили предположить, что прогестерон можно использовать в клинике для подавления наступления родов. Однако последовавшие клинические испытания выявили множество побочных эффектов и привели к неблагоприятным исходам, и идея была оставлена. После этого в нескольких испытаниях исследовали возможность профилактического лечения введением синтетического капронового эфира 17α-гидроксипрогестерона. Было обнаружено, что этот прогестаген безопасен при беременности и снижает риск преждевременных родов [342–344]. Позднее были проведены более масштабные клинические испытания 17-гидроксипрогестерона и прогестерона, и было обнаружено, что профилактическое лечение природным прогестероном при его вагинальном введении [345] или 17-гидроксипрогестероном при внутримышечном введении длительно действующих препаратов дважды в неделю, начиная с середины беременности [346], снижало частоту преждевременных родов и приводило к улучшению состояния новорожденного. Однако этот благоприятный эффект проявлялся только у женщин с повышенным риском преждевременных родов, у женщин, у которых в анамнезе были преждевременные роды. Дальнейшие клинические испытания показали, что вагинальное введение прогестерона уменьшает риск преждевременных родов у женщин с укороченной шейкой матки; эта аномалия подтверждалась ультразвуковым исследованием в середине беременности [347–350]. Исследования эффективности вагинального введения прогестерона показали, однако, что такое лечение не снижает риск преждевременных родов в общей популяции [351], а введение 17-гидроксипрогестерона женщинам, беременным двойней, у которых повышена частота преждевременных родов, не оказывало положительного влияния на эту частоту [352]. Недавнее клиническое испытание профилактического лечения прогестероном (200 мг ежедневно с 22–24-й по 34-ю неделю беременности в форме вагинальных свечей) не подтвердило эффективность такого лечения в снижении риска преждевременных родов даже у женщин с исходным повышенным риском [353]. Несмотря на неоднозначность этих результатов, метаанализ выполненных исследований и систематические обзоры все же показали, что вагинальная терапия прогестероном на самом деле может снизить риск преждевременных родов и заболеваемость новорожденных, а также смертность среди женщин, беременных единственным плодом и с длиной шейки матки в середине третьего триместра 25 мм и меньше [354]. Причина, по которой эффективна терапия прогестероном, при таком малом числе исследований остается пока неясной, а пользу профилактического лечения прогестероном для предупреждения преждевременных родов в общей популяции только предстоит выявить.

Функциональная активация эстрогенов

У самок большинства видов млекопитающих уровень эстрогенов повышается незадолго до родов. У людей этот подъем начинается в середине беременности и постепенно повышается к ее концу и зависит главным образом от повышения доступности ДГЭА-С в плаценте, где его концентрация повышается благодаря усилению активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (этот вопрос обсуждался выше в этой главе). Однако роль плацентарных эстрогенов в протекании родов у человека неясна, так как врожденные аномалии, нарушающие продукцию эстрогенов фетально-плацентарным компартментом, такие как, например, анэнцефалия, врожденная жировая гиперплазия надпочечников, дефицит плацентарной ароматазы и дефицит плацентарной сульфатазы, не влияют на сроки наступления родов. Представляется, что для нормального течения беременности и родов требуется очень немного эстрогенов.

Повышение синтеза эстрогенов в плаценте тоже, как представляется, оказывает очень небольшое воздействие на срок родов. При беременности плодом с врожденной гиперплазией коры надпочечников, возникающей вследствие дефицита фермента P450c21, продукция кортизола фетальной корой надпочечников снижена, что приводит к аномально высокой продукции АКТГ фетальным гипофизом. Это в свою очередь повышает секрецию ДГЭА-С, который в плаценте превращается в эстрогены. Несмотря на заметное увеличение продукции плацентарных эстрогенов в течение большей части беременности, индивиды с врожденной гиперплазией коры надпочечников, как правило, не рождаются преждевременно [288]. Таким образом, увеличение синтеза эстрогенов в фетально-плацентарном компартменте выше уже высокого уровня не является, по всей видимости, пусковым механизмом родов у человека. Понятно, что роль эстрогенов в родах у человека контролируется не только уровнем концентрации эстрогенов в материнской крови. Так же как в случае действия прогестерона, активность эстрогенов в беременной человеческой матке контролируется изменениями ее чувствительности к ним, в данном случае повышением чувствительности (т.е. функциональной активацией эстрогенов).

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Функциональная активация эстрогенов в родах может опосредоваться изменениями экспрессии эстрогенных рецепторов (ЭР) и транскрипционной активности в клетках-мишенях. Человеческий ЭР представлен двумя главными подтипами — ЭРα и ЭРβ (см. главу 5) [355]. Экспрессия ЭРα в клетках миометрия беременной матки значительно увеличивается к моменту начала родов и во время схваток, в то время как экспрессия ЭРβ в человеческом миометрии очень низка и не повышается в ответ на начало родов [300]. Повышение экспрессии ЭРα непосредственно сочетается с повышением экспрессии коннексина-43 — ключевого гена, кодирующего чувствительный к действию эстрогенов сократительный белок. Это позволяет предположить, что повышение экспрессии ЭРα во время родов опосредует функциональную активацию эстрогенов за счет повышения чувствительности клеток миометрия к циркулирующим эстрогенам.

Координация функциональной активации прогестерона и эстрогенов

Многочисленные исследования, проведенные на животных разных биологических видов, показали наличие функционального взаимодействия между системами ЭР и ПР, такого, что прогестерон снижает чувствительность матки к эстрогенам, угнетая экспрессию ЭРα, а эстрогены повышают чувствительность матки к прогестерону, увеличивая экспрессию ПР-В. Уровень экспрессии ЭРα в покоящемся миометрии (т.е. до наступления родов) положительно коррелирует с величиной отношения ПР-А/ПР-В [300], а это позволяет предположить, что экспрессия ЭРα в клетках миометрия увеличивается по мере снижения чувствительности матки к прогестерону. Исследования, проведенные на макаках-резусах, показали, что прогестерон подавляет экспрессию ЭРα в миометрии беременной матки [356]. Следовательно, прогестерон может уменьшать чувствительность матки к эстрогенам, подавляя экспрессию или активацию сигнальных путей ЭРα в миометрии. Этим можно объяснить, почему миометрий рефрактерен к влиянию эстрогенов на протяжении большей части беременности. Такая система, в которой действие гормона в принципе контролируется чувствительностью клеток-мишеней, требует присутствия циркулирующего гормона; уровень его концентрации не слишком важен, требуется лишь то его количество, которого достаточно для активации соответствующих рецепторов. Этим можно объяснить, почему одного только подавления действия прогестерона (например, мифепристоном) достаточно для запуска каскада событий начала родов. Кроме того, подавление чувствительности миометрия к эстрогенам, осуществляемое прогестероном, может объяснить, почему роды не начинаются преждевременно в условиях, в которых уровень эстрогенов становится выше обычного.

Роль растяжения матки в запуске родов у человека

Было выдвинуто предположение о том, что растяжение матки является сигналом к индукции родов. Такой механизм может ограничивать внутриутробный рост плода с тем, чтобы он не стал больше диаметра родовых путей и выхода из таза. В целом известно, что беременность укорачивается при многоплодной беременности [357, 378], вероятно, из-за того, что при этом матка испытывает более сильное растяжение, чем при беременности одним плодом. Исследования на крысах показали, что растяжение небеременного рога матки индуцирует такие же изменения в экспрессии сократительных белков, какие наблюдаются в беременном роге, и что прогестерон подавляет индуцированную растяжением экспрессию гена, кодирующего сократительный белок [359–361]. Стимулирующее действие растяжения на экспрессию гена, кодирующего САР, было также показано в культурах клеток миометрия [362–366]. Растяжение миоцитов миометрия в культуре также повышает экспрессию и высвобождение интерлейкина-8, мощного воспалительного хемокина, который способствует инфильтрации тканей макрофагами и нейтрофилами [363]. Человеческая матка подвергается значительному растяжению, особенно в конце третьего триместра. Вероятный сценарий заключается в том, что существует определенный порог растяжения матки, по достижении которого индукция экспрессии САР и провоспалительных факторов запускает каскад родов.

Роль созревания фетальных легких в родах у человека

Исследования, проведенные на грызунах, указывают на то, что фетальные легкие участвуют в процессе родов [367]. У грызунов белок сурфактанта-А (SP-A), критически важный белок сурфактанта, продуцируемый эпителием фетальных легких, секретируется в амниотическую жидкость, где он активирует фетальные макрофаги и заставляет их мигрировать в миометрий. В миометрии повышенная продукция цитокинов фетальными макрофагами индуцирует активацию NFκB и тканевых факторов воспаления, что приводит к прекращению активности прогестерона. Это взаимодействие обеспечивает, чтобы созревание фетальных легких, на которое указывает продукция SP-A, было скоординировано с моментом начала родов. Однако нет данных, которые подтверждали бы наличие такого механизма у человека, а перемещение фетальных макрофагов в миометрий у людей и у мышей протекает неодинаково. Однако на основании некоторых исследований можно предположить, что SP-A непосредственно взаимодействует с клетками миометрия через специфический рецептор, что ведет к повышению продукции простагландинов и сократительной способности миометрия [368]. Таким образом, SP-A, продуцируемый человеческими фетальными легкими, непосредственно влияет на сократимость миометрия и способность формировать воспалительный ответ в тканях матки и плаценты. Это может также влиять на чувствительность тканей матки к индуцируемому воспалением началу родов. Интересный аспект этой парадигме придает наблюдение, согласно которому плодные оболочки экспрессируют SP-A

World peace!

в ответ на воздействие глюкокортикоидов, и что SP-A индуцирует синтез простагландинов трофобластом хориона [369]. Это может быть проявлением важного взаимодействия, согласующего срок наступления родов с созреванием легких плода.

Роль плацентарного КРГ и урокортина в родах у человека

Уникальной особенностью беременности у приматов является тот факт, что плацента на фоне беременности в возрастающем количестве продуцирует КРГ [370]. Исследования уровня концентрации материнского КРГ во время беременности позволяют предположить, что именно плацентарный КРГ играет главную роль в физиологии родов. Концентрация КРГ в материнской крови и скорость ее изменения в ходе беременности могут служить предикторами продолжительности беременности [80]. Ход изменения концентрации КРГ в крови матери в середине беременности может показывать, начнутся ли роды вовремя, преждевременно или с задержкой (*рис. 11.14*).

Интересно, что экспоненциальный подъем концентрации КРГ в плазме крови матери по ходу прогрессирования беременности сочетается с одновременным снижением концентрации белка, связывающего КРГ в конце беременности (*рис. 11.15*) [80]. Значение этих реципрокных изменений заключается в том, что этот механизм обеспечивает повышение биологической доступности КРГ к моменту наступления родов.

КРГ может непосредственно участвовать в течении родов у человека, модулируя сократимость миометрия. Рецепторы к КРГ были обнаружены на клетках миометрия и плодных оболочек [371–374]. В исследованиях *in vitro* было показано, что КРГ стимулирует высвобождение простагландинов из децидуальной оболочки и амниона [375, 376], а также усиливает действие окситоцина и простагландина $F_{2\alpha}$ на сократительную способность миометрия [377–379]. В течение большей части беременности КРГ повышает активность аденилатциклазы в покоящемся миометрии, что приводит

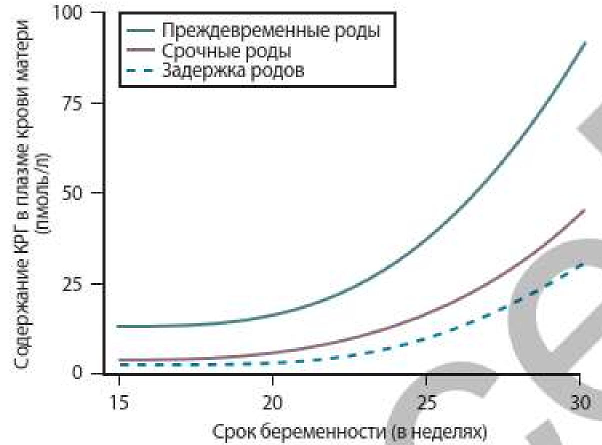


РИС. 11.14. Схема, представляющая связь между изменениями концентрации КРГ в плазме материнской крови между 15-й и 30-й неделями беременности и временем наступления родов (Из: MacLean M, Bisits A, Davies J, et al: A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nature Med* 1:460, 1995)

к повышению внутриклеточной концентрации цАМФ, что поддерживает релаксацию матки. Напротив, к моменту начала родов способность КРГ повышать концентрацию цАМФ уменьшается, особенно на фоне сокращающегося миометрия [380]. Таким образом, на протяжении большей части беременности КРГ участвует в поддержании состояния покоя миометрия, и этот эффект ослабевает в процессе родов. Остается неясным, вносит ли сигнальная система рецептора к КРГ вклад в инициацию родов.

Как уже было сказано выше, существование экстрагипоталамического источника КРГ может оказывать глубокое воздействие на активность фетально-плацентарного комплекса. В частности, петля положительной эндокринной обратной связи может иметь место между плацентарным КРГ и фетальной корой надпочечников, как следствие прямого воздействия КРГ на надпочечники плода и стимуляции секреции плацентарного КРГ под действием кортизола. Кроме того, КРГ может повышать чувствительность к АКТГ клеток фетальной

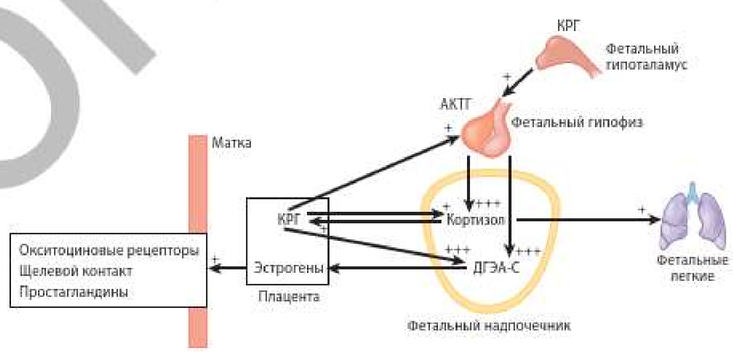


РИС. 11.15. Схематическое представление модели, согласно которой плацентарный КРГ модулирует активность фетально-плацентарного комплекса. Повышение биологической активности плацентарного КРГ в родах оказывает воздействие и на плод, и на мать. У плода КРГ стимулирует активность надпочечников непосредственно, повышая продукцию ДГЭА-С, который в плаценте превращается в эстрогены, в свою очередь усиливающие экспрессию сократительных белков, необходимых для сокращения миометрия и изгнания плода. Плацентарный КРГ может также действовать на кору надпочечников плода, усиливая экспрессию рецепторов к АКТГ и повышая чувствительность к АКТГ, который стимулирует выработку кортизола в фетальных надпочечниках в дефинитивной зоне и продукцию ДГЭА-С в фетальной зоне. Петля положительной обратной связи начинается, таким образом, с продукции кортизола в надпочечниках плода, а кортизол стимулирует продукцию КРГ в плаценте (Из: Smith R, Mesiano S, Chan EC, Brown S, Jaffe RB: Corticotropin-releasing hormone directly and preferentially stimulates dehydroepiandrosterone sulfate secretion by human fetal adrenal cortical cells. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2916–2920, 1998)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

коры надпочечников (в особенности клеток переходной зоны) за счет повышения экспрессии рецепторов к АКТГ на клетках фетальной коры надпочечников [230]. В результате синтез кортизола фетальных надпочечников и плацентарных эстрогенов может повышаться по механизму положительной обратной связи с участием плацентарного КРГ (см. рис. 11.15).

Утеротонины — это соединения, которые модулируют тонус и сократимость миометрия. Основными утеротонинами, участвующими в возникновении схваток у человека, являются окситоцин и простагландины (в основном простагландин E_2, простагландин I_2 и простагландин $F_{2\alpha}$). Кроме того, простагландины (особенно простагландин E_2) также способствуют созреванию шейки матки. Физиологическое действие окситоцина и простагландинов является завершающим событием родов и имеет место после прекращения активности прогестерона и активации действия эстрогенов. Поэтому прерывание действия окситоцина и простагландинов привлекло внимание ученых как возможное средство проведения токолиза в лечении преждевременного начала схваток.

Роль утеротонинов в родах у человека

Простагландины

За последние 30–40 лет был накоплен значительный массив данных, показывающих, что простагландины, продуцируемые внутриматочными тканями, являются важнейшими регуляторами сократимости миометрия и размягчения шейки матки (см. главу 4) [381, 382]. Ключевыми для такого вывода явились следующие наблюдения: 1) введение простагландина E_2 или простагландина $F_{2\alpha}$ на любом сроке беременности человека индуцирует сокращение матки, созревание шейки матки и начало родов [383, 384]; 2) подавление биосинтеза простагландинов аспирином, индометацином или специфическими ингибиторами PTGS2 устраняет схватки и пролонгирует беременность [385, 386]; 3) продукция простагландина E_2 и простагландина $F_{2\alpha}$ (в частности, в амнионе, хорионе, децидуальной оболочке и миометрии) повышается на поздних сроках беременности и сочетается с наступлением схваток.

Простагландин E_2 и простагландин $F_{2\alpha}$ стимулируют сокращения матки за счет повышения внутриклеточной концентрации кальция, что запускает механизм сокращения, облегчая фосфорилирование легкой цепи миозина. Между тем простагландины в тканях матки и плаценты, а особенно в миометрии, представлены главным образом простагландином I_2, который, напротив, расслабляет миометрий, повышая уровень цАМФ в его клетках. Однако в исследованиях с применением специфических антагонистов рецепторов к простагландину I_2 (IP) было показано, что несмотря на то, что активация IP повышает уровень цАМФ и активность протеинкиназы А в клетках миометрия, она также повышает экспрессию сократительных белков, таких как коннексин-43 [387]. Это позволяет предположить, что простагландин I_2 может участвовать в процессе родов, несмотря на то что его считают простагландином, расслабляющим матку.

Регуляция внутриматочной продукции простагландинов считается главным звеном в процессе родов. Лимитирующая скорость синтеза простагландинов реакция катализируется двумя изоферментами — PTGS1 и PTGS2 (циклооксигеназы 1 и 2; см. главу 4). PTGS1 является конститутивным ферментом, экспрессируемым в тканях большинства типов, в то время как PTGS2 является индуцибельным ферментом, экспрессия которого повышается в ответ на различные физиологические стимулы, и в частности на провоспалительные стимулы. Простагландины расщепляются ферментом простагландиндегидрогеназой (PGDH), который необратимо превращает простагландины E_2 и $F_{2\alpha}$ в неактивные формы.

Внутриматочный биосинтез простагландинов происходит главным образом в амнионе и в меньшей степени в хорионе. В обеих тканях экспрессируются PTGS2, активность которой повышается при срочных и преждевременных родах. Простагландины также продуцируются в децидуальной оболочке и миометрии, и в обоих местах продукция повышается к моменту наступления схваток. В плодных оболочках экспрессия PTGS2 повышается в третьем триместре и за несколько недель до наступления родов [388]. Эти данные поддерживают концепцию, согласно которой внутриматочная продукция простагландинов повышается как часть процесса родов, а не является их следствием.

Экспозиция миометрия к простагландинам, продуцируемым в плодных оболочках, зависит от баланса между активностью PTGS2 и PGDH в хорионе. Простагландины, продуцируемые в амнионе, накапливаются в амниотической жидкости и не всегда получают доступ к своим рецепторам-мишеням на клетках миометрия, потому что хорион, находящийся между амнионом и материнскими тканями матки, экспрессирует в больших количествах PGDH [389]. Таким образом, в течение большей части беременности хорион выступает в роли барьера, предупреждая проникновение простагландинов в миометрий и, следовательно, его активацию (*рис. 11.16*). В нескольких исследованиях было показано, что такие сохраняющие беременность факторы, как прогестерон, предотвращают экспозицию миометрия к простагландинам за счет стимуляции активности простагландиндегидрогеназы и подавления активности эндопероксидной простагландинсинтазы-2. Напротив, кортизол, КРГ и несколько иммунных цитокинов могут ингибировать активность PGDH и стимулировать активность PTGS2, что приводит к увеличению доступа простагландинов в эндометрий [381]. Таким образом, баланс между синтезом и расщеплением простагландинов в плодных оболочках может играть важную роль в контроле сократимости матки.

Многообразное действие простагландинов в тканях разных типов можно объяснить существованием различных видов рецепторов, связанных с различными внутриклеточными сигнальными путями [390]. Регуляция и локализация различных специфических простагландиновых рецепторов в миометрии и шейке матки, как считается, является важным компонентом эндокринного контроля течения беременности и родов. Во время беременности миометрий экспрессирует

World peace!

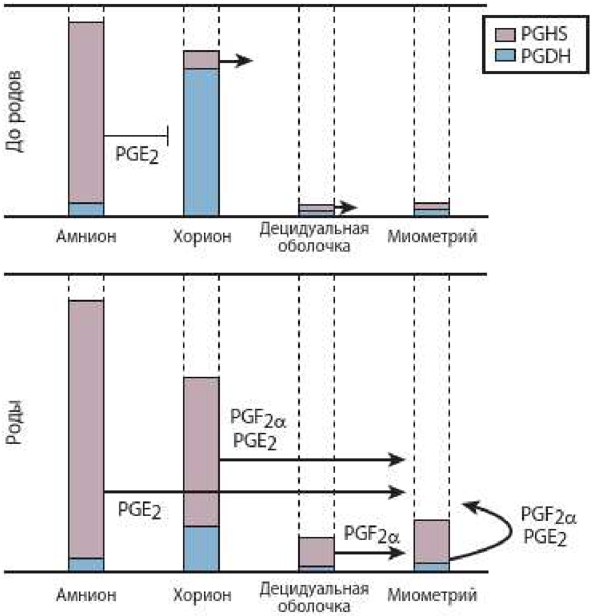


РИС. 11.16. Изменения активности простагландиновой эндопероксид-Н-синтазы (PGHS) и простагландиндегидрогеназы (PGDH) в плодных оболочках, децидуальной оболочке и миометрии в связи с началом родов у человека. Роды сочетаются с заметным повышением активности PGHS во всех тканях. PGDH экспрессируется преимущественно в хорионе и эффективно препятствует поступлению простагландинов (PG) из амниона в миометрий. Роды сопровождаются снижением активности PGDH в хорионе, что позволяет активным простагландинам поступать в миометрий. PGE_2 — простагландин E_2; $PGF_{2\alpha}$ — простагландин $F_{2\alpha}$

рецепторы для простагландинов E_2, $F_{2\alpha}$ и I_2, а также для тромбоксана [391]. Простагландин E_2 взаимодействует со своими специфическими рецепторами четырех типов: EP1, EP2, EP3 и EP4. Помимо этого, были выделены еще восемь сплайсинговых вариантов рецептора EP3 [392]. В том, что касается сокращений миометрия, разнообразие типов рецепторов к простагландину E_2 может играть важную роль в физиологическом разделении функций. Взаимодействие простагландина E_2 с рецепторами EP1 и EP3 повышает внутриклеточную концентрацию кальция и снижает уровень цАМФ, что приводит к сокращению. Напротив, взаимодействие простагландина E_2 с рецепторами EP2 и EP4 активирует аденилатциклазу, что способствует повышению внутриклеточной концентрации цАМФ и расслаблению. Таким образом, простагландин E_2 может вызывать сокращение или расслабление матки в зависимости от типа и числа экспрессируемых EP. С другой стороны, простагландин $F_{2\alpha}$ взаимодействует с единственным рецептором, который повышает внутриклеточную концентрацию кальция и вызывает сокращение. Простагландин I_2 связывает рецептор IP, который реагирует с аденилатциклазой, что в результате приводит к повышению внутриклеточной концентрации цАМФ и расслаблению. Правда, с другой стороны, простагландин I_2 может усиливать экспрессию гена сократительного белка (CAP). Тромбоксан связывается со специфическим тромбоксановым рецептором, повышает внутриклеточную концентрацию кальция и вызывает сокращение матки. Исследование экспрессии рецепторов к простагландинам E и F в человеческой матке во время родов показало, что экспрессия EP2 выше, чем экспрессия FP, до наступления схваток и снижается в ходе беременности, и что экспрессия рецептора к простагландину F низка до наступления схваток и значительно возрастает после их наступления и начала родов [393]. Эти данные указывают на то, что расслабленное состояние миометрия в течение беременности поддерживается по меньшей мере отчасти за счет активности рецептора EP2, в то время как наступление родов требует участия расположенных в миометрии рецепторов FP, за счет которых простагландин $F_{2\alpha}$ стимулирует сокращение матки. Баланс между простагландиновыми рецепторами, опосредующими сокращение и релаксацию, и их распределение в миометрии (в области дна или в области шейки) может определять интегральное поведение матки в процессе родов.

Окситоцин

Окситоцин является одним из самых мощных стимуляторов сокращения матки. Обычно его вводят для стимуляции схваток и остановки послеродового кровотечения. Окситоцин представляет собой пептид, состоящий из 9 аминокислотных остатков, секретируемый задней долей гипофиза; окситоцин также продуцируется в ряде периферических тканей, включая яичники. Во время беременности окситоцин продуцируется в амнионе, хорионе и децидуальной оболочке [394]. Считается, что окситоцин не участвует в инициации родов, так как его концентрация в крови не увеличивается до начала фазы изгнания плода [395]. Это не является неожиданностью, так как растяжение влагалища является главным стимулом высвобождения гипофизарного окситоцина во время родов у человека; осуществляется эта секреция за счет неврологического механизма обратной связи, известного под названием рефлекса Фергюсона.

Однако, так же как и в случае простагландинов, окситоцин, продуцируемый внутри матки, может играть значительную роль в регуляции сократимости матки в родах за счет паракринных механизмов. Механизмы, обеспечивающие контроль внутриматочной продукции окситоцина и его роль в родовых сокращениях матки, остаются невыясненными. Несмотря на это, ясно, что окситоцин вносит свой вклад в поддержание тонуса матки во время родов, так как подавление активности окситоцина специфическими синтетическими антагонистами вызывает нарушение нормального течения родов, уменьшает сократимость миометрия у женщин с угрожающим выкидышем и значительно продлевает беременность [396, 397].

Действие окситоцина регулируется, судя по всему, на уровне чувствительности тканей-мишеней, за счет изменения экспрессии окситоциновых рецепторов (OXTR). У человека количество и интенсивность экспрессии OXTR в миометрии и децидуальной оболочке постепенно повышаются к концу беременности, а затем, с наступлением схваток резко и значительно увеличиваются [398]. Экспрессия окситоциновых рецепторов в клетках миометрия повышается под действием

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

эстрогенов и является частью функции системы сократительных белков, которые обеспечивают переход миометрия в состояние сокращения [399]. Таким образом, индукция чувствительности к окситоцину за счет повышения экспрессии окситоциновых рецепторов может быть основным механизмом, лежащим в основе утеротонического действия продуцируемого местно и в гипофизе окситоцина в ходе родов. После родов гипофизарный окситоцин принимает участие в инволюции матки, в частности в сокращении миометрия, необходимом для остановки послеродового кровотечения. Окситоцин также влияет на подготовку молочных желез к лактации (см. главы 3 и 10).

Беременность человека с эволюционной точки зрения

- Эволюционная биология беременности гоминид подвергается давлению отбора, одновременно со стороны энцефализации и необходимости установления такого срока разрешения беременности, на котором головка плода была бы меньше диаметра выхода из малого таза.

Физиологию человеческой беременности и родов можно рассматривать через призму эволюции. Репродуктивная система является главным объектом естественного отбора, и такие ее функции, как имплантация, плацентация, вынашивание, рост плода и нейроэндокринное его развитие, были всегда подвержены жесткому давлению отбора, которое привело к оптимизации эффективности размножения. В этом контексте такие специфические для гоминид признаки, как прямохождение на двух ногах и энцефализация, оказали сильное воздействие на ход отбора.

Ископаемые остатки гоминид позволяют предположить, что прямохождение на двух ногах возникло впервые около 3 млн лет назад, а мозг гоминид начал увеличиваться около 1 млн лет назад, причем размер мозга остается постоянным на протяжении последних 100 тыс. лет [400]. Облигатное прямохождение потребовало изменений в строении таза, что уменьшило размеры его акушерского выхода. Так как прямохождение возникло раньше энцефализации, оно, вероятно, не оказало сильного воздействия на процесс деторождения. Однако прогрессирующее увеличение размера головки плода в конце концов нарушило процесс родов, и положительные свойства энцефализации были ограничены ввиду угрозы нормальной репродукции вследствие травмы, которая будет иметь место при необходимости рождения плода с избыточно большой головкой. Преимущество (например, повышенная эффективность размножения), предоставленное энцефализацией, обернулось повышением давления отбора на процесс беременности и родов. Например, быстрый рост фетального головного мозга требует значительного количества энергии, а следовательно, должны были получить преимущество признаки, благодаря которым увеличивался перенос энергии от матери плоду, что обеспечивало потомство более крупным мозгом, который позволял виду размножаться более эффективно. Этим можно объяснить продукцию плацентарного лактогена и плацентарного гормона роста, которые индуцируя инсулинорезистентность у матери, позволяют плоду получать больше глюкозы. Кроме того, акушерская проблема рождения плода с крупной головой могла быть решена за счет создания механизма укорочения продолжительности беременности и рождения плода до того, как его голова станет больше выхода из таза. Действительно, аллометрический анализ отношения размера мозга новорожденного к размеру тела у приматов подтвердил гипотезу о том, что беременность прогрессивно укорачивалась у современных гоминид [401]. Возможный механизм достижения такого укорочения заключался в эволюционном выборе механизмов, запускающих действие воспалительной нагрузки за счет прекращения активности прогестерона.

Таким образом, существующая по сей день уникальная в своем роде физиология человеческой беременности и родов может быть результатом ключевого давления отбора в нашем эволюционном прошлом. Эта концепция позволяет по-новому оценить такие осложнения беременности, как преэклампсия, остановка роста плода, сахарный диабет беременных и преждевременные роды, а также такие нормальные процессы, как пластичность нейроэндокринного развития плода в ответ на влияния окружающей среды. Так как естественный отбор обычно работает на популяционном уровне в течение многих поколений, признаки, повышающие репродуктивную эффективность популяции (например, энцефализация; фетальная нейроэндокринная пластичность) и благотворные в долгосрочной перспективе, могут оборачиваться индивидуальными осложнениями (например, повышенным риском преждевременных родов, повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний) в краткосрочной перспективе [402]. Многие клинически значимые патологические осложнения беременности, большая часть которых уникальна для человека, можно приписать относительной недостаточности признаков, отобранных в результате долговременного давления естественного отбора. Таким образом, учет нашей уникальной естественной истории позволяет глубже понять сложность гормонального контроля человеческой беременности, нейроэндокринного развития плода и процесса родов.

Основная библиография

Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL: Placental origins of chronic disease. *Physiol Rev* 96: 1509–1565, 2016.

Delorme-Axford E, Donker RB, Mouillet JF, et al: Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 12048–12053, 2013.

Evans NP, Bellingham M, Robinson JE: Prenatal programming of neuroendocrine reproductive function. *Theriogenology* 86: 340–348, 2016.

Fowden AL, Forhead AJ, Sferruzzi-Perri AN, et al: Review: endocrine regulation of placental phenotype. *Placenta* 36 (Suppl 1): S50–S59, 2015.

Gellersen B, Brosens JJ: Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev* 35: 851–905, 2014.

Haig D: Genetic confl icts in human pregnancy. Quart Rev Biol 68: 495, 1993. Mesiano S, Jaffe RB: Role of growth factors in the developmental regulation of the human fetal adrenal cortex. *Steroids* 62: 62–72, 1997.

Mitchell MD, Peiris HN, Kobayashi M, et al: Placental exosomes in normal and complicated pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 213: S173–S181, 2015.

Nadeem L, Shynlova O, Matysiak-Zablocki E, et al: Molecular evidence of functional progesterone withdrawal in human myometrium. *Nat Commun* 7: 11565, 2016.

Norman JE, Marlow N, Messow CM, et al: Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 387: 2106–2116, 2016.
Rightmire GP: Brain size and encephalization in early to Mid-Pleistocene Homo. *Am J Phys Anthropol* 124: 109–123, 2004.
Roberts JM, Hubel CA: The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta* 30 (SupplA): S32–S37, 2009.
Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, et al: Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 48: 308–317, 2016.
Rosenberg KR, Trevathan WR: The evolution of human birth. *Sci Am* 285: 7 –77, 2001.
Young IR, Renfree MB, Mesiano S, et al: The comparative physiology of parturition in mammals: hormones and parturition in mammals. In Norris D, Lopez K, editors: Hormones and reproduction in vertebrates, London, 2010, Academic Press.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ГЛАВА 12

Гипоталамус, гипофиз, яички и наружные мужские гениталии

Питер Лю
Йоханнес Д. Велдуис

Физиология мужской гонадной оси

- Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), тестостерон (Т) и эстрадиол (E_2) являются главными лигандами (гормонами) мужской гонадной оси.
- Импульсная секреция этих гормонов обеспечивает осуществление стимулирующих и ингибирующих воздействий через специфические рецепторы, деятельность которых отвечает за андрогенизацию, мужское половое поведение и репродуктивно компетентный сперматогенез.
- Долгое время считали, что главным регулятором активности мужской гонадной оси является активность нейронов, продуцирующих ГнРГ, но недавние исследования показали, что главными регуляторами, управляющими секрецией ГнРГ, являются вышерасположенные нейроны, продуцирующие кисспептин, нейрокинин В, и эндогенный опиоидный пептид динорфин; кроме того, были изучены механизмы регуляции активности динорфиновых нейронов стероидными и нестероидными сигнальными молекулами.

Обзор: общая природа репродуктивной системы

К мужским репродуктивным гормонам относятся гипоталамический декапептид ГнРГ, гипофизарные гонадотропины — ЛГ и ФСГ, тестикулярные стероиды Т и E_2, а также, предположительно, влияющие на функции всего организма гонадные пептиды, такие как ингибин В. Интеграция и согласованность активности всех компонентов гонадной оси требуют затухающих и нарастающих стимулирующих и ингибирующих сигнальных воздействий нейронных и гормональных компонентов этой оси (*рис. 12.1*). Петли отрицательной обратной связи можно использовать для регулирования мужской фертильности за счет введения экзогенных половых гормонов. Дефицит гонадотропинов или тестостерона может привести к бесплодию, нарушению полового созревания, снижению мышечной и костной массы, накоплению висцерального жира, угнетению эритропоэза, снижению либидо, потенции и ухудшению общего состояния здоровья [1].

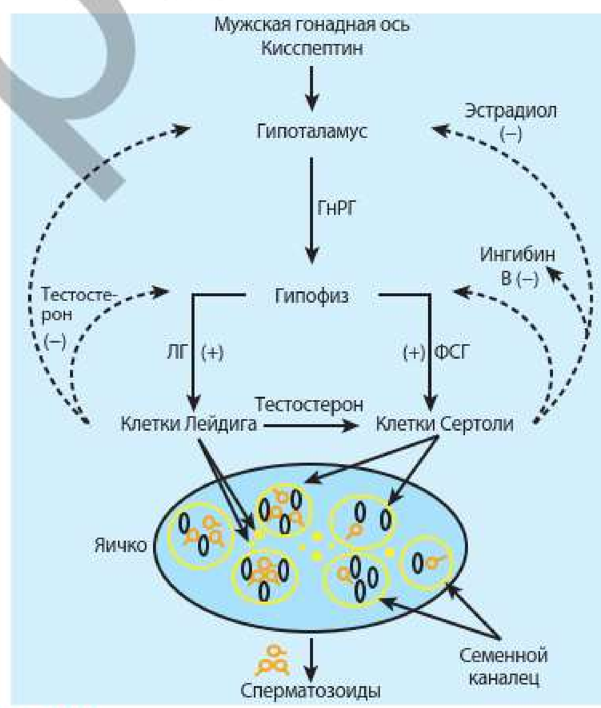


РИС. 12.1. Схема строения мужской гонадной оси. Слева на рисунке представлены система стимулирующего воздействия ГнРГ на секрецию ЛГ и влияние ЛГ на секрецию тестостерона, а также система ингибирующего воздействия тестостерона на высвобождение ГнРГ в гипоталамусе и ЛГ в гипофизе. Справа показана схема воздействия ГнРГ на секрецию ФСГ и система положительной обратной связи воздействия по цепи ФСГ –> ингибин В/эстрадиол и противоположно направленная регуляция секреции ингибина В и эстрадиола. У человека петля отрицательной обратной связи с участием ингибина В прямо показана не была (С изменениями из рис. 6 в: Liu PY, Takahashi PY,Nehra AX, et al: Neuroendocrine aging: pituitary-gonadal axis in males. In Squire LR, editor: Encyclopedia of Neuroscience, Oxford, 2010, Academic Press, 6, pp 317–326)

World peace!

Важность роли гонадотропин-рилизинг-гормона и нейронов, секретирующих KISS1

У взрослых мужчин группа нейронов (число около 1200), расположенных в аркуатном ядре медиобазального гипоталамуса, осуществляет импульсную секрецию ГнРГ в микрососудистое русло портальной системы гипофиза (см. главу 1). Импульсы секреции ГнРГ стимулируют секрецию ЛГ и ФСГ гонадотропными клетками передней доли гипофиза [2]. У эмбриона миграция нейронов, секретирующих ГнРГ, из обонятельной плакоды в верхний отдел промежуточного мозга является необходимым условием для установления анатомической близости, которая требуется для эффективной передачи сигналов в гипофиз. Для морфогенеза обонятельной луковицы и адекватной миграции секретирующих ГнРГ нейронов требуется активность нескольких генов (*ANOS1, ФРФР1* и *PROK2*). *ANOS1, ФРФР1* и *PROK2* локализованы на X-хромосоме и на хромосомах 3 и 8, и соответственно кодируют аносмин-1, рецептор-1 фактора роста фибробластов (ФРФ) и прокинетицин-2 [3]. Инактивирующие мутации любого из этих генов, в том числе и гена *FGF8*, являющегося лигандом для рецептора-1 ФРФ, а также (реже) гена нейроэмбрионального фактора ЛГнРГ (*NSMF*), приводят к развитию синдрома Каллмана [4]. Синдром проявляется гипосмией или аносмией и изолированной гонадотропиновой недостаточностью [5]. Паттерн наследования является либо сцепленным с X, либо аутосомно-доминантным, либо рецессивным при дефектах, связанных с аносмией, рецептором-1 ФРФ, и с прокинетицином или его рецептором. Недавно выявленные мутации белка-7, связывающего хроматиновый домен геликазы ДНК, которые вызывают синдром CHARGE, могут также вызывать синдром Каллмана и идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм [6, 7]. По меньшей мере еще в 25 локусах были выявлены мутации плейотропных генов, вызывающие нарушения, затрагивающие и не затрагивающие репродуктивную систему. Методы секвенирования нового поколения и другие современные методы исследования позволят в недалеком будущем открыть новые мутации. Эти мутации будут оценены с функциональной точки зрения либо экспериментально, либо методами биоинформатики [8].

Импульсное высвобождение ГнРГ присуще кластерам ГнРГергических нейронов и жизненно необходимо для долговременной стимуляции секреции ЛГ. Продолжительное высвобождение ГнРГ приводит к уменьшению числа рецепторов и их сигнальных путей в гонадотропных клетках аденогипофиза, что является основанием для применения длительно действующих агонистов ГнРГ для лечения рака предстательной железы и преждевременного полового созревания [9]. Эпизодическая секреция ГнРГ начинается в период развития плода, когда нейроны, продуцирующие ГнРГ, заселяют медиобазальный гипоталамус. Второй всплеск высокоамплитудной секреции ЛГ возникает в раннем детстве, в первые месяцы жизни мальчика [10]. Секреция ГнРГ уменьшается в детстве и возобновляется с более высокой амплитудой и с несколько повышенной частотой в пубертате [11, 12].

Система кисспептина и рецептора kiss1R контролирует время наступления пубертата, а также может регулировать секрецию ГнРГ в другие периоды жизни [13–15]. Рецептор kiss1R (ранее называвшийся GPR54) является рецептором, сопряженным с G-белком и экспрессируемым на нейронах, продуцирующих ГнРГ [16]. Kiss1 — это ген, кодирующий кисспептин-121, который подвергается протеолитическому расщеплению с образованием пептида из 54 аминокислотных остатков, называемого кисспептином-54 (метазином), а также кисспептина-14 и -13, и, возможно, модифицируется и дальше под действием эндопептидазы 24.15 [17]. Кисспептин-54 является лигандом для рецептора Kiss1R. Инактивирующие мутации Kiss-1 или Kiss1R у мышей и KiSS1 у людей приводят к нормосмическому гипогонадотропному гипогонадизму, а это позволяет утверждать, что кисспептин и его рецептор являются необходимыми активаторами ГнРГ-нейронов [18]. Мутации в генах *TAC3* и *NACR3*, которые кодируют пептид

Табл. 12.1. Некоторые нестероидные регуляторы секреции гонадотропин-рилизинг-гормона

Лиганд	Роль	Номера ссылок
ГнРГ*	Аутоингибитор или стимулятор	21–23
Кисспептин	Активирует рецептор GPR54 на ГнРГ-нейронах	24, 25
Галанин; нейромедин B	Стимулирует высвобождение ГнРГ	22, 26, 27
Глутамат	Активирует N-метил-D-аспартатергический рецептор	28, 29
Норадреналин	Возбуждает (через β1-рецептор), подавляет (через α1-рецептор)	30–32
ГАМК**	Подавляет или стимулирует	33–37
Окись азота	Стимулирует	38, 39
Допамин	Репрессор или активатор	40, 41
Нейропептид Y	Активирует или ингибирует, в зависимости от подтипов рецепторов	42–44
CART***	Стимулирует	45, 46
Опиат-эргические пептиды	Подавляют (например, динорфин)	47
Пролактин	Ингибирует через специфические рецепторы	48
Кальцитонин-подобный пептид	Подавляет	49
Цилиарный нейротрофический фактор	Стимулирует	50
Лептин, арексин A/B	Стимулирует секрецию ГнРГ при голодании	51
Соматостатин	Подавляет активность ГнРГ-нейронов	22
Серотонин	Подавляет или стимулирует (через 5HT-1A или 2C и 4)	52
Тахикинины, нейрокинин B и субстанция P	Стимулируют	53, 54

*КРГ, АВП и α-МСГ подавляют, в то время как меланин-концентрирующий гормон стимулирует секрецию ГнРГ [55, 56]; **ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, действует через рецепторы типа A или B; ***CART — транскрипт, регулируемый кокаином и амфетамином.
АВП — аргинин-вазопрессин; КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон; МСГ — меланоцит-стимулирующий гормон.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

нейрокинин В и его рецептор соответственно, также приводят к гипогонадотропному гипогонадизму [19]. Далее специфические нейроны (KNDy-нейроны) в аркуатном ядре гипоталамуса, которые, кроме того, экспрессируют кисспептин, нейрокинин В и эндогенный опиоидный пептид динорфин, очень важны в системе петли отрицательной обратной связи, по механизму которой половые стероиды регулируют секрецию ГнРГ. В настоящее время интенсивно изучается контроль активности кисспептиновых нейронов и рецепторов Kiss1R половыми стероидами и нейротрансмиттерами (*рис. 12.2*). Стимулирующая роль нейрокинина В и ингибирующая роль динорфина аутосинаптически синхронизируют работу нейронов KNDy, что выражается координированной секрецией Kiss1, которая в свою очередь повышает частоту и амплитуду импульсной секреции ГнРГ и ЛГ [20]. В *табл. 12.1* приведены некоторые из множества регуляторов секреции ГнРГ, сайт(ы) действия которых требуют более точного определения. К регуляторам относятся сезонные, возбуждающие аппетит, подавляющие аппетит (анорексигенные), ассоциированные со стрессом и анаболические (трофические) факторы.

Половые стероиды, действующие частично через эстрогеновые рецепторы α регулируют экспрессию генов KiSS1, нейрокинина В и динорфина специфически, в зависимости от расположения клеток мишеней в головном мозге [57]. Эстрогены и андрогены подавляют активность генов KiSS1 и динорфина в нейронах KNDy аркуатного ядра, очевидно, передавая угнетающий сигнал половых стероидов на высвобождение ГнРГ [58–60]. Этого не происходит в передневентральном перивентрикулярном ядре, которое управляет положительной обратной связью в эстрогенной регуляции у самок грызунов (см. рис. 12.2; левая часть рисунка). В этой области у самцов содержится мало нейронов, экспрессирующих

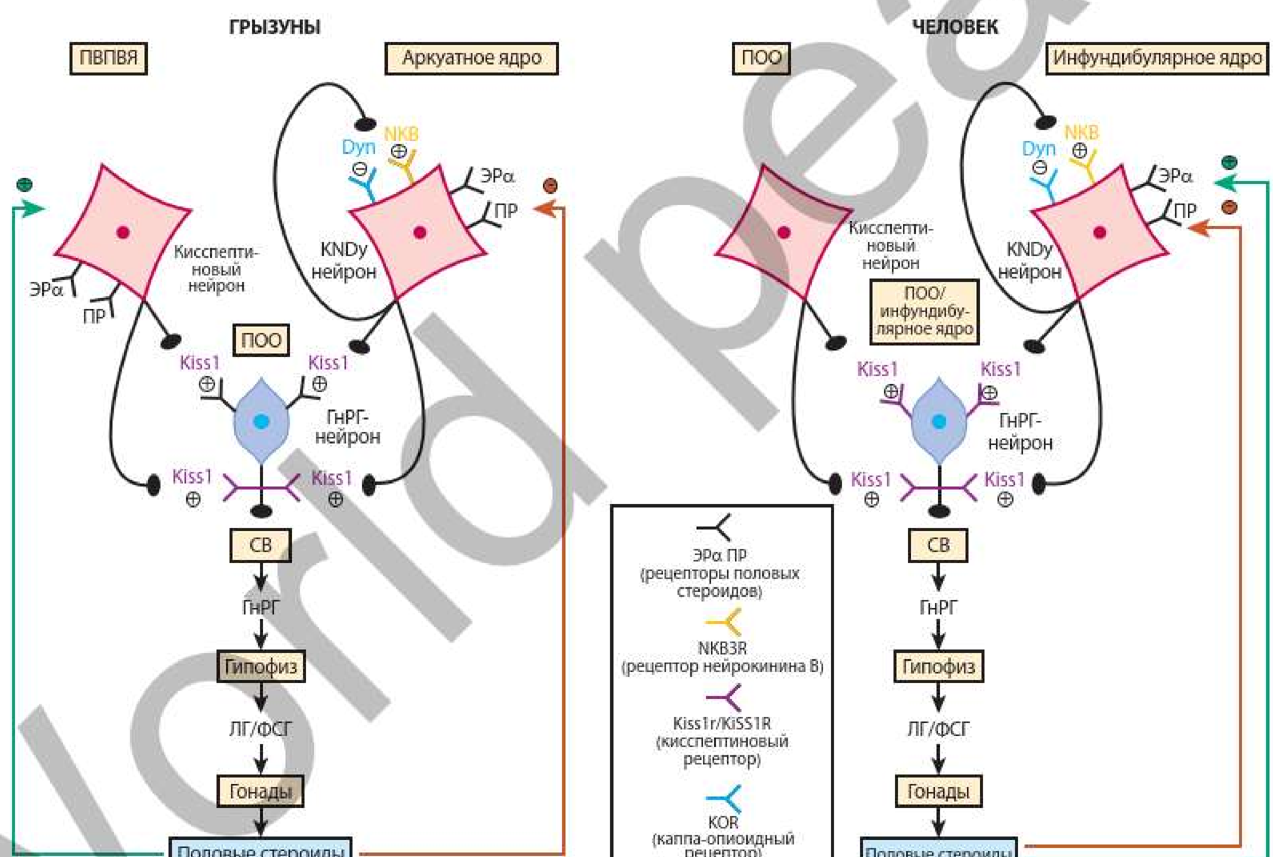


РИС. 12.2. Схема, показывающая нейроанатомическое строение пути кисспептин–ГнРГ и взаимоотношения нейронов KNDy и нейронов ГнРГ у грызунов и людей. Сигнал кисспептина действует непосредственно на нейроны ГнРГ, которые экспрессируют кисспептиновые рецепторы. Локализация популяции кисспептиновых нейронов в гипоталамусе является видоспецифичной; она располагается в передневентральном перивентрикулярном ядре (ПВПВЯ) и аркуатном ядре у грызунов и в преоптической области (ПОО) и инфундибулярном ядре у человека. Кисспептиновые нейроны в инфундибулярном (у человека)/аркуатном (у грызунов) ядре экспрессируют, помимо кисспептина, нейрокинин В и динорфин (KNDy-нейроны), которые через нейрокининовый рецептор-В (NKB) и каппа-рецептор опиоидных пептидов аутосинаптически регулируют импульсную секрецию кисспептина, причем нейрокинин В оказывает стимулирующее, а динорфин — ингибирующее действие. Действие стероидов по петлям отрицательной (*красный цвет*) и положительной (*зеленый цвет*) обратной связи опосредуется у грызунов различными популяциями кисспептиновых нейронов, через ПВПВ и аркуатное ядра соответственно. У человека в петлях отрицательной и положительной обратной связи участвуют KNDy-нейроны инфундибулярного ядра. Роль популяции кисспептиновых нейронов в ПОО в действии стероидов по механизму отрицательной обратной связи исследована неполно. + — стимулирующий эффект; – — ингибирующий эффект; Dyn — динорфин; ЭРα — эстрогенный рецептор α; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; Kiss1/KiSS1 — кисспептин; СВ — срединное возвышение; NKB — нейрокинин В; Пр — прогестероновый рецептор (С изменениями из рис. 1 в: Skorupskaite K, George JT, Anderson RA: The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update* 20:485–500, 2014)

World peace!

KiSS1. Важную роль могут играть и другие нейротрансмиттеры, так как введение гипотензивных лекарств (например, α-адреноблокаторов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, агонистов гамма-аминомасляной кислоты и допамина) может влиять на секрецию ЛГ. Однако является ли такое воздействие прямым или косвенным в отношении экспрессии KiSS1 и ГнРГ, остается пока неясным [61].

Дифференцированный контроль секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов

В детстве ГнРГ преимущественно стимулирует секрецию ФСГ, а в раннем детстве, в пубертате и во взрослом состоянии — секрецию ЛГ [62]. Подобно ГнРГ, кисспептин у здоровых мужчин вдвое сильнее стимулирует секрецию ЛГ, чем секрецию ФСГ [24]. Предположительно, эта разница обусловлена факторами, связанными с регуляцией по петлям положительной и отрицательной обратной связи. Что касается положительной обратной связи, замедление частоты импульсной секреции ГнРГ до наступления пубертата благоприятствует биосинтезу в гонадотропных клетках специфических ФСГ-β субъединиц в большем числе, чем специфических ЛГ-β субъединиц [2, 63, 64]. Кроме того, димерный гликопротеин активин А может стимулировать секрецию ФСГ у крыс и высших приматов (но не у людей) в препубертатном периоде [65–67]. На втором уровне стимуляции присутствующий в крови ФСГ действует на клетки Сертоли в сперматогенных канальцах, стимулируя секрецию ингибина В и эстрадиола, а ЛГ действует на клетки Лейдига в интерстициальной ткани яичек, стимулируя продукцию тестостерона [68]. Есть косвенные свидетельства того, что ФСГ также может повышать продукцию тестостерона, возможно, за счет секретируемых клетками Сертоли нестероидных факторов [69, 70], но эффект этот мал [71]. В результате эффектов отрицательной обратной связи [72–74] происходящее в пубертате повышение концентраций ингибина В и эстрадиола ограничивает ответ ФСГ на воздействие ГнРГ [75–77]. Таким же образом, повышение секреции тестостерона должно подавлять продукцию ЛГ. Если это не происходит, то имеет место репрессия петли отрицательной обратной связи с участием тестостерона и/или мощная секреция ГнРГ. Математический анализ обратных связей, имеющих место у мальчиков в пубертате, допускает обе эти возможности [12].

Отрицательное воздействие тестостерона на ЛГ опосредуется главным образом, но не исключительно, через местную ароматизацию в эстрадиол [78–80]. Регуляция по принципу обратной связи осуществляется также и на уровне гипофиза. Половые стероиды подавляют секрецию ГнРГ, но это подавление не является прямым, потому что ГнРГ-нейроны не экспрессируют андрогенные рецепторы (АР) или эстрогенные рецепторы (ЭРα). Несмотря на то что на этих нейронах экспрессируются рецепторы ЭРβ, которые могут усилить кальцийзависимую синхронную активность ГнРГ-нейронов [81], требуется трансгенное выключение именно АР и ЭРα для того, чтобы у взрослых животных повысилась концентрация ЛГ и тестостерона [82, 83]. Эти данные указывают на возможную важную регуляторную роль нейронов KiSS1, которые экспрессируют АР и ЭРα [84]. Помимо этого, у некоторых биологических видов негеномное действие тестостерона и эстрадиола осуществляется через мембранозависимые сигнальные пути, участвующие в регуляции активности тропных гормонов.

Гонадотропин-рилизинг-гормон и рецепторы гонадотропин-рилизинг-гормона

У животных разных биологических видов обнаружены 23 пептида, обладающих свойствами ГнРГ [86]. Декапептид человеческого ГнРГ существует по меньшей мере в двух формах — ГнРГ I и ГнРГ II, которые вначале были клонированы у млекопитающих и кур соответственно [87]. Гены, кодирующие эти пептиды, расположены на хромосомах 8p11–21 и 20p13 соответственно [88]. Короткое и длинное время полувыведения ГнРГ в плазме крови человека составляют 2,6 и 5,2 минуты [89]. У человека ГнРГ I является основным пептидом, регулирующим секрецию гонадотропинов [90]. У животных ГнРГ II стимулирует половое возбуждение и ухаживание [91], в то время как ГнРГ III (у миноги) индуцирует массивное высвобождение ФСГ [92]. Укорачивающая мутация гена ГнРГ I происходит у мышей с генотипом *hpg/hpg*, но у человека не описана [93].

К настоящему времени клонированы рецепторы к ГнРГ 23 типов [87]. ГнРГ-рецепторы являются кальцийзависимыми, сопряженными с G-белком (GPR) [94, 95], которые контролируют активность внутриклеточных гетеротримерных G-белков, способствуя обмену гуанин-нуклеотидов и активации аденилатциклазы, притоку ионов кальция в клетку или мобилизации внутриклеточного кальция [94]. Сопряженные с G-белками рецепторы располагают семью трансмембранными сегментами, которые образуют α-спирали, соединенные с тремя внеклеточными и тремя внутриклеточными петлями. Активация рецептора приводит к конформационным изменениям в ассоциированной с G-белком α-субъединице, способствуя высвобождению ГДФ и связыванию активирующего нуклеотида ГТФ. Связанная с ГТФ α-субъединица отщепляется от рецептора, оставляя стабильный βγ-димер. Диссоциировавшие субъединицы модулируют клеточную сигнализацию в качестве ближайших мессенджеров на сигнальных путях цАМФ-протеинкиназы А (α-субъединица) и протеинкиназы С фосфолипазы С. За счет своей высокой концентрации в гипоталамусе ГнРГ может опосредовать аутоингибирование через субъединицу G_1 [96].

У человека были идентифицированы два различных ГнРГ-рецептора. Рецептор ГнРГ I — это расположенный в гипофизе рецептор, участвующий в синтезе ЛГ и ФСГ. Рецептор кодируется геном, расположенным в 4-й хромосоме. Существуют два сплайсинговых варианта рецептора ГнРГ I [97]. Как ГнРГ I (секретируемый), так и ГнРГ II (мозговой) пептиды могут активировать рецептор ГнРГ I. Ген, кодирующий рецептор ГнРГII, расположен в 1-й хромосоме [88], но он отключен

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

у человека, шимпанзе, коровы и овцы [91]. ГнРГ регулирует межнейронную передачу сигналов и половое поведение у грызунов через рецептор ГнРГ II [87]. Укорачивающие, нонсенс- и миссенс-мутации в гене рецептора ГнРГ I или в генах гомеобокса (LHX3) могут приводить к отсутствию экспрессии, инактивации, неверному свертыванию или транспорту синтезированного рецептора, что является причиной рецессивного гипогонадотропного гипогонадизма без аносмии [98, 99]. Активирующие мутации ГнРГ-рецептора к изосексуальному преждевременному половому созреванию до сих пор не описаны [100]. На животных моделях и другие сигнальные молекулы, не являющиеся ГнРГ (ИФР-1, галанин, активин А, ингибин В, фоллистатин, цитокины, гонадотропин-ингибирующий гормон), могут потенцировать или ослаблять действие ГнРГ в гипофизе [87, 101–106].

Гонадотропины и их рецепторы

К гонадотропинам относят лютропины (ЛГ и ХГЧ) и фоллитропин (ФСГ) (см. главу 2). Гонадотропины и ТТГ являются модифицированными олигосахаридами димерными белками с молекулярной массой 3040 кДа. В клетках человеческого гипофиза экспрессируются все четыре гена, хотя в отношении ХГЧ эта экспрессия минимальна [107]. Каждый гормон содержит одну, общую для всех, α-субъединицу и гормон-специфичную β-субъединицу. Субъединицы связаны между собой нековалентными связями, но остатки цистеина (10 в α-субъединице и 12 в β-субъединице) обеспечивают дополнительную связь субъединиц за счет дисульфидных мостиков. α-Субъединица кодируется единичным геном, локализованным в 6q12.21 [108]. Мутации этого гена выявлены не были, вероятно, из-за того, что одновременная потеря всех гликопротеиновых гормонов приводит к внутриутробной гибели эмбриона. Ген α-субъединицы больше, чем ген β-субъединицы, из-за присутствия некодирующего экзона 1 и более длинного первого интрона, но транслируемые белки вполне сравнимы по размерам. Гены β-субъединиц расположены на хромосомах 19q13.32 (кластер ЛГ/ХГЧ) и 11p13 (ФСГ). У человека кластер ЛГ/ХГЧ состоит из одного гена LHβ, шести генов hCGβ и псевдогенов. Гликозилирование и окончательное присоединение сиаловой кислоты или сульфатирование через специфические сайты N- и O-связей внутри α- (два сайта) и β- (один сайт в ЛГ и по два в ТТГ и ФСГ) субъединиц влияют на биологическую активность гормонов *in vivo*, на связывание рецепторов и на метаболический клиренс [109]. В частности, четыре эфирные связи, присоединяющие олигосахариды, присутствуют в удлиненном С-конце ХГЧ (но не ЛГ); эти связи увеличивают время полувыведения ХГЧ до 24–30 ч в сравнении с 1 ч для ЛГ и повышают мощность биологического действия ХГЧ за счет замедления диссоциации ХГЧ с его рецептором [110].

Полиморфизмы экзонов и мутации были описаны для генов каждой β-субъединицы гонадотропинов (ХГЧ, ЛГ и ФСГ) [108]. У мышей с делецией гена β-субъединицы ЛГ наблюдают снижение продукции тестостерона и меньшее удлинение сперматид [111]. Один полиморфизм β-субъединицы ЛГ, в результате которого возникает ЛГ, называемый вариантным β-ЛГ, наблюдается приблизительно у 30% коренного населения Северной Европы и Австралии; в этом полиморфизме содержится два аминокислотных замещения (изолейцин-15-треонин и триптофан-8-аргинин), а также один добавочный сайт гликозилирования (Асп13-Ала-Тре), который напоминает последовательность, характерную для β-субъединицы ХГЧ. Этот вариант ЛГ обладает более мощной биологической активностью, но меньшей, в сравнении с диким типом ЛГ, продолжительностью полувыведения *in vivo*, вследствие, вероятно, устойчивости к пептидазам или нарушению присоединения сиаловой кислоты и сульфогруппы к терминальным олигосахаридам [112]. Единичный нуклеотидный полиморфизм (SNP) в промоторе гена β-субъединицы ФСГ (-211G > T) присутствует у 15% представителей популяции стран Балтии. Т-Аллель сочетается с более низким уровнем ФСГ в сыворотке и с более низкой концентрацией сперматозоидов в семенной жидкости, а также с уменьшением объема яичек [113]. Напротив, истинные мутации гена β-субъединицы ФСГ у мужчин встречаются редко. Описаны всего три случая, которые сочетаются со снижением концентрации ФСГ до неопределимого уровня и азооспермией [70, 114, 115], а в одном случае наблюдали гипоандрогению [115].

Рецептор ЛГ/ХГЧ является сопряженным с G-белком рецептором, который кодируется состоящим из 11 экзонов геном, расположенным на хромосоме 2p21 [116]. Рецептор ЛГ/ХГЧ и ФСГ-рецептор (так же как и ТТГ-рецептор) характеризуются крупным, содержащим многочисленные богатые лейцином повторы, связывающим гормон внеклеточным доменом, обладающим также общей для всех этих рецепторов пептидной последовательностью вблизи С-конца внеклеточного домена, которая играет решающую роль в передаче сигнала [117]. В отличие от ФСГ-рецептора, рецепторы к лютропинам широко экспрессируются вне гонад, в том числе и в головном мозге, что привело к представлению об экстрагонадной активности ЛГ и ХГЧ [118, 119]. У мужчин с инактивирующими рецепторы к ЛГ мутациями наблюдают псевдогермафродитизм и фенотипы от микропении и гипоспадии до полной феминизации, но в каждом случае без экстрагонадного фенотипа. Активирующие мутации рецепторов к ЛГ/ХГЧ клинически проявляются как гонадотропиннезависимые (семейные) формы преждевременного мужского полового созревания или тестотоксикоза [120]. Были описаны и полиморфизмы ЛГ-рецептора (например, замещение аспарагиновой кислоты в положении 291 серином или замещение аспарагиновой кислоты в положении 321 серином), сочетающиеся с пониженной маскулинизацией [121] и гипоплазией клеток Лейдига [122]. Редкий сплайсинговый вариант (делеция экзона 9) проявляется ингибирующими свойствами [123]. Таким образом, структурный анализ взаимодействий между ЛГ-рецептором, лигандом и важными G-белками должен привести к целенаправленному обнаружению адекватных лигандов [124].

World Peace!

ФСГ-рецептор также является рецептором, сопряженным с G-белком, но он кодируется содержащим 10 экзонов геном, расположенным в хромосоме 2p21 [125]. Была определена его кристаллическая структура, которая позволила выявить механизм сцепления между рецептором и ФСГ (фоллитропином), в результате которого гликопротеиновый гормон располагается перпендикулярно к длинной оси лиганд-связывающего домена [126]. Рецепторы к фоллитропину экспрессируются исключительно на клетках Сертоли, расположенных в пределах гематотестикулярного барьера, образованного плотными контактами [127]. По этой причине считают, что ФСГ в первую очередь регулирует сперматогенез. В нескольких работах были опубликованы сообщения об экспрессии рецепторов к ФСГ на других клетках, например на сперматогониях [127] или на скелетных остеокластах [128]. Требуется воспроизведение этих результатов [129].

Полиморфизмы ФСГ-рецептора (например, FSHR с замещением аспарагиновой кислоты в положении 680 на серин) также имеют место. Сериновый аллель сочетается с уменьшением объема яичек и снижением концентрации ФСГ в сыворотке [108, 113]. Однако влияние этого аллеля мало (уменьшение объема яичка не превышает 1,4 мл), и было выявлено только при исследовании полиморфизма субъединицы-β ФСГ (-211G > T). Эти данные указывают на недавно обнаруженное взаимодействие между генами β-субъединицы ФСГ и ФСГ-рецептора в норме. Инактивирующие мутации в гене рецептора к ФСГ у пятерых мужчин сочетались с пониженной фертильностью (три случая) и с сохраненной фертильностью (два случая), с фенотипическими вариациями от олигозооспермии до эуспермии [130]. Такие данные позволяют предполагать, что очень низкой рецепторной активности достаточно для осуществления сперматогенеза; возможно, также, что недостаток могут в различной степени компенсировать другие эндокринные или внутритестикулярные факторы [131]. В литературе можно найти сообщения об активирующих мутациях рецепторов ФСГ [132], но их функциональное значение не выяснено.

Представляется, что у молодых мужчин ФСГ необходим для образования сперматогоний типа B, прохождения сперматоцитами стадии пахитены, а ЛГ/ХГЧ — для образования круглых сперматид [133]. Напротив, ЛГ является главным агонистом стероидогенеза [134].

Тестикулярный стероидогенез

- Тестостерон синтезируется из холестерина в результате последовательности реакций, катализируемых ферментами цитохрома P450.
- Тестостерон является самым важным локальным и системным андрогеном, продуцируемым в яичках.
- Ароматизация диверсифицирует, а 5α-восстановление усиливает действие тестостерона.

Тестостерон — это самый важный локальный и системный андроген, продуцируемый яичком. Концентрация тестостерона в сыворотке на зависит от расовой и этнической принадлежности [135], но снижается при увеличении объема висцерального жира в животе и с возрастом [136, 137]. Напротив, мужчины афроамериканского происхождения отличаются более высокой концентрацией эстрадиола и глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG), чем их белые ровесники [135]. Андрогены очень важны для поддержания репродуктивной функции и общего здоровья у мужчин. Тестостерон запускает развитие вторичных половых признаков у мужчин в пубертате, поддерживает половое поведение взрослых мужчин и осуществляет поздние стадии сперматогенеза независимо от своего метаболита 5α-дигидротестостерона (DHT) [138]. В ходе развития плода тестостерон необходим для развития внутренней, а 5α-дигидротестостерон — наружной мочеполовой системы мужчины. Инактивация 5α-редуктазы типа I у мышей летальна для эмбриона (предположительно, вследствие отсутствия противодействия токсическому воздействию эстрогенов на головной мозг), в то время как инактивация 5α-редуктазы типа II у мышей и у людей приводит к мужскому псевдогермафродитизму (промежностно-мошоночная псевдовагинальная гипоспадия, гипоплазия ткани предстательной железы и ослабление облысения и оволосения лица по мужскому типу) [139]. Несмотря на отсутствие DHT у таких индивидов с генотипом XY, концентрации тестостерона у них достаточно для дифференцировки вольфова протока (т.е. образования придатков яичка, семявыносящих протоков и семенных пузырьков). Другие андрогены, например восстановленные метаболиты, 5α-андростан-3α,17β-диол, важны для созревания плода у сумчатых, но роль их у млекопитающих неизвестна [140, 141].

Клетки Лейдига находятся в интерстициальном компартменте яичка, что обеспечивает секрецию тестостерона и эстрадиола в семенные канальцы, гонадные лимфатические узлы и венулы. Фетальные клетки Лейдига и материнский ХГЧ отвечают за внутриутробный пик секреции тестостерона с 12-й по 14-ю неделю беременности. Этот пик жизненно важен для органогенеза мужского урогенитального тракта. В течение последующей внутриутробной жизни продукция тестостерона уменьшается, а фетальные клетки Лейдига начинают дегенерировать. Усиление импульсной секреции ЛГ и активная пролиферация клеток Лейдига у новорожденных приводит ко второму пику андрогенной секреции на 2–3-м месяце после рождения [10]. Неонатальный пик, предположительно, важен для импринтинга мужского поведения, по крайней мере у животных. Фетальные клетки Лейдига претерпевают апоптоз, но медленно замещаются по мере того, как мезенхимные стволовые клетки заселяют интерстиций и дифференцируются в первоначально незрелые клетки Лейдига, которые секретируют вместо тестостерона по большей части 3α- и 5α-восстановленные андрогены. Дальнейшее деление и дифференцировка этих клеток происходят уже в пубертате, когда зрелые (взрослые) клетки Лейдига секретируют тестостерон в больших количествах (*рис. 12.3*). Начиная с молодого возраста и постепенно прогрессируя, происходит постепенное снижение концентрации тестостерона на 0,6–1,1% в год [142, 143], что в целом приводит к снижению на 35–50%

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

от максимального уровня в юности до восьмого десятилетия жизни [136, 144].

Тестостерон синтезируется из холестерина в ходе последовательности реакций, катализируемых ферментными комплексами, содержащими цитохром P450 (см. главу 4). Дефект на любом из этапов приводит к разной степени выраженности мужскому псевдогермафродитизму (46XY ребенок мужского пола с незавершенной маскулинизацией наружных гениталий). Последовательность состоит из пяти этапов, а именно из реакций, катализируемых холестерин-С20,22-десмолазой (CYP11A), отщепляющей боковую цепь холестерина, 3β-гидроксистероиддегидрогеназой/$\Delta^{4,5}$-изомеразой, С17,20-десмолазой/17α-гидроксилазой (CYP17A) и 17β-гидроксистероиддегидрогеназой типа III (*рис. 12.4*). Цитохромом P450 называют связывающий гем белок с максимумом поглощения света с длиной волны 450 нм; этот белок важен для стехиометрии. Лимитирующей скорость превращений реакцией в стероидогенезе является реакция, катализируемая ферментом, кодируемым CYP11A, который превращает холестерин в прегненолон на внутренней мембране митохондрий. Однако кинетическим ограничителем скорости является этап доставки свободного холестерина, источниками которого являются липопротеины низкой плотности, эфиры холестерина и холестерин клеточных мембран; свободный холестерин доставляется к внутренней мембране митохондрий с помощью стероидогенного острого регуляторного белка (StAR) [145, 146]. ЛГ быстро активирует StAR за счет посттрансляционной модификации и медленно за счет усиления транскрипции гена. Комбинированный ответ обеспечивает как немедленное, так и постоянное поступление холестерина к сайту отщепления боковой цепи в митохондрии.

Прегненолон покидает митохондрию и поступает в эндоплазматический ретикулум, где происходят последовательные ферментные модификации этой молекулы. Прегненолон (или его восстановленный в 3β-положении метаболит прогестерон) претерпевает последовательно расщепление и гидроксилирование под действием кодируемого геном CYP17A фермента С17,20-лиазы/17α-гидроксилазы (одного фермента с двойной функцией), который катализирует этап, направляющий последовательность реакций на синтез андрогенов. Продуктом этой реакции является слабый кетостероид андростендион, который затем превращается в мощный гидроксистероид, тестостерон, под действием 17β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 3 [147, 148].

У мужчин гонадный стероидогенез отвечает за продукцию 95% тестостерона; остальной тестостерон продуцируется в коре надпочечников, а также образуется вне желез внутренней секреции из слабых андрогенных предшественников — дегидроэпиандростерона и андростендиона [149, 150]. Продукция тестостерона у молодых мужчин достигает 15–30 мкмоль (4–9 мг) в сутки. Эти оценки совпадают с определением уровня тестостерона на фоне длительного введения радиоактивно меченого тестостерона или с помощью недавно разработанных неинвазивных аналитических методов [151–157]. Секреция тестостерона определяется



РИС. 12.3. Схема, показывающая изменения секреции тестостерона в течение жизни мужчины. Имеют место три интервала значительного повышения секреции тестостерона

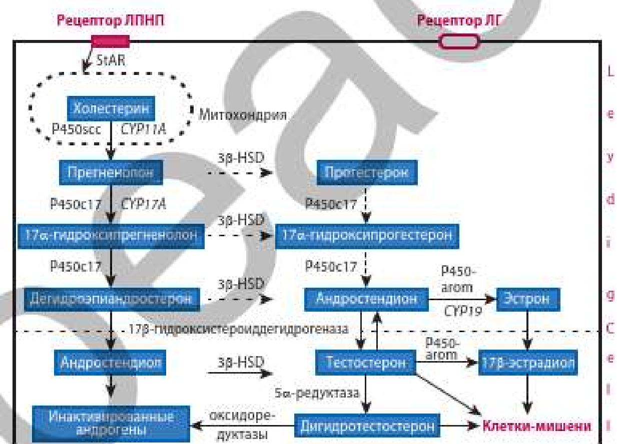


РИС. 12.4. Биосинтез тестостерона в клетках Лейдига. Основной (Δ^5) путь у человека указан *непрерывными стрелками*. Путь Δ^4 (*штриховые стрелки*) больше характерен для других биологических видов. Часть тестостерона захватывается клетками Сертоли, которые превращают андроген в эстрадиол и дигидротестостерон. 3β-HSD — 3β-гидроксистероиддегидрогеназа; P450scc — фермент цитохрома P450, отщепляющий боковую цепь холестерина (CYP11A); P450c17 — С17,20-лиаза/17α-гидроксилаза (CYP15A); P450arom — ароматаза (CYP19); StAR — стероидогенный острый регуляторный белок; Дигидротестостерон (ДГТ) инактивируется с образованием 3α- и 3β-диоловых метаболитов (Из: McLachlan RI, O'Donnell L, Meachem SJ, et al: Identification of specific sites of hormonal regulation in spermatogenesis in rats, monkeys, and man *Recent Prog Horm Res* 57:149–179, 2002)

генетическими факторами и влиянием внешних стимулов. Например, у мужчин больше тестостерона превращается в эстрадиол за счет периферической ароматизации и больше андростендиона превращается в тестостерон за счет действия 17β-гидроксистероидд егидрогеназы, чем у женщин [158]. Кроме того, концентрация тестостерона в крови этнических китайцев, живущих в Азии, отличается от таковой у этнических китайцев, живущих в западных странах [153, 159]. Комбинированным воздействием различных факторов можно, вероятно, объяснить некоторые популяционные различия в концентрации 5α-восстановленных метаболитов и объеме предстательной железы [160].

Интратестикулярная регуляция активности клеток Лейдига сложна и выяснена неполностью [161]. Сперматогонии, перитубулярные миоидные клетки и клетки Сертоли оказывают влияние на стероидогенез в клетках Лейдига [134, 162]. Центральная нервная

система и проводящие пути спинного мозга, иннервирующие яички, также модулируют продукцию стероидов в яичках, в частности в условиях воспалительного стресса, алкогольной интоксикации и центральной адренергической стимуляции [163]. Было установлено прямое воздействие на стероидогенез со стороны воспалительных цитокинов. Интерлейкин-2 индуцирует истощение пула андрогенов, вероятно, за счет подавления по механизму отрицательной обратной связи секреции ЛГ у пожилых людей, в то время как фактор некроза опухоли α снижает секрецию ГнРГ, экспрессию KISS1R и индуцированную кисспептином деполяризацию в культурах первичных фетальных гипоталамических клеток [164, 165].

Ароматизация, 5α-восстановление и инактивация тестостерона

Нетрансформированный тестостерон производит мощный анаболический эффект. Тестостерон также действует как прогормон, который может превращаться в другие стероиды, например в эстрадиол и дигидротестостерон [1]. Эти образующиеся стероиды могут тормозить или усиливать (т.е. делать более разнообразными) эффекты тестостерона путем модификации лиганд-рецепторных взаимодействий и специфичности коактиваторов (*рис. 12.5*). В частности, дигидротестостерон в пренебрежимо малом масштабе связывает ЭРα [165], в то время как эстрадиол связывает АР с аффинностью на порядок меньшей, чем аффинность к тестостерону [166]. Тестостерон непосредственно активирует АР, но с силой в 2–30 раз меньшей, чем дигидротестостерон, в зависимости от ткани-мишени. Таким образом, в результате восстановления или ароматизации тестостерон может ослаблять или потенцировать действие эстрадиола на определенные гены.

Эстрадиол действует на два главных (и на множество их вариантов) ЭР, в то время как тестостерон и дигидротестостерон действуют через единственный АР. Гетерогенность тканевых ответов, вероятно, опосредуется через разницу в экспрессии АР разными клетками, а также через действие корепрессоров и коактиваторов. Существование тканеспецифичных модуляторов действия ядерных АР создает основу для разработки фармакологических селективных АР модуляторов (SARM) для стимуляции анаболизма в остеобластах, клетках-предшественницах эритропоэза, звездчатых клетках скелетных мышц, а также в клетках головного мозга, обладающих минимальным воздействием на адипоциты и клетки предстательной железы [167–170]. Какие-то SARM можно использовать для мужской контрацепции [169, 171, 172]. В сравнении с тестостероном дигидротестостерон проявляет более мощную активность за счет большей аффинности и за счет замедленной диссоциации с АР [173–175]. Дигидротестостерон считается чистым андрогеном, так как он не способен подвергаться ароматизации. Только 4% тестостерона превращается в крови в дигидростестостерон [159, 176, 177], менее 1% превращается в эстрадиол [154, 178] и приблизительно 2% — в андростендион (см. рис. 12.5) [159]. Несмотря на то что системное превращение тестостерона минимально, тканеспецифичная конверсия андростендиона в тестостерон, а тестостерона в дигидротестостерон или эстрадиол может быть критически важной для органов, экспрессирующих АР или ЭР [175]. Например, внутривенное введение тестостерона увеличивает концентрацию дигидротестостерона в предстательной железе, так как тестостерон является субстратом местной 5α-редуктазы типа II, в то время как введение экзогенного ДГТ снижает простатическую концентрацию дигидротестостерона, так как подавляет действие ЛГ, а следовательно, секрецию тестостерона [179]. Другие гормоны, такие как витамин D, глюкокортикоиды и прогестерон, также модифицируют активность 5α-редуктазы в условиях фармакологических воздействий.

Ген CYP19, расположенный в хромосоме 15q21.1, кодирует фермент ароматазу, которая превращает тестостерон в эстрадиол, а андростендион — в эстрон [180, 181]. Ароматаза широко представлена в яичках (клетки Лейдига, клетки Сертоли, сперматиды), костях, головном мозге, гипофизе, печени, кишечнике, фибробластах кожи, адипоцитах и интерстициальной ткани



РИС. 12.5. Амплификация, диверсификация и инактивация тестостерона за счет его превращения в дигидротестостерон (ДГТ), эстрадиол и последующие рецепторно-специфические эффекты. АР — андрогенный рецептор; ЭРα — эстрогенный рецептор α; ЭРβ — эстрогенный рецептор β (С изменениями из: Liu PY, Death AK, Handelsman DJ: Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 24:313–340, 2003)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 12.2. Влияние эстрогенов на мужскую гонадную ось

Действие	Механизм*
↓Транскрипция гена ГнРГ	Через ЭРβ и кисспетин-ЭРα на нейронах ГнРГ
↓Концентрация гонадотропинов	↓Амплитуды импульсов секреции ЛГ и ФСГ
↓Стимулируемая ГнРГ секреция ЛГ	↓Действие ГнРГ на уровне гипофиза
↓Биосинтез тестостерона	↓CYP17A, StAR и ЛГ рецепторы [188]
↓Опущение яичек	↓Инсулиноподобный фактор-3 в клетках Лейдига, действующий через ЭРα [189, 190]
↓Сперматогенез	↓ФСГ по петле отрицательной обратной связи у взрослых
↓Абсорбция воды в семенных канальцах и придатке яичка	Предположительно через ЭРα, которые поддерживают экспрессию аквапорина-1 [191]
↓Апоптоз половых клеток	У старых самцов [192]
↓Пролиферация клеток Лейдига	Яички плода и у мужчин в пубертате [193]
↑Половое возбуждение у мужчин и агрессивное поведение	Реализуется у новорожденных через ЭРα в головном мозге

*Самцы мышей с делецией генов ЭРβ сохраняют фертильность.
ЭРα — эстрогенный рецептор α; ЭРβ — эстрогенный рецептор β; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; StAR — стероидогенный острый регуляторный (белок).

молочных желез [182]. Системная ароматизация происходит преимущественно (> 60%) в экстраабдоминальной жировой ткани [154, 183]. Сосуществование CYP19 и ЭР в головном мозге, гипофизе и яичках позволяет предположить, что местно продуцируемый эстрадиол физиологически важен в этих ключевых сайтах. Имеющиеся данные говорят о важной роли эстрадиола и ЭРα в стимуляции либидо и частоте спаривания, особенно у животных, а также о том, что они подавляют опущение яичек в мошонку, репрессируя транскрипцию гена INSL-3, препятствуют апоптозу половых клеток, подавляя рост и дифференцировку клеток Лейдига, поддерживая реабсорбцию воды и эндоцитоз в выносящих сперматогенных канальцах и стимулируя образование молочных желез у мужчин (*табл. 12.2*) [184–186]. Более того, трансгенное выключение у животных и редкие мутации у людей генов CYP19 и ЭРα вскрыли важную роль эстрадиола в поддержании нормальной плотности костей, паттернов отложения жира, регуляции пищевого поведения и подавляющее действие на секрецию ЛГ и ФСГ. Эксперименты с участием людей, по ходу которых им вводили фармакологические блокаторы активности ароматазы, подтвердили многие из этих данных [196, 197]. Существуют сплайсинговые варианты и полиморфизмы CYP19 [198, 199], которые могут модифицировать риски заболевания раком предстательной железы или остеопорозом [199, 200].

У человека экспрессируются две изоформы (тип I и тип II) 5α-редуктазы, кодируемые разными генами, расположенными на хромосомах 5p15 и 2p23 [174, 201]. Изоформа типа I присутствует преимущественно в коже, печени и головном мозге, а изоформа типа II у мужчин присутствует преимущественно в добавочных половых железах, печени и головном мозге [202]. Эти изоферменты проявляют приблизительно 50-процентную структурную гомологию. У обоих изоферментов были обнаружены полиморфизмы, часть которых (например, замещение валина на лейцин в положении 89) изменяет ферментативную активность [203] или сочетается с изменением объема спермы (например, замещение аланина на тирозин в положении 49 или валина на лейцин и валин в положении 89) [204]. Генетические варианты синтеза или катаболизма дигидротестостерона, как полагают, играют роль в межиндивидуальной вариабельности в подавлении сперматогенеза тестостероном при назначении его мужчинам с контрацептивной целью [205]. Однако последующие оценки не подтвердили первоначальные данные [206–208].

Тестостерон и дигидротестостерон инактивируются в печени, почках и предстательной железе оксидоредуктазами со смешанными функциями (например, 3α- и 3β-гидроксистероиддегидрогеназами) или глюкуронидазами (в реакциях конъюгации) [209]. Восстановление дигидротестостерона в положении 3α снижает его аффинность к АР приблизительно в 100 тыс. раз. Окисленные, восстановленные и конъюгированные метаболиты выводятся с мочой и желчью соответственно. Определенные метаболиты дигидротестостерона, например 5α-андростан-3β, 17β-диол, могут имитировать действие эстрадиола через ЭРβ или модулировать межнейронную передачу сигналов (см. рис. 12.5) [141].

Прогестерон

Несмотря на то что в гонадотропных клетках и нейронах, секретирующих KISS1, экспрессируются ядерные прогестероновые рецепторы, роль прогестерона в мужской репродуктивной физиологии не установлена. *In vivo* введение экзогенного прогестерона и синтетических прогестинов может подавлять уровень секреции гонадотропинов за счет действия на гипоталамические прогестероновые рецепторы [210], *in vitro* подавлять биосинтез тестостерона, угнетая активность ЛГ-рецепторов на клетках Лейдига [211], а также непосредственно нарушать сперматогенез [212]. Восстановленные метаболиты прегненолона и прогестерона оказывают угнетающее действие на нервную передачу в экспериментальных моделях, но значение этого действия у человека неизвестно.

Рецепторы половых стероидов и глобулин, связывающий половые гормоны

- Действие стероидов последовательно модулируется за счет полиморфизмов в молекулах АР, присутствия более чем одного эстрогенного рецептора и связывания с глобулином, связывающим половые гормоны (sex hormone-binding globulin, SHBG).
- Связывание с SHBG удлиняет время обращения гормонов в плазме крови, ограничивает метаболизм

World of pages!

и инактивацию и, таким образом, модулирует их действие.

- Недавно полученные данные показывают, что допущения относительно связывания гормонов, аналитических методов и моделей связывания соответствуют концентрации SHBG у здоровых мужчин, независимо от прогресса в измерении концентрации SHBG и моделировании связывания.

Половые гормоны являются липофильными соединениями и, таким образом, способны путем пассивной диффузии проникать в клетки до взаимодействия с высокоаффинными специфическими ядерными рецепторами. Возможно, имеет место и активный транспорт, но это пока не доказано. Лиганд-рецепторное связывание стимулирует отщепление белков-шаперонов (белка теплового шока [Hsp] 90 и иммунофилина Hsp56), димеризацию рецептора и взаимодействие с особыми палиндромными последовательностями ДНК, известными как стероид-реактивные элементы [213]. Типичные мотивы таких палиндромов состоят из гексануклеотидных блоков, составленных в виде обращенных повторов, разделенных тремя неконсервативными парами оснований (ГГТАЦАnnnТГТТЦТ). Этот путь использует классический геномный механизм действия, в котором рецепторы стероидных гормонов работают как активированные лигандом факторы транскрипции.

Обстоятельные исследования на многих клеточных системах позволяют предположить, что стероиды могут также действовать через негеномные, связанные с мембранами сигнальные механизмы [214, 215]. Негеномный механизм можно предположить:

- когда ответ является слишком быстрым для того, чтобы быть обусловленным связыванием с ядерными рецепторами;
- выявляется на клетках, лишенных рецепторов к стероидным гормонам;
- осуществляется в присутствии ингибиторов транскрипции и синтеза белка;
 и/или
- выявляется при связывании стероидов с веществами, которые исключают проникновение стероидов внутрь клетки [214, 215].

В таких ситуациях мембранно-связанные пути запускают ток кальция в клетку, синтез циклического АМФ и включение внеклеточно регулируемых или митоген-регулируемых протеинкиназ [216–218]. Однако точные молекулярные взаимодействия между предположительно существующими мембранными и известными ядерными рецепторами неясны.

Андрогенные рецепторы в яичках

АР кодируется геном, расположенным на Х-хромосоме [219]. Существуют сплайсинговые варианты АР [219], но изоформа полной длины является преимущественной или единственной формой, экспрессируемой во многих тканях, включая мужские репродуктивные органы [220]. В яичке АР экспрессируется в ранней фазе развития в клетках Сертоли на III стадии сперматогенного цикла [221] и в меньшей степени в клетках Лейдига и миоидных клетках, но не в половых клетках [221]. На мышиных моделях с делецией гена АР было показано, что для сохранения фертильности необходима экспрессия АР в клетках Сертоли и Лейдига, по причине важной роли АР в сперматогенезе и стероидогенезе соответственно. Напротив, присутствие функционально активных АР в миоидных клетках не является важным для репродуктивной функции [222–225]. К другим тканям, экспрессирующим АР, относятся предстательная железа, семенные пузырьки, кожа, жир, печень, гладкая и скелетная мускулатура, миокард, головной мозг, шишковидная железа, кости и хрящи [182, 226–231]. Тестостерон, секретируемый клетками Лейдига, стимулирует АР в спинальных двигательных нейронах, активируя тем самым опущение яичек в мошонку с помощью мышц наружного слоя проводника яичка [232]. Продуцируемый клетками Лейдига пептид, инсулиноподобный фактор (INSL3), хотя и не действует в отсутствие тестостерона, необходим для развития связок проводника и предупреждения крипторхизма [233]. INSL3 является релаксиноподобным лигандом, сигнальный путь которого опосредуется рецептором LGR8/GREAT.

Инактивирующие мутации АР приводят к нечувствительности к андрогенам (синдрому тестикулярной феминизации) у генетических мужчин и является самой частой причиной мужской интерсексуальности [213, 236]. Генотип и фенотип тесно коррелируют друг с другом, потому что мутации, сильнее нарушающие функции рецепторов, приводят к еще большей нечувствительности к андрогенам. Регулярно обновляемая электронная база данных по мутациям АР находится по адресу http://www.androgendb.mcgill.ca/.

Были описаны полиморфизмы, которые модифицируют функцию АР, например полиморфные повторы полиглицина (ГГГ) и полиглутамина (ЦАГ). Увеличение длины полиглутаминового повтора сочетается с ослаблением транскрипционной активности АР [237], нарушением сперматогенеза и снижением фертильности [239], подтвержденной во многих, но не во всех исследованиях [240, 241]. Длина полиглутаминового повтора может играть роль в неоднородном подавлении объема выхода спермы на фоне мужской гормональной контрацепции [241, 242]. Отдельные ядерные корегуляторы активности АР могут быть мишенями тканеспецифичных модуляторов деятельности андрогенных рецепторов [243–248].

Эстрогенные рецепторы

Гены, кодирующие ЭРα и ЭРβ, были картированы на хромосомах 6 и 14 соответственно [249, 250]. Имеет место поразительное сходство ДНК-распознающих доменов и лиганд-связывающих доменов экспрессируемых рецепторных белков. ЭРα экспрессируется в гипофизе, головном мозге, кисспептиновых (но не в ГнРГ-) нейронах, жировой ткани, костях, семенных пузырьках, клетках Лейдига, круглых сперматоцитах и сперматидах [182, 251], в то время как ЭРβ

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

обнаруживается в гонадотропных клетках, кисспептиновых и ГнРГ-нейронах, в эпителии предстательной железы, в клетках Сертоли и Лейдига, в сперматогониях нескольких видов млекопитающих [251–253]. У самцов мышей с делециями гена, кодирующего ЭРα, наблюдают повышение концентрации ЛГ вследствие нарушения механизма обратной связи, усиление стероидогенеза в клетках Лейдига, а также олиго- и азооспермию, сочетающиеся с окклюзией семявыносящих протоков [254, 255]. Напротив, при делеции гена, кодирующего ЭРβ, у самцов мышей наблюдают нормальные концентрации ЛГ и тестостерона, ослабление апоптоза в зрелом возрасте, гиперплазию клеток Лейдига и нормальную фертильность [195, 250, 256, 257]. ЭРα и ЭРβ могут работать индивидуально или в виде димеров и оказывать противоположные или синергические воздействия на гены-мишени, создавая, таким образом, сигнальное разнообразие (см. рис. 12.5). Сплайсинговые варианты и полиморфизмы обнаруживаются в обоих подтипах ЭР; некоторые из этих изменений сочетаются с пониженным объемом спермы и бесплодием [258, 259]. У генотипически восприимчивых индивидов внешние ксеноэстрогены и фитоэстрогены могут в принципе влиять на сперматогенез [260]. Эстрадиол может также активировать связанные с плазматическими мембранами рецепторы, включая сопряженный с G-белком ЭР-1 (называвшийся ранее GRP30), который связан с цАМФ [261, 262] и другими рецепторами, сопряженными с внеклеточно-регулируемыми киназами и ионами кальция [46, 263–265]. Некоторые, но не все эффекты эстрадиола зависят от эстроген-реактивных элементов (ЭРЭ). Например, совместное действие ЭРα и ЭРЭ необходимо для осуществления мужского полового поведения, в то время как опосредуемые ЭРα, но без участия ЭРЭ, сигнальные пути могут у мышей подавлять секрецию ЛГ и тестостерона [267].

Прогестероновые рецепторы

Единственный ген, локализованный в хромосоме 11q22–23, кодирует две изоформы протестеронового рецептора (обозначаемые A и B) за счет начала транскрипции в альтернативных инициирующих сайтах [268–270]. Изоформы производят реципрокные эффекты за счет взаимодействия с избранными ДНК-мотивами, которые называются прогестерон-реактивными элементами. Прогестероновые рецепторы широко представлены в организме, в том числе в KiSS1-нейронах, гонадотропных клетках, в молочной железе, головном мозге и жировой ткани [269, 271]. В одном недавно проведенном исследовании прогестероновые рецепторы были обнаружены в яичках грызунов, но экспрессируется ли прогестероновый рецептор в яичках приматов, остается предметом дискуссии [212]. Несмотря на то что физиологическая роль прогестерона у мужчин остается неясной, выяснено, что фармакологические дозы прогестерона и прогестинов подавляют секрецию гонадотропных клеток, что может, вероятно, использоваться в мужской гормональной контрацепции [210].

Глобулин, связывающий половые гормоны: транспортер стероидов и вероятный лиганд

Глобулин, связывающий половые стероиды (sex hormone-binding protein, SHBG), у приматов мужского пола экспрессируется в печени, коре надпочечников, альвеолах предстательной железы, придатке яичка и семенных канальцах [272]. Внутривенная инфузия SHBG резко снижает метаболический клиренс тестостерона и эстрадиола у самцов мартышек [273]. Кристаллографические исследования показывают, что SHBG является гомодимером, структурно сходным с пентраксиновым семейством белков. Каждая мономерная субъединица содержит один гидрофобный, связывающий стероид карман, а также тандемный G-подобный ламининовый домен вблизи N-конца, который очень важен для осуществления димеризации [274–276]. Гомодимеризация индуцируется в присутствии стероидного лиганда и стабилизируется ионами кальция. Оба потенциально связывающие стероиды области димера заняты тестостероном [277]. SHBG содержит несколько сайтов гликозилирования, на которых возникают множественные посттрансляционные изоэлектрические изоформы [275], а распространенные варианты (полиморфизмы) или мутации, которые изменяют места гликозилирования, приводят к недостаточной секреции или усилению метаболического клиренса секретируемого SHBG [275–281]. Исследования с индуцированным мутагенезом позволяют предположить, что сайты гликозилирования на C-конце SHBG могут играть важную роль в распознавании аффинных участков клеточной поверхности [274]. Прежние представления о связывании, аналитические методы и модели связывания оказались адекватными для определяемых уровней концентрации SHBG в диапазоне, характерном для здоровых самцов, несмотря на прогресс в измерении содержания SHBG и создании моделей связывания [282–285].

Тестостерон, эстрадиол и прогестерон связывают SHBG [274, 286] и в меньшей степени кортикостероид-связывающий глобулин [287]. Около 45% циркулирующего в крови тестостерона связано с высокоаффинным SHBG, 4% — с кортикостероид-связывающим глобулином, а 50% — с низкоаффинными, но обладающими большой емкостью другими белками, например с альбумином. Приблизительно 1–2% тестостерона циркулирует в крови в свободном (несвязанном) состоянии [288]. Дигидротестостерон и анаболические стероиды обладают большей аффинностью к SHBG, чем тестостерон [288]. Несмотря на более высокую аффинность, в 1000 раз более низкая, чем у тестостерона, молярная концентрация эстрадиола в крови мужчины ограничивает существенное подавление эстрадиолом связывания SHBG тестостероном при физиологических значениях pH и температуры [289, 290]. Низкоаффинное связывание тестостероном (или эстрадиолом) альбумина может создавать резервуар, из которого поступает в кровь свободный тестостерон (или эстрадиол) благодаря быстрой диссоциации связи с белком (время полуреакции 0,2 с в сравнении с 3,8 с при диссоциации из связи с SHBG) [286, 291]. Такая быстрая диссоциация возможна в печени, головном мозге и сосудах органов

WorldPeace!

живота [158], но неизвестно, является ли кинетика диссоциации в капиллярном русле органоспецифичной. В одном исследовании экспериментально контролируемая концентрация свободного, биологически доступного и общего тестостерона таким же образом позволяла предсказывать влияние его на продукцию ГнРГ и ЛГ у здоровых мужчин по механизму отрицательной обратной связи [292].

Традиционно считается, что связывание с белком увеличивает время нахождения стероидных гормонов в плазме и обеспечивает их транспорт, а также ограничивает их метаболизм и инактивацию [293]. Полученные недавно экспериментальные данные позволяют усомниться в правильности такого взгляда [294–296], так как связанные с SHBG и альбумином стероиды биологически доступны для захвата определенными тканями [286, 291, 297]. Несмотря на то что, как считается, только свободные (несвязанные) гормоны проникают в клетки путем диффузии, SHBG может, предположительно, соединяться с высокоаффинными связанными с мембранами рецепторами, например с мегалином, который облегчает поступление в клетки связанного с SHBG тестостерона [298]. Мутагенетические исследования позволяют предполагать, что определенные сайты гликозилирования на С-конце SHBG играют важную роль в распознавании рецепторов клеточной поверхности (хотя и не обязательно мегалина) [274]. У мышей с делецией гена, кодирующего мегалин, наблюдают очевидную резистентность к действию андрогенов, вероятно, из-за нарушения опущения яичек в мошонку [295]. Генетические исследования также показывают, что некоторые полиморфизмы гена SHBG влияют на риск заболевания сахарным диабетом 2-го типа [299], что может не зависеть от связывания SHBG стероидных гормонов. Кроме того, соединение связанного с клеточной мембраной SHBG с тестостероном, дигидротестостероном или эстрадиолом может активировать системы регуляции, опосредуемые ионами кальция и цАМФ через сигнальные пути, сопряженные с G-белками и митогензависимыми киназами [300].

SHBG и андроген-связывающий белок (androgen-binding protein, ABP) кодируются одним геном, локализованным в коротком плече 17-й хромосомы [301]. Эти белки отличаются местами своей продукции (SHBG синтезируется в гепатоцитах, клетках головного мозга и в плаценте, а ABP — в клетках Сертоли и, возможно, в клетках головного мозга), а также сайтами присоединения олигосахаридов [274, 302]. Секреция SHBG клетками печени индуцируется главным образом эстрогенами, тироксином и некоторыми противосудорожными средствами, а подавляется инсулином, гормоном роста и ИФР-1, а также андрогенами, не поддающимися ароматизации. Предположительно, роль ABP в яичках заключается в поддержании высокой концентрации тестостерона в семенных канальцах, которая необходима для эффективного сперматогенеза [303–305]. Эта гипотеза подтверждается обнаружением активного апоптоза половых клеток и снижения фертильности, наблюдаемых у трансгенных мышей с повышенной экспрессией ABP в яичках [303].

Физиология гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной сети

- Секреция гормонов в мужской гонадной оси имеет импульсный характер, и эти импульсы следуют как в ультрадианном, так и в циркадном режиме.
- Новые модели нелинейной временной зависимости между продукцией ГнРГ, ЛГ и тестостерона позволили лучше понять природу регуляции активности гонадной оси.
- Регуляция активности тестостерона в значительной мере осуществляется за счет ароматизации тестостерона и его превращения в эстрадиол.

Кисспептин, ГнРГ, ЛГ и тестостерон не действуют изолированно друг от друга. Все четыре гормона взаимодействуют, объединяясь в одну функциональную сеть (ансамбль) (*рис. 12.6, А*). Импульсная секреция ГнРГ стимулирует импульсную секрецию ЛГ, а ЛГ в свою очередь приводит к такой же импульсной по характеру продукции тестостерона [306–308]. Анализ крови, взятой из вены семенного канатика, показывает, что:

- тестостерон оказывает влияние на секрецию ЛГ и ФСГ с задержкой на 30–45 мин (ЛГ) или дольше (ФСГ);
- ЛГ, но не ФСГ, оказывает стимулирующее воздействие на секрецию тестостерона с задержкой от 40 до 90 мин;
- секретированный тестостерон быстро распределяется по свободному (водному), связанному с альбумином и связанному с SHBG компартментам (*рис. 12.6, Б*) [151, 308–310].

Эти концепции легли в основу новой биоматематической модели нелинейного с временной задержкой взаимодействия между ГнРГ, ЛГ и тестостероном в режиме ультрадианной (импульсной) и циркадной (в соответствии с суточными ритмами) секреции [151, 292, 311]. Усовершенствование модели требует новых данных местной модуляции активности тестостерона через подтипы эстрогенных рецепторов, через андрогенные рецепторы и мембранные рецепторы.

Высвобождение как ГнРГ, так и ЛГ подчиняется ингибирующему воздействию тестостерона и эстрадиола по петлям отрицательной обратной связи. Регуляция активности тестостерона в значительной мере [43, 312], но не полностью [44, 313], осуществляется за счет ароматизации до эстрадиола как в системе кровообращения, так и в пределах гипоталамо-гипофизарной оси. Экзогенный эстрадиол, действуя непосредственно на гипофиз, снижает амплитуду импульсов секреции ЛГ, не изменяя их частоту [314], в то время как экзогенный тестостерон, действуя одновременно на гипоталамус и гипофиз, снижает как амплитуду, так и частоту импульсной секреции ГнРГ и ЛГ [44]. Наоборот, снижение концентрации эндогенного эстрадиола за счет введения ингибиторов ароматазы или снижение активности эстрадиола за счет введения антагонистов ЭРα повышает амплитуду и частоту импульсной секреции ЛГ [43, 315, 316], имитируя, таким образом, действие нестероидных антиандрогенов [313, 317]. Насколько недостаток эстрадиола, а не его избыток модулирует

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

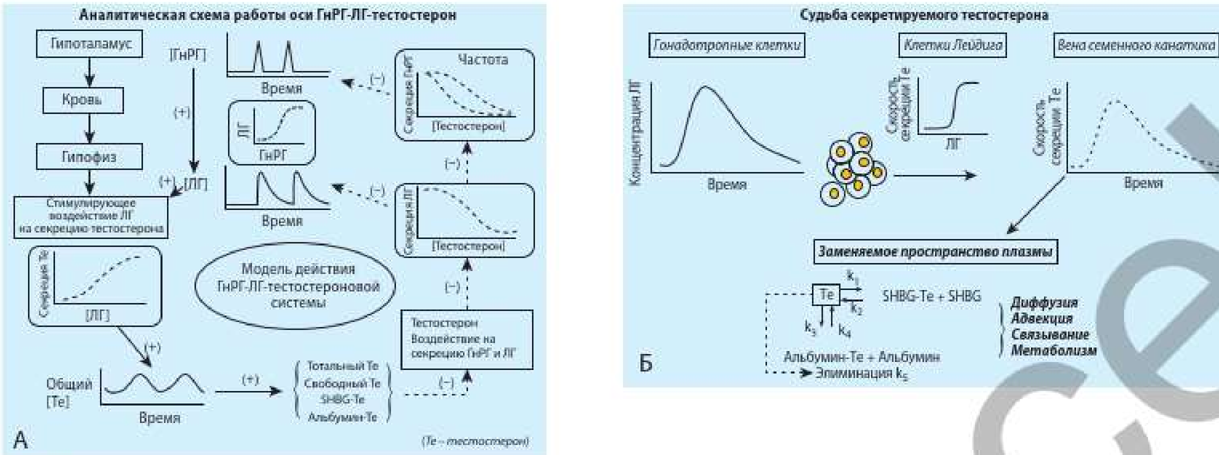


РИС. 12.6. Возрастные приспособительные изменения в мужском организме: А. Схема работы петли обратной связи в системе ГнРГ –> ЛГ и ЛГ –> тестостерон, а также механизма обратной связи в системах с временной задержки: Тестостерон –> ЛГ и тестостерон –> ГнРГ. В поддержании мужской репродуктивной функции участвует несколько гормональных или сигнальных путей; **Б.** Схема регулируемой секреции, распределения в плазме крови, связывания с белками и элиминации секретируемого под воздействием импульсов высвобождения ЛГ тестостерона. k_1 и k_3 — константы ассоциации; k_2 и k_4 — константы диссоциации; k_5 — константа элиминации; SHBG — глобулин, связывающий половые стероиды (С изменениями из: Keenan DM, Veldhuis JD: Divergent gonadotropin-gonadal dose-responsive coupling in healthy young and aging men. *Am J Physiol* 286:R381-R389, 2004)

частоту импульсной секреции ГнРГ и ЛГ, настолько эндогенное эстрогенное подавление импульсной секреции ГнРГ (но не амплитуды вызванной ГнРГ секреции ЛГ) является у мужчины в норме уже максимальным.

Особенности транспорта тестостерона могут модулировать степень подавления секреции ЛГ, так как, например, непрерывное поступление тестостерона подавляет секрецию ЛГ сильнее, нежели импульсное внутривенное введение тестостерона [318]. Этот результат подкрепляет гипотезу о возможности использовать постоянное введение тестостерона с целью гормональной мужской контрацепции, так как такое введение обеспечивает снижение секреции ЛГ, а значит, и уменьшение концентрации тестостерона в гонадах. В воздействии на секрецию ГнРГ и ЛГ по механизму отрицательной обратной связи эндогенный дигидротестостерон играет меньшую роль, чем тестостерон, так как у больных с дефицитом 5α-редуктазы типа II наблюдают лишь минимальное повышение концентрации ЛГ [319]. Введение здоровым молодым мужчинам мощного ингибитора дутастерида, подавляющего активность 5α-редуктазы обоих типов, снижает концентрацию дигидротестостерона на 95%, а также повышает базальную (конститутивную) секрецию ЛГ (и тестостерона) [320]. Этот механизм позволяет объяснить повышение средней, пиковой и минимальной концентрации ЛГ у больных с тотальным дефицитом 5α-редуктазы.

Концентрация ФСГ также регулируется по механизму отрицательной обратной связи. Ароматизация тестостерона в эстрадиол представляется критически важной, потому что:

- подавление секреции тестостерона и эстрадиола, как и изолированная депривация эстрадиола повышают концентрацию ФСГ в сравнимой мере [39];
- заместительная терапия тестостероном или эстрадиолом при мужском гипогонадизме и в том и в другом случае нормализует секрецию ФСГ;
- ингибитор ароматазы полностью предотвращает подавление секреции ФСГ тестостероном [43].

Несмотря на то что невосприимчивые к действию ароматазы андрогены также могут подавлять секрецию ФСГ и ЛГ, это подавление осуществляется при введении фармакологических, а не физиологических доз андрогенов [44, 321–323].

У животных нестероидные соединения, секретируемые клетками Сертоли, такие, например, как ингибин В, могут принимать участие в регуляции по механизму обратной связи [40]. У человека концентрации ингибина В закономерно изменяются в течение жизни. Уровень этого соединения в пупочной вене равен его концентрации в крови мужчин; затем концентрация ингибина В повышается в раннем детстве, далее снижается, чтобы снова стать выше в пубертате, а к восьмому десятилетию жизни снижается на 25% [324]. Эти изменения парадоксальным образом соответствуют (от рождения до пубертата) или являются реципрокными (у взрослых) уровню секреции ФСГ, ЛГ и тестостерона, а это указывает на то, что уровни ФСГ и ингибина В модулируются какими-то иными факторами. Несмотря на наличие некоторых косвенных данных, роль ингибина В в ограничении продукции ФСГ *in vivo* была подтверждена только у самцов грызунов и низших обезьян. К настоящему времени ни в одном клиническом исследовании у мужчин не выполняли инфузию или нейтрализацию активности ингибина В, как не были описаны мутации генов, кодирующих ингибин В или его рецептор. То же самое можно сказать о роли активина А, гомодимера, который стимулирует экспрессию гена ФСГ-β, и фоллистатина, линейного пептида, который связывается с ингибином и тормозит его стимулирующее действие [325, 326]. Ингибины и активины передают свои сигналы через рецептор трансформирующего фактора роста β и через β-гликановые корецепторы [325], ТФР-рецепторы, кроме того, регулируют клеточную пролиферацию, апоптоз, генез опухолей и гемопоэз [327]. Вероятно,

World peace!

перспективным окажется применение миметиков ингибина В и антагонистов активина А в качестве безопасных контрацептивных средств.

Яичко

- Яичко окружено белочной оболочкой и состоит из 250–300 долек.
- Каждая долька содержит от одного до четырех сегментов семенных канальцев.
- Направление дифференцировки в сторону мужского пола и морфогенез яичка задается определяющей пол областью Y-хромосомы (SRY).

Яички взрослого человека — это парные органы овоидной структуры, подвешенные в мошонке к семенному канатику. До наступления пубертата объем яичка не превышает 7 мл; после наступления пубертата объем яичка увеличивается и превышает 12 мл. Каждое яичко окружено плотной белочной оболочкой; эта оболочка впячивается в яичко сзади, образуя его средостение, которое прободается нервами, кровеносными и лимфатическими сосудами, а также выносящими канальцами. Выносящие канальцы формируются из сети яичка, представленной сливающими семенными канальцами. От белочной оболочки внутрь яичка отходят перегородки (септы), которые делят яичко на 250–300 долек. Каждая долька содержит от одного до четырех сегментов семенных канальцев. Эти канальцы образуются в пубертате за счет канализации семенных тяжей. За счет взаимодействия перитубулярных миоидных клеток и клеток Сертоли образуются семенные тяжи. Сперматогенные канальцы выстланы изнутри клетками Сертоли, которые поддерживают пролиферацию и дифференцировку сперматогоний, секретируя трофические и витализирующие факторы, например фактор стволовых клеток (*c-kit*-лиганд), который питает половые клетки и предупреждает их апоптоз [328]. Клетки Сертоли защищают сперматогонии, поддерживая уникальную микросреду в канальцах за счет плотных межклеточных контактов, образующих гематотестикулярный барьер. Помимо этого, сигналы передаются также от перитубулярных миоидных клеток и сперматогоний клеткам Сертоли [329, 330]. Клетки Сертоли примыкают к базальной мембране, которая снаружи выстлана перитубулярными миоидными клетками. Миоидные клетки окружены интерстицием, содержащим клетки Лейдига, лимфатические сосуды, венулы и нервные волокна. Перитубулярные миоидные клетки, клетки Лейдига и клетки Сертоли регулируют сперматогенез совместно.

Яички развиваются в полости живота, а в перинатальном периода опускаются в мошонку. Для миграции по паховому каналу необходим инсулиноподобный фактор 3 [331]. Формирование мужских половых признаков и морфогенез яичек определяются определяющей пол областью Y-хромосомы (SRY), влияния которой необходимо и достаточно для образования яичек (*рис. 12.7*). SRY в свою очередь активирует семейство генов гомеобокса, в частности Lim-1 и SOX9, а также стероидогенный фактор 1 (SF-1). SF-1 является

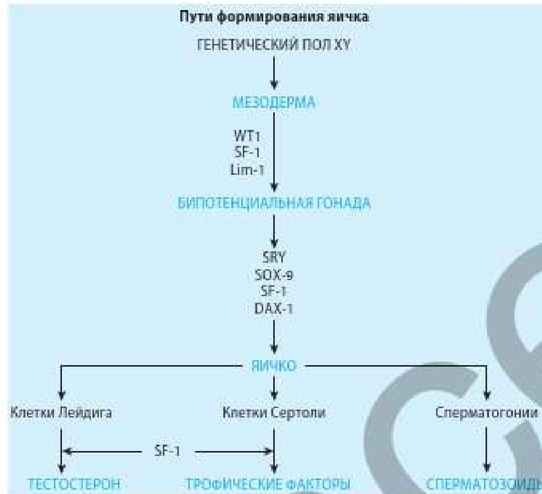


РИС. 12.7. Важнейшие эмбриогенные детерминанты образования яичка в организме с генотипом XY. Бипотенциальная гонада, возникающая из мезонефроса, направляется к дифференцировке в мужскую половую железу под воздействием определяющей пол области Y-хромосомы (SRY). SOX9 — родственный SRY ген гомеобокса 9; WT1 — опухоль Вильмса; DAX1 — дозореактивный ген обращения пола; SF-1 — стероидогенный фактор 1; DMRT — обращающий пол ген на коротком плече 9-й хромосомы [334]. Дальнейшая дифференцировка примитивной мужской гонады приводит к появлению половых клеток, а также клеток Лейдига и Сертоли

представителем подсемейства NR5A ядерных рецепторов, необходимых для развития яичек, надпочечников и гонадотропных клеток аденогипофиза. Мутации в генах SRY, SOX9 и SF-1 или его ингибитора дозореактивного, сцепленного с X-хромосомой гена обращения пола (DAX1) ответственны за большую часть известных случаев аберрантного полового развития.

Внутренние мужские половые органы

- Придаток яичка (эпидидимис, верхний отдел), семявыносящий проток (средний отдел), семявыбрасывающий проток и семенные пузырьки (нижний отдел) развиваются из вольфова (мезонефротического) протока под влиянием тестостерона.
- Предстательная железа развивается из мочеполового синуса под влиянием дигидротестостерона.

Под влиянием тестостерона эмбриональные вольфовы (мезонефротические) протоки превращаются во внутренний мужской половой тракт, а именно: в придаток яичка (верхний сегмент), семявыносящий проток (средняя часть) и семявыбрасывающий проток и семенные пузырьки (нижняя часть). К 4-й неделе эмбрионального развития семявыбрасывающие протоки смещаются кпереди и сливаются с вентральным отделом клоаки. Клоака затем дифференцируется в мочеполовой синус. Для развития предстательной железы, мочеиспускательного канала, мошонки и полового члена из мочеполового синуса необходим дигидротестостерон.

Семявыносящий проток

Семявыносящие протоки обеспечивают продвижение спермы за счет сокращений мышечного слоя, который

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

проталкивает сперму по протокам в ходе эякуляции. Вне эякуляции сперматозоиды, находящиеся в семявыносящем протоке, пассивно поступают в семявыбрасывающий проток через терминальное расширение — ампулу, а из семявыносящего протока они вымываются во время мочеиспускания. Моча и сперма покидают организм через отверстие мочеиспускательного канала.

Придаток яичка (эпидидимис)

Придаток яичка формируется из единого протока, при прохождении через который все сперматозоиды созревают, обретают оплодотворяющую способность и подвижность, после чего поступают в семявыносящий и семявыбрасывающий протоки. У человека эпидидимис имеет в длину 4–5 см и состоит из головки, тела и хвоста. У человека хвост отличается от аналогичной структуры других видов тем, что сперма проходит по нему быстрее (2–4 дня), а также меньшей дифференцировкой начального сегмента. Пептиды и небелковые молекулы секретируются в просвет эпидидимиса главными клетками. Несмотря на то что очень мало известно о регуляторной роли содержащихся в просвете эпидидимиса жидкостей, модулирующих созревание и подвижность сперматозоидов, анализ ее в разных участках показывает, что в клетках разных отделов придатка экспрессируются разные гены, причем сложность этой экспрессии максимальна в головке и минимальна в теле [332]. Процесс созревания сперматозоидов завершается, когда они поступают в проксимальный (хвостовой) отдел эпидидимиса и становятся способными к гиперактивации блестящей зоны яйцеклетки и связыванию с ней, а также к запуску акросомальной реакции.

Состав микросреды, которая окружает сперматозоиды, находящиеся в хвосте эпидидимиса, изучен недостаточно. Должно быть, слизистая оболочка протока играет важную роль в контроле состава жидкости в его просвете и в степени гидратации спермы. Мышечные клетки присутствуют только в хвосте придатка яичка и семявыносящем протоке, поэтому повторные эякуляции повышают скорость транспорта спермы только в этих участках.

Рост, развитие и функции придатка яичка зависят от андрогенов, эстрогенов и других нестероидных факторов, содержащихся в просвете эпидидимиса. Концентрация андрогенов в просвете придатка превышает их концентрацию в периферической крови, по этой причине содержание андрогенов в крови не оказывает критически важного влияния на развитие и функцию придатка. Усиление эффектов содержащегося в просвете тестостерона происходит вследствие локального синтеза дигидротестостерона за счет активности 5α-редуктазы типа II.

Семенные пузырьки

В семенных пузырьках секретируется большая часть жидкости, обнаруживаемой в эякуляте. В просвет пузырьков секретируются фруктоза, простагландины, семеногелин I (соединение, отвечающее за коагуляцию семенной жидкости), вещества, связывающие окислительные радикалы (супероксиддисмутаза, каталаза) и иммуноглобулиновый рецептор III. В ходе эмбриогенеза андрогены трансформируют простые мешковидные зачатки в активный секреторный эпителий за счет разветвляющего морфогенеза, в результате чего образуется складчатая внутренняя структура с большой площадью поверхности. Точные молекулярные механизмы морфогенеза пока неизвестны.

Предстательная железа

Предстательная железа является самым крупным внутренним железистым органом, но, в отличие от эпидидимиса и семенных пузырьков, она образуется из мочеполового синуса, а не из протоков мезонефроса и требует для своего образования действия дигидротестостерона (*рис. 12.8*). Простатическая жидкость, составляющая по объему около одной трети эякулята, содержит в высоких концентрациях цинк, лимонную кислоту, холин и такие белки, как кислая фосфатаза, семинин, активатор плазминогена и специфический простатический антиген (PSA). PSA является важным маркером размера и пролиферации предстательной железы. Концентрация PSA в крови повышается при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, при ее воспалении и раке. Предстательная железа развивается из отдельных наборов канальцев, вначале образующих отдельные дольки, которые у взрослого человека сливаются друг с другом. Таким образом, у взрослого предстательная железа подразделяется на периферическую, центральную и переходную зоны в соответствии с морфологическим строением и функциями, без учета долькового строения. Периферическая зона находится под капсулой и окружает дистальный отдел мочеиспускательного канала, центральная зона окружает семявыбрасывающие протоки, а переходная зона — проксимальный отдел мочеиспускательного канала. Периферическая и центральная зоны содержат 70 и 25% объема предстательной железы соответственно у молодых мужчин; в такой же пропорции наблюдают развитие рака предстательной железы в более зрелом возрасте из соответствующих зон. Напротив, рак редко развивается из переходной зоны (5% объема), где чаще имеет место доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Сперматогенез

- Сперматогенез — это в высшей степени упорядоченный процесс, протекающий в семенных канальцах, имеющих стратифицированную спиральную и слоистую организацию.
- Эмбриональные сперматогонии развиваются из примордиальных половых клеток и находятся на базальной мембране, в то время как более зрелые половые клетки находятся в апикальной зоне просвета.
- Число клеток Сертоли определяет объем сперматогенеза, но не продолжительность цикла сперматогенеза.

Сперматогенез — это сложный динамический процесс, протекающий благодаря влиянию системных гормонов и местных клеточных, аутокринных

World Peace!

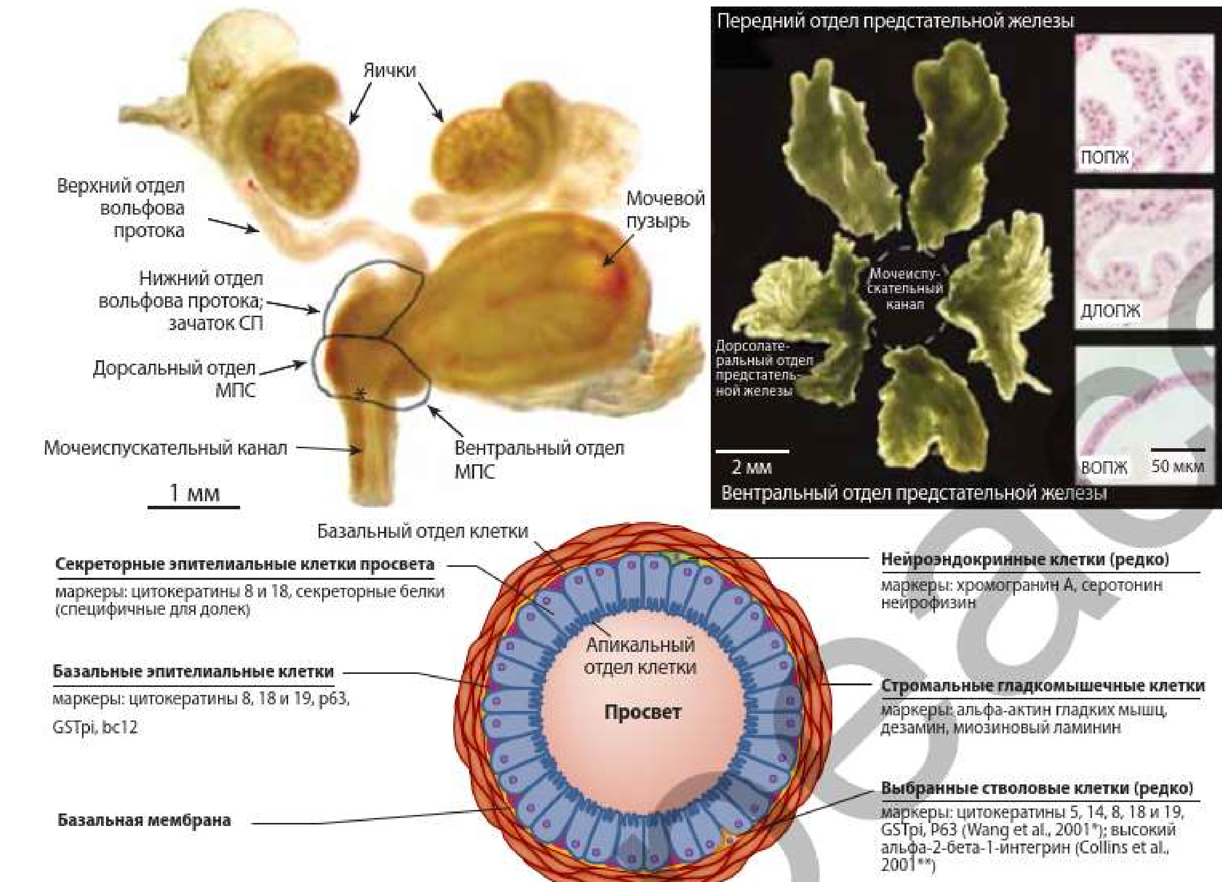


РИС. 12.8. Микроморфометрические признаки предстательной железы. Часть мочеполового тракта эмбриона самца мыши на 16,5 сутки (вверху слева). Предстательная железа развивается из мочеполового синуса (МПС), который расположен у основания развивающегося мочевого пузыря. Эпителий мочеполового синуса виден как расширение мочеиспускательного канала (светлая область, отмеченная звездочкой *), окруженное с дорсальной и вентральной стороны мезенхимой мочеполового синуса (более темные области). Доли предстательной железы взрослого самца мыши (вверху справа) вместе с окрашенными гематоксилин-эозином срезами простатических протоков из каждой доли (вставки микрофотографий). Каждая доля имеет особую форму и гистологическое строение. Схема поперечного сечения протока (внизу слева), с указанием клеточных типов, присутствующих в протоках, а именно секреторные эпителиальные клетки просвета, базальные эпителиальные клетки, нейроэндокринные клетки, стромальные гладкомышечные клетки и выбранные стволовые клетки. Ниже обозначения каждого типа клеток приведен список дифференцирующих маркеров, которые используются для идентификации каждого клеточного типа. К маркерам эпителиальных стволовых клеток относят цитокератины 5, 14, 8, 18 и 19, GSTpi, p63 и альфа-2-бета-1-интегрин. СП — семенной пузырек.
*Wang Y, et al: Cell differentiation lineage in the prostate, *Differentiation* 68:270–279, 2001.
**CollinsAT, et al: Identification and isolation of human prostate epithelial stem cells based on alpha(2)beta(1)-integrin expression, *J Cell Sci* 114:3865–3872, 2001.
(С изменениями из рис. 1 в: Marker PC, Donjacour AA, Dahiya GR: Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development, *Dev Biol* 253:165–174, 2003, Copyright, 2003, Saunders)

и паракринных взаимодействий, регулируемых через эффекты SRY и SOX9 [333, 334]. Продукция спермы происходит в несколько упорядоченных стадий у всех биологических видов (*рис. 12.9*). В семенных канальцах обнаруживается стратифицированная и слоистая укладка половых клеток, причем сперматогонии покоятся на базальной мембране, а более зрелые клетки заполняют апикальные области просвета. У человека и некоторых высших приматов стадии следуют друг за другом по спирали, поэтому на поперечном разрезе семенного канальца можно наблюдать одновременно до шести различимых стадий.

Эмбриональные сперматогонии развиваются из примордиальных половых клеток, которые изначально появляются в желточном мешке, а затем мигрируют в заднюю кишку и половой гребень на 4-й неделе эмбрионального развития, где образуют зародышевые тяжи. Образующиеся семенные канальцы предоставляют условия для протекания четырех основных стадий развития и репопуляции сперматогоний за счет созревания стволовых клеток и их митотического деления, которое позволяет поддерживать пул стволовых клеток и образовывать сперматогонии типов А и В. Мейоз требует синтеза ДНК и двух мейотических делений, в результате которых образуются гаплоидные сперматиды, называемые первичными и вторичными сперматоцитами; спермиогенезом называют развитие и дифференцировку головки и хвоста сперматозоидов; наконец, образование спермы — это высвобождение зрелых сперматозоидов в просвет семенных канальцев [335–339].

Сперматогонии типа А подразделяются на темные и светлые клетки в зависимости от морфологических критериев согласно окраске хроматина. А-темные сперматогонии обнаруживают однородное темное ядро и,

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

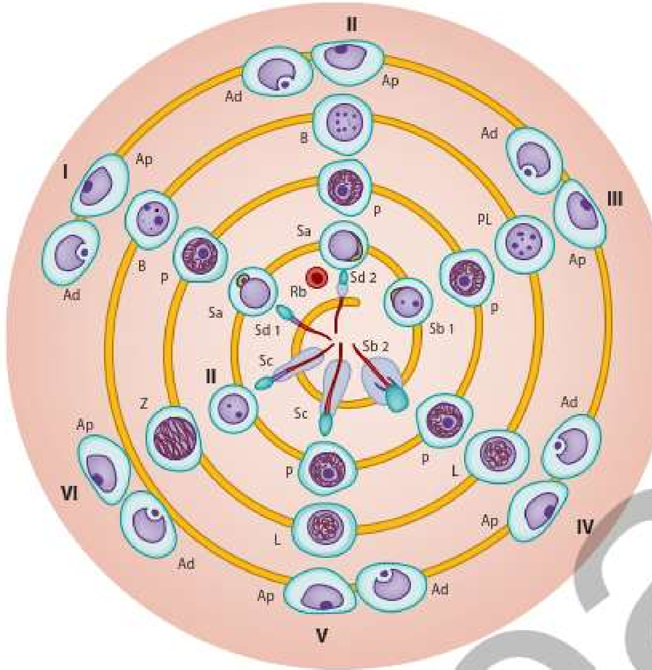


РИС. 12.9. Цикл сперматогенеза. Схематическое изображение шести стадий цикла сперматогенеза у человека. Для того чтобы показать последовательность развития половых клеток, они расположены вдоль спирали. В реальных канальцах некоторые клеточные ассоциации расположены либо более поверхностно, либо глубже. Ad, Ap и B — темные и светлые сперматогонии типов A и B соответственно; Pl, L, Z, P и II — пролептотена, лептотена, зиготена, пахитена и мейотическое деление сперматоцитов I и II; Sa, Sb1, Sc, Sd1 и Sd2 — этапы сперматогенеза; Rb — избыточное цитоплазматическое остаточное тело (С изменениями из рис. 4 в: Kerr JB: Functional cytology of the human testis, Baillieres Clin Endocrinol Metab 6:235–250, 1992. Copyright, 1992 Elsevier Saunders)

предположительно, являются взрослыми стволовыми клетками, но согласно другой гипотезе А-светлые и А-темные сперматогонии способны к самообновлению [335]. Считается, что ниши сперматогониев поддерживают микросреду, необходимую для самообновления клеток в присутствии важных системных факторов и факторов, секретируемых клетками Сертоли. Эндокринными, паракринными и аутокринными факторами, влияющими на митозы сперматогониев, являются ФСГ, ретиноевая кислота, фактор стволовых клеток (*kit*-лиганд) и нейротропный фактор, продуцируемый линиями глиальных клеток. Последние два пептида продуцируются в клетках Сертоли. Инактивирующие мутации гена C-KIT (рецептора фактора стволовых клеток) приводят к азооспермии, недостаточности костного мозга и отсутствию тучных клеток [340, 341].

Сперматогонии типа B характеризуются гранулированным ядерным хроматином и ядрышком, что свидетельствует об их большей готовности к мейозу. У мужчин мейоз продолжается 3–5 недель, включая профазу (лептотену, зиготену, пахитену и диплотену), метафазу и анафазу. Клетки, претерпевающие мейоз, это в первую очередь сперматоциты, в которых стадия пролептотены характеризуется синтезом ДНК, имеющим место непосредственно перед началом сперматогенеза. Число хромосом остается диплоидным, но хроматиды уже удвоены и прикрепляются к мелкозернистому неравномерному хроматину. После этого сперматоциты отделяются от базальной мембраны канальца (см. рис. 12.9). На стадии лептотен (в фазе тонких нитей) сперматоциты вступают в профазу мейоза, а затем постепенно переходят на стадию зиготены, когда происходит спаривание гомологичных хромосом. Клетки продолжают увеличиваться в объеме до стадии пахитены (стадии толстых нитей) до кроссинговера и рекомбинации хромосом, обеспечивающей генетическое разнообразие. В результате следующего первого деления мейоза образуются вторичные сперматоциты, в которых число хромосом уменьшается наполовину, т.е. с 4N до 2N. Вторичные сперматоциты редко обнаруживаются при гистологическом исследовании, потому что второе деление мейоза следует за первым очень быстро, без S-фазы (в ходе которой происходит синтез ДНК); в результате второго деления образуются 1N сперматиды.

Круглые и удлиненные сперматиды претерпевают сперматогенез, течение которого можно разделить на три взаимосвязанные фазы, называющиеся фазой Гольджи, акросомальной фазой и фазой созревания. На стадии Гольджи заметно усиливается синтез белков, а также происходит образование акросомы в результате слияния проакросомальных пузырьков из аппарата Гольджи. Одновременно происходит конденсация ядра круглых сперматид. Продолговатые сперматиды возникают благодаря дальнейшему структурному ремоделированию и дифференцировке. Несмотря на то что морфологические изменения делят на стадии, на самом деле сперматогенез является непрерывным, а не дискретным процессом. В то время как на одном полюсе ядра происходит образование акросомы на месте будущей головки сперматозоида, центриоли соединяются на другом полюсе с образованием жгутика (хвоста).

World peace!

Хвост состоит из средней части, главной части и концевой части. Вдоль образующейся аксонемы мигрируют митохондрии; аксонема является главным цитоскелетным компонентом хвоста сперматозоида. Уменьшение объема цитоплазмы приводит к образованию остаточного цитоплазматического тела, содержащего остатки органелл и избыточные ядерные мембраны.

По мере удлинения сперматиды эктоплазматическая специализация ориентирует хвост в направлении просвета семенного канальца. Эктоплазматическая специализация — это уникальный процесс межклеточного взаимодействия, приводящего к соединению плазматических мембран в области акросом с клетками Сертоли. Спермиация, т.е. высвобождение сперматид в просвет семенных канальцев, приводит к разрыву эктоплазматических связей. Во время спермиации остаточные цитоплазматические тела остаются на поверхности клеток Сертоли и в конечном счете подвергаются фагоцитозу.

У грызунов мейоз и спермиогенез регулируются гормонами, в то время как у приматов так регулируются деление сперматогоний и спермиация. Для инициации сперматогенеза у приматов необходимо присутствие и активное воздействие ФСГ и ЛГ. Относительная важность действия ФСГ, в отличие от подтвержденной роли тестостерона в сперматогенезе, остается неясной [342, 343]. ЛГ повышает концентрацию тестостерона в яичках в 65 раз больше, чем в крови, так как высокая концентрация тестостерона в яичках необходима для нормального поддержания сперматогенеза. Клетки Сертоли под влиянием ФСГ экспрессируют ферменты семейства ароматаз, что приводит также и к синтезу эстрадиола в семенных канальцах. Тестостерон стимулирует экспрессию клетками Сертоли, но не половыми клетками, андрогенных рецепторов. Последние, вероятно, их не экспрессируют [344].

Клетки Сертоли

У взрослого человека клетки Сертоли являются неделящимися асимметричными цилиндрическими клетками с удлиненными, как правило, трехсегментными ядрами, заметными ядрышками, богатые гладким эндоплазматическим ретикулумом, комплексами Гольджи, митохондриями, лизосомами и компонентами цитоскелета. Незрелые клетки Сертоли пролиферируют у плода и у ребенка после рождения до возраста 12–18 месяцев, а затем еще раз в перипубертатном периоде [345]. Для регрессии эмбрионального мюллерова протока критически важна секреция клетками Сертоли факторов, угнетающих развитие мюллерова протока, остаток которого сохраняется у мужчины в виде простатической маточки. Пролиферация и созревание клеток Сертоли происходят под эндокринным контролем. ФСГ стимулирует пролиферацию, в то время как тестостерон и тиреоидные гормоны регулируют созревание клеток Сертоли. На фоне неонатального всплеска секреции ЛГ, ФСГ и тестостерона повышается продукция в клетках Сертоли ингибина В и MIS [346]. Максимальная способность к сперматогенезу у взрослого мужчины определяется числом клеток Сертоли, так как каждая клетка Сертоли может поддержать определенное для каждого биологического вида фиксированное число половых клеток.

Эстрадиол и многочисленные белки, секретируемые клетками Сертоли и служащие местными паракринными сигналами, регулируют сперматогенез и/или стероидогенез в клетках Лейдига [96]. Например, продуцируемый в клетках Сертоли под влиянием действующего на яички системного ФСГ ИФР-1, синергически, совместно с ЛГ, стимулирует продукцию тестостерона, в то время как секретируемый клетками Сертоли ИФРСБ-3 ослабляет действие ИФР-1 [161]. На яички действуют и другие системные гормоны: интерлейкины, лептин, гормон роста, L-тироксин и кортизол [347–349]. У человека повышенная концентрация кортизола подавляет секрецию тестостерона, а гормон роста на нее не влияет [350]. Связанную с развитием и стрессовыми воздействиями адаптацию гонадных функций регулируют и другие, вырабатываемые в яичках местные медиаторы: эстрадиол, активин А, ингибин А, фоллистатин, предсердный натрийуретический гормон, катехоламины, грелин, нейропептид Y, серотонин и аргинин-вазопрессин [351–355]. В частности, для осуществления сперматогенеза необходим эстрадиол (в сравнении с его лучше известной функцией подавления активности гипоталамо-гипофизарной оси [195], в то время как активины влияют на апоптоз, пролиферацию и дифференцировку) [327].

У человека цикл сперматогенеза (время превращения сперматогониев в содержащиеся в эякуляте сперматозоиды) продолжается 60–70 дней, судя по результатам исследований с применением стабильных изотопов [336, 356]. При таком определении цикл оказывается короче, чем это считалось раньше (до 90 дней) [357]. Трансплантации половых клеток представителям других биологических видов показали, что продолжительность цикла диктуется факторами самих половых клеток, а не клеток Сертоли [358]. Знание физиологических принципов сперматогенеза позволяют усовершенствовать методы (гормональной и негормональной) мужской контрацепции, так как подавление пролиферации сперматогониев сказывается на составе эякулята только через 2 месяца.

Регуляция мужской фертильности

- Гормональная мужская контрацепция является эффективной, обратимой и безопасной при кратковременном курсе; эффективность колеблется от 97 до 100%.
- Двойная контрацепция (андрогены + прогестины) более эффективна, чем контрацепция одними андрогенами.

Воспитание детей возлагает на семью большую ответственность и требует немалых затрат, и, следовательно, фертильные супружеские пары предпочитают планировать численность семьи и избегать нежелательных беременностей, чтобы согласовывать эту численность со своими желаниями и финансовыми возможностями. Соответственно, существует общественная потребность в таких методах контрацепции, которые позволили бы мужчинам и женщинам в равной степени

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

брать на себя ответственность за планирование семьи и участвовать в нем. Проведенные исследования показывают, что эффективные и безопасные методы мужской контрацепции, если они доступны и обратимы, будут приемлемы как для мужчин, так и для женщин [359, 360]. Очень скоро потребуются исследования не только намерений осуществлять контрацепцию, но и исследования, рисующие объективную картину реального контрацептивного поведения.

Гормональные методы контрацепции, в которых используется (за счет отрицательной обратной связи) подавление секреции гонадотропинов (по аналогии с подавлением овуляции под действием комбинированных эстроген-прогестиновых препаратов), являются эффективными, обратимыми и безопасными при кратковременном применении [361–367]. Андрогенные или андроген-прогестиновые комбинированные средства способствуют апоптозу половых клеток и подавляют сперматогенез, приводя к азооспермии (отсутствие спермы в эякуляте) или к неполной азооспермии (менее 1 миллиона живых сперматозоидов в 1 мл семенной жидкости) с приемлемыми параметрами безопасности [368]. Комбинированные препараты более действенны, но менее эффективны в белой популяции в сравнении с азиатской [369, 370]. Выраженное подавление выхода живых сперматозоидов обеспечивает надежность контрацепции в пределах 97–100% [361–364]. Полное восстановление сперматогенеза до нормального уровня наблюдали у всех мужчин, принимавших контрацептивные препараты [365].

В настоящее время активно исследуются другие подходы к мужской контрацепции. Для особых случаев контрацепции были исследованы средства, влияющие на яички, эпидидимис, подвижность сперматозоидов и на взаимодействие сперматозоидов с яйцеклетками [367]. Наиболее перспективными, видимо, являются средства, влияющие на эпидидимис, так как окончательное созревание сперматозоидов критически важно для их полной подвижности [371, 372]. В других исследованиях изучали возможность создания противозачаточной вакцины, в которой в качестве антигенов-мишеней использовались бы белки ГнРГ или блестящей зоны ооцитов.

Постепенные изменения активности оси гонадотропин-рилизинг-гормон — лютеинизирующий гормон — тестостерон в процессе старения

- Относительный дефицит андрогенов у пожилых мужчин является отражением недостаточности всей гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.
- Эти изменения включают ослабление секреции ГнРГ, нарушение ответа яичек на воздействие ЛГ и ослабление механизмов отрицательной обратной связи в секреции андрогенов.

Синдромное определение поздно наступающего гипогонадизма требует присутствия трех половых симптомов (снижение либидо, ослабление утренних эрекций и эректильная дисфункция) в сочетании со снижением содержания общего тестостерона в крови ниже 11 нмоль/л, а свободного тестостерона — ниже 220 пмоль/л [373]. Однако фундаментальные механизмы, вызывающие гипоандрогенемию у стареющих мужчин, остаются неизвестными. Действительно, проведенные недавно исследования на животных и клинические исследования позволили выявить многочисленные нарушения в гонадной оси; такие как:

- низкая амплитуда импульсов секреции ЛГ, что можно связать с низкой реакцией на ГнРГ или с избыточным подавлением секреции стероидов;
- более частая импульсация секреции ЛГ и меньшая упорядоченность паттернов высвобождения ЛГ, что указывает на нарушение механизмов отрицательной обратной связи;
- сохранение чувствительности ЛГ и повышение чувствительности ФСГ к экзогенным импульсным введениям ГнРГ, что указывает на интактность гонадотропной функции;
- ослабление импульсной, а значит, и суточной секреции тестостерона;
- нарушение секреции тестостерона в ответ на повышение концентрации эндогенного ЛГ (стимулированное введением флутамида, тамоксифена, ГнРГ или анастрозола) и в ответ на импульсное введение рекомбинантного человеческого ЛГ [136, 374].

Эти изменения приведены на *рис. 12.10.*

Совокупные клинические данные позволяют предполагать, что относительная андрогенная недостаточность у пожилых мужчин является отражением множественной недостаточности во всех звеньях гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Этот постулат пока не был проверен в индивидуальных исследованиях с участием людей. Одна неинвазивная стратегия предусматривает использование интегративной



РИС. 12.10. Схематическое представление анатомических структур (слева) и адаптивных механизмов (справа), определяющих относительный дефицит тестостерона у здоровых пожилых мужчин (старше 60 лет) в сравнении с молодыми мужчинами (моложе 35 лет). *Стрелками* обозначены стимуляция (+) и угнетение (–). Две обведенные вставки отображают возрастную разницу в стимуляции секреции ЛГ под действием ГнРГ (в центре сверху) и стимуляции секреции тестостерона под действием ЛГ (в центре внизу). Те — тестостерон (С изменениями из рис. 8 в: Liu PY, Takahashi PY, Nehra AX, et al: Neuroendocrine aging: pituitary-gonadal axis in males. In Squire LR, editor: Encyclopedia of Neuroscience, Oxford, 2010, Academic Press, pp. 317–326)

World peace!

биоматематической модели реципрокных взаимодействий между ГнРГ, ЛГ и тестостероном, в которой возможно проанализировать активность петель отрицательной и положительной обратной связи [311]. Аналитическим обоснованием является желательность реконструкции адаптационных изменений всех трех взаимосвязанных сигналов в процессе старения, а не изменения каждого сигнала по отдельности [292]. Согласно такому всеобъемлющему анализу, самое краткое объяснение имеющихся клинических данных заключается в том, что старение:

- ослабляет высвобождение ГнРГ в гипоталамусе;
- нарушает чувствительность яичек к импульсам секреции ЛГ;
- ослабляет отрицательную обратную связь в действии андрогенов на импульсы ГнРГ и ЛГ [151, 292].

Потребуется проведение лонгитудинальных исследований для установления относительной важности регуляторных нарушений у здорового пожилого мужчины. Кроме того, мало исследована степень, в которой механизмы ослабления гонадной оси, характерные для старения, проявляются в других клинических синдромах гипогонадотропного гипогонадизма, например при его сочетании с висцеральным ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, уремией, печеночной недостаточностью или состояниями связанной со стрессом тревожности. Возможный объединяющий механизм, который может лежать в основе всех этих нарушений, заключается в действии специфических провоспалительных цитокинов, которые могут приводить к истощению секреции андрогенов за счет подавления механизма обратной связи в действии на секрецию ГнРГ и/или ЛГ, а также за счет прямого воздействия цитокинов на клетки Лейдига [164, 165]. Необходима, таким образом, прямая верификация применимости этой гипотезы к объяснению других клинических синдромов гипогонадотропного гипогонадизма.

Благодарности

Мы благодарим Джилл Смит за помощь в подготовке рукописи и Эшли Брайант за графическое оформление. Финансовая поддержка осуществлялась следующими организациями: Center for Translational Science Activities (CTSA) грант №1 UL 1 PR024150 и 1UL1-RR033176 от Национального центра исследовательских ресурсов (Роквилл, Мэриленд); AG029362, DK072095 и DK063609 от Национального института здравоохранения (Бетесда, Мэриленд); Senior Research Fellowship 1025248 от National Health and Medical Research Council of Australia.

Основная библиография

Cunha GR, Ricke W, Thomson A, et al: Hormonal, cellular, and molecular regulation of normal and neoplastic prostatic development. *J Steroid Biochem Mol Biol* 92: 221, 2004.
Griswold MD: Spermatogenesis: the commitment to meiosis. *Physiol Rev* 96 (1): 1–17, 2016.
Heinlein CA, Chang C: Androgen receptor (AR) coregulators: an overview. *Endocr Rev* 23: 175, 2002.
Keenan DM, Takahashi PY, Liu PY, et al: An ensemble model of the male gonadal axis: illustrative application in aging men. *Endocrinology* 147: 2817, 2006.
Liu PY, Takahashi PY, Nehra AX, et al: Neuroendocrine aging: pituitary-gonadal axis in males. In Squire LR, editor: Encyclopedia of neuroscience, (vol 6). Oxford, 2009, Academic Press, pp 317–326.
Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, et al: Rate, extent, and modifi ers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet* 367: 1412, 2006.
McLachlan RI, Rajpert-De ME, Hoei-Hansen CE, et al: Histological evaluation of the human testis-approaches to optimizing the clinical value of the assessment: mini review. *Hum Reprod* 22: 2–16, 2007.
O' Donnell L, Robertson KM, Jones ME, et al: Estrogen and spermatogenesis. *Endocr Rev* 22: 289, 2001.
Schnorr JA, Bray MJ, Veldhuis JD: Aromatization mediates testosterone ' s short-term feedback restraint of 24-hour endogenously driven and acute exogenous GnRH-stimulated LH and FSH secretion in young men. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 2600, 2001.
Simoni M, Casarini L: Mechanisms in endocrinology: genetics of FSH action: a 2014-and-beyond view. *Eur J Endocrinol* 170: R91–R107, 2014.
Skorupskaite K, George JT, Anderson RA: The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update* 20: 485–500, 2014.
Stamou MI, Cox KH, Crowley WF, Jr: Discovering genes essential to the hypothalamic regulation of human reproduction using a human disease model: adjusting to life in the "Omics" era. *Endocr Rev* 36 (6): 603–621, 2015.
Stocco DM, Clark BJ: Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocr Rev* 17: 221, 1996.
Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al: Identifi cation of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 363: 123–135, 2010.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ГЛАВА 13

Иммунология и репродукция

Уильям Ханна Куттэ
Александар К. Станич
Дэнни Джозеф Шуст

Основные принципы иммунологии

- Ответы врожденной иммунной системы, как правило, быстры, не проявляют антигенной специфичности и не обладают памятью; ответы адаптивной иммунной системы являются антиген-специфичными и охватывают первичные ответы и вторичные, обусловленные иммунологической памятью.
- Иммунная специфичность обусловлена процессом обучения лимфоцитов, в ходе которого они учатся различать «свое» и «не-свое». Обучение Т-лимфоцитов зависит от распознавания ограничений собственного главного комплекса гистосовместимости (MHC); В-лимфоциты такого обучения не проходят.
- Как часть иммунной системы слизистых оболочек, первой линии защиты от многих патогенов, иммунологические взаимодействия в женском репродуктивном тракте реализуются главным образом за счет врожденного иммунитета.

Врожденные и адаптивные системы иммунологической защиты

Важность эффективной защиты от вторжения чужеродных агентов привела к созданию и развитию *врожденной* (или естественной) и *адаптивной* (приобретенной или специфической) систем иммунологической защиты. Несмотря на то что эти системы часто действуют согласованно и в упорядоченном взаимодействии в защите от чужеродных агентов, их ответы различаются по интенсивности, времени и специфичности (*табл. 13.1*).

Врожденный иммунитет

Врожденная или естественная защита от патогенов осуществляется за счет тканевых барьеров, фагоцитов и цитотоксических клеток, а также разнообразных эффекторных молекул. Эта защита, локализованная на коже и слизистых оболочках, способна адекватно оградить организм от вредоносных антигенов окружающей среды. Первоначальное проникновение чужеродных организмов или клеток сопровождается формированием воспалительного ответа, который может усиливаться благодаря активации компонентов сывороточной системы комплемента, что приводит к экспрессии ферментов, продукты деятельности которых откладываются на поверхности чужеродного антигена. Врожденная защитная система способна различать между собой вредоносные агенты (например, бактерии и вирусы), создавая для них агрессивную среду. Другие, вторгающиеся в организм чужеродные агенты, такие как сперматозоиды или бластоциста, тоже порождают воспалительный ответ, который при этом создает благоприятные условия для этих элементов. Тем не менее первая экспозиция к антигену, несмотря на интенсивную реакцию, не изменяет тип и величину врожденного иммунного ответа после повторной экспозиции. В этом смысле врожденный ответ на экспозицию к тому или другому

Табл. 13.1. Признаки врожденного и приобретенного иммунитета

Характеристика	Врожденный иммунитет	Приобретенный иммунитет
Специфичность	Неспецифичен	Антиген-специфичен
Физико-химические барьеры	Кожа, слизистые оболочки	Периферическая иммунная система и иммунная система слизистых оболочек
Эффекторные клетки	NK, макрофаги	В- и Т-лимфоциты
Циркулирующие молекулы	Комплемент	Антитела
Растворимые медиаторы	Продуцируемые макрофагами цитокины (ИФН-α, ИФН-β, ФНО-α)	Продуцируемые лимфоцитами цитокины (ИФН-α)
Время ответа	Быстрый ответ	Первичный и вторичный ответ
Память	Отсутствует	Длительная

ИФН — интерферон; NK — естественные киллеры; ФНО-α — фактор некроза опухоли α.

World peace!

антигену (антигенам) не проявляет память и, собственно, не отличается от первичного ответа.

Приобретенный иммунитет

Приобретенный иммунный ответ характеризуется адаптацией к первой встрече с чужеродным антигеном, которая характеризуется *первичным ответом*. Повторная экспозиция к тому же антигену приводит к возникновению *вторичного ответа*, который количественно и качественно отличается от первичного ответа. Приобретенный иммунный ответ реализуется за счет антиген-специфичных клеток и молекул, которые часто взаимодействуют с компонентами врожденной системы иммунологической защиты. В ходе *опсонизации* антитела связываются с поверхностными антигенами бактериальных клеток, облегчая тем самым их фагоцитоз макрофагами. Помимо этого, макрофаги могут обрабатывать и представлять белковые антигены специфическим Т-клеткам в ходе первичного иммунного ответа.

Антиген-специфичный ответ лимфоцитов характеризуется их активацией и пролиферацией ранее не встречавшихся с антигеном лимфоцитов, вслед за чем следует функциональная дифференцировка, приводящая к продукции растворимых медиаторов, в том числе цитокинов и антител, а также к формированию антиген-специфической памяти. В типичных случаях *первичный ответ* имеет лаг-фазу длительностью около 5 дней, а затем медленно выходит на плато при низкой чувствительности к антигену. Низкоаффинные антитела представлены главным образом пентамерными молекулами иммуноглобулина М (IgM). В течение приблизительно 4–8 недель происходит пролиферация специфичных для данного антигена В-клеток, которые претерпевают аффинное созревание (отбор В-клеток, продуцирующих высокоаффинные антитела), а также смена класса иммуноглобулинов (с IgM на IgG, IgA или IgE). *Вторичный ответ* (обусловленный иммунологической памятью) на тот же антиген является количественно и качественно иным. Ответ развивается в течение 1–2 дней и сразу выходит на высокое плато, а также проявляет высокую специфичность в отношении антигена. Аффинность антител высока, а сами они преимущественно представлены IgG, IgA или IgE, в зависимости от места, в котором развивается иммунный ответ.

В своих главных проявлениях специфический иммунный ответ соответствует *клонально-селекционной теории* Бернетта. Согласно его гипотезе:

- антигенная специфичность единичного лимфоцита развивается в отсутствие антигена в ходе первичного созревания;
- каждый лимфоцит обладает уникальной антигенной специфичностью, которая проявляется экспрессией множества копий одного и того же рецептора;
- пролиферация и дифференцировка лимфоцита индуцируется связыванием антигена со специфическим рецептором.

Взаимодействие антигенов и рецепторов лимфоцитов направляется относительной аффинностью рецептора к антигену. Клональная селекция объясняет, почему последующие ответы на тот же антиген являются более быстрыми, устойчивыми и длительными. Пролиферация специфических лимфоцитов в ответ на антиген приводит к образованию клонов клеток, специфически отвечающих на определенные антигены.

Как следствие индуцированной антигеном пролиферации, небольшая доля пролиферирующих лимфоцитов становится хранителем долговременной клеточной памяти; эти клетки сохраняются в организме в течение многих лет [6, 7]. Активированные В-клетки могут претерпевать изотипическое переключение, переходя от продукции IgM к продукции IgG, IgA или IgE, проявляя, таким образом, различные физиологические и биологические свойства. За счет этих механизмов созревающий иммунный ответ сохраняет антигенную специфичность, но одновременно приобретает память и функциональное разнообразие.

Развитие адаптивного иммунитета основано на клональной селекции лимфоцитов, несущих специфические рецепторы; это имеет первостепенную важность, так как позволяет распознавать все (даже новые для организма патогены) и вырабатывать иммунологическую память.

Основные эффекторы иммунного ответа

Клеточные эффекторы

Клеточными эффекторами иммунитета являются лейкоциты, к которым относят лимфоциты, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, базофилы и эозинофилы (*табл. 13.2*). Лимфоциты можно разделить на подклассы на основании функций и по маркерам клеточной поверхности; эти маркеры называют *кластерами дифференцировки* (CD). Подклассы лимфоцитов включают Т-клетки, В-клетки и клетки естественные киллеры (NK). В- и Т-клетки происходят из костного мозга и участвуют в формировании антиген-специфического иммунного ответа.

Т-клетки (происходящие из тимуса)

У человека Т-клетки проходят обучение в тимусе, где они приобретают специфические CD-маркеры, антигенную специфичность и толерантность к клеткам своего организма (см. ниже). В ходе своего раннего развития Т-лимфоциты, созревающие в тимусе, экспрессируют на клеточной поверхности специфические рецепторы CD4 и CD8, но Т-лимфоциты, покинувшие тимус, экспрессируют поверхностные маркеры только одного типа. CD4-положительные Т-клетки обычно развиваются в Т-хелперные клетки, когда достигают периферической лимфоидной ткани. Хелперные Т-клеточные эффекторы отвечают за секрецию таких растворимых медиаторов иммунного ответа, как цитокины, которые в свою очередь модулируют ответы В-клеток, Т-клеток и макрофагов. Часть CD4 Т-клеток дифференцируется в регуляторные Т-клетки, основные супрессоры аутоиммунитета [8]. CD8-положительные Т-клетки, покидающие тимус, созревают либо в цитолитические Т-клетки (CTL), которые лизируют инфицированные или иным образом

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 13.2. Характеристики Т- и В-лимфоцитов и клеток естественных киллеров (NK)

Характеристика	Т-цитотоксические Т-регуляторные	Т-хелпер Т-индуктор	В-клетки	NK-клетки
Символ	Tc/reg	Th	B	NK
Поверхностный антиген	$CD8^+$	$CD4^+$	$CD19^+$	$CD56^+$
Ограничения по MHC	Класс I	Класс II	Класс I и II	Отсутствуют
Клетки-мишени	Опухолевые, пораженные вирусами клетки, аллотрансплантаты	В-клетки, Тс-клетки и их предшественники, макрофаги	–	Опухолевые клетки, пораженные вирусами клетки, аутологические клетки
Функции	Уничтожение чужеродных клеток, уменьшение активности клеток	Секреция интерлейкинов	Продукция иммуноглобулинов	Иммунологический надзор, цитотоксичность
Место дифференцировки	Тимус	Тимус	Костный мозг	Костный мозг
Специфичность	Пептиды антигенов	Пептиды антигенов	Нативные эпитопы антигенов	Неизвестна
Антигенные рецепторы	Т-клеточный рецептор	Т-клеточный рецептор	Иммуноглобулины клеточной поверхности	Fc-участок иммуноглобулина

MHC — главный комплекс гистосовместимости; NK — естественный киллер.

измененные клетки-мишени, либо в супрессорные Т-клетки, которые в настоящее время называются регуляторными Т-клетками (Treg) [8, 9].

В-клетки (происходящие из костного мозга)

В-клетки, как представляется, проходят обучение в костном мозге до своего выхода в периферическую иммунную систему [10]. Подобно Т-лимфоцитам, В-лимфоциты являются антиген-специфичными. Однако, в отличие от Т-клеток, В-клетки секретируют антитела, которые являются характерным признаком гуморальных иммунных ответов (см. ниже).

Врожденные лимфоидные клетки

Врожденные лимфоидные клетки (ILC) являются представителями третьего основного класса лимфоцитов, обладающими такими же транскрипционными и цитокиновыми эффекторами, как адаптивные Т-клетки; но в отличие от последних у ILC отсутствуют специфические антигенные рецепторы. Раньше считалось, что клетки естественные киллеры (NK-клетки) являются единственными врожденными лимфоцитами, но, согласно современным представлениям, NK являются лишь одной из подгрупп более разнообразной и сложной системы, известной под собирательным названием «врожденные лимфоидные клетки» (ILC) [11]. Недавно была принята классификация врожденных лимфоидных клеток [12], согласно которой ILC делят на три группы:

- группа 1 — ILC и NK-клетки внутриэпителиальной локализации (в кишечнике и в других эпителиальных и воспаленных слизистых оболочках, а также в глоточных миндалинах);
- группа 2 — ILC в тканях легких и кишечника человека (в селезенке и печени у мышей);
- группа 3 — ILC, находящиеся преимущественно в ассоциированных с внутренними органами слизистых и лимфоидных тканях [13].

NK-клетки располагают характерными маркерами клеточной поверхности и рецепторами, и их активность, как правило, не является антиген-специфичной, однако в их клеточном своеобразии отражается определенный для каждой популяции NK-клеток набор клеточных рецепторов [14–16]. NK-клетки отвечают за распознавание клеток, лишенных продуктов главного комплекса гистосовместимости класса 1 (см. ниже), и за первую линию защиты от трансформированных вирусами или онкогенами клеток-мишеней. NK-клетки, кроме того, экспрессируют рецепторы клеточной поверхности, позволяющие распознавать соединенные с антителами клетки-мишени. С помощью этих рецепторов NK-клетки функционируют как главные эффекторы антителозависимой клеточной цитотоксичности (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC).

Моноциты, макрофаги и дендритные клетки

Подобно другим лейкоцитам, моноциты происходят из костномозговых стволовых клеток. Моноциты циркулируют в периферической крови и населяют практически все ткани [17]. Внутри специфических тканей моноциты трансформируются в макрофаги. В некоторых тканях этим макрофагам были даны особые названия (например, альвеолярные макрофаги легких или купферовские клетки печени). Макрофаги являются фагоцитирующими клетками, которые принимают участие в осуществлении врожденных и антиген-специфических иммунных ответов. Они могут передавать сигналы Т- и В-клеткам посредством цитокинов, а также доставлять антигены в распознаваемой для этих клеток форме (представление антигенов). Кроме того, макрофаги могут стимулировать лизис патологически измененных клеток-мишеней. Дендритные клетки в большой степени напоминают макрофаги и происходят из тех же линий стволовых клеток костного мозга. Подобно макрофагам, дендритные клетки являются фагоцитами. От макрофагов дендритные клетки отличаются выдающейся ролью в представлении антигенов в процессе, важном для обучения наивных Т-клеток и для формирования антиген-специфичного В-клеточного ответа [18, 19].

World peace!

Другие эффекторные клетки

Нейтрофилы, эозинофилы и базофилы являются эффекторными клетками, играющими весьма важную роль в системе врожденной защиты от патогенов. Каждый класс этих клеток связан с определенными болезненными состояниями, опосредуемыми иммунными механизмами. Например, эозинофилы участвуют в защите от паразитов, а также играют важную роль в патогенезе бронхиальной астмы.

Растворимые компоненты иммунного ответа

Иммуноглобулины и гуморальный иммунитет

Иммуноглобулины (Ig) состоят из образующих димеры субъединиц, в свою очередь состоящих из тяжелой и легкой цепей (*рис. 13.1*) [8]. N-концевые участки каждой тяжелой и легкой цепи являются в высшей степени полиморфными и называются *вариабельными доменами*. Вариабельный участок тяжелой цепи комбинируется с вариабельным участком легкой цепи, в результате чего Ig приобретает уникальную антигенную специфичность. С-концевые сегменты тяжелых и легких цепей Ig называются *константными доменами*

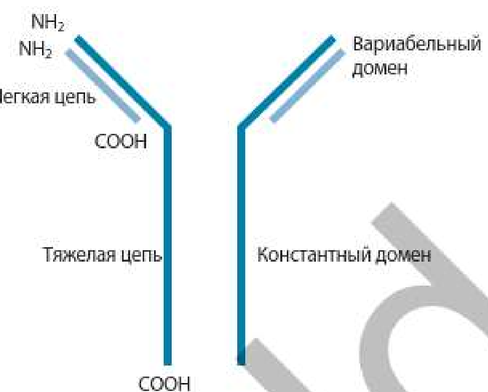


РИС. 13.1. Типичная молекула иммуноглобулина (Ig). Изотип константного домена (COOH-конца) тяжелой цепи определяет функцию. Комбинация вариабельных доменов (NH-концов) тяжелой и легкой цепей определяет антигенную специфичность. Изотипы IgG, IgE и IgD, как правило, представлены мономерами этой базовой структуры

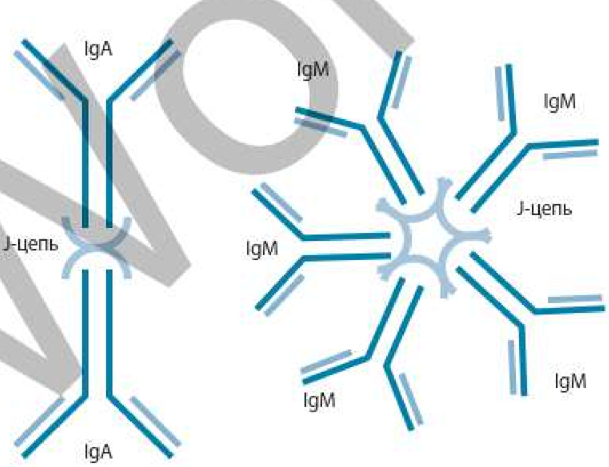


РИС. 13.2. Димер иммуноглобулина A (IgA) и пентамер иммуноглобулина M (IgM). Каждая структура поддерживается с помощью соединительной цепи (J-цепи)

и обладают минимальным полиморфизмом. Константный домен тяжелой цепи Ig взаимодействует с другими компонентами иммунного ответа. Так как эти взаимодействия направляются изотипами константных доменов тяжелых цепей, то и эффекторные функции Ig также управляются этими изотипами. К изотипам молекул Ig относят IgA, IgD, IgE, IgG и IgM. IgG, IgE и IgD, как правило, представлены в виде мономеров. IgA обычно циркулируют в виде димеров, а IgM — в виде пентамеров (*рис. 13.2*).

Каждый изотип иммуноглобулинов выполняет свои особые функции. Димеры IgA, в которых мономеры соединены J-цепью, были лучше всего описаны в слизистой оболочке кишечника и женском репродуктивном тракте. Там они активно транспортируются в выстланные слизистыми оболочками полости за счет взаимодействия J-цепи с продуцируемыми слизистой оболочкой секреторными компонентами. Это позволяет осуществлять экспозицию IgA к антигенам на поверхности слизистых оболочек. Молекулы IgE взаимодействуют с эозинофилами при паразитарных инвазиях, что позволяет осуществлять опосредованный эозинофилами лизис клеток-мишеней. Молекулы иммуноглобулинов E, кроме того, участвуют в реакциях гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) за счет взаимодействия с тучными клетками. Связанные с мембранами мономеры IgD и IgM являются компонентами антиген-распознающих рецепторов B-клеток на наивных (необученных) B-клетках. Пятивалентные молекулы IgM активируют каскад системы комплемента. Секретируемые полимеры IgM — определяют ранние специфические ответы наивных B-клеток.

Первичные и вторичные иммунные ответы

Для осуществления первичного иммунного ответа необходимо взаимодействие хелперных T-клеток и B-клеток. B-клетки, экспрессирующие антитела клеточной поверхности, связывают и поглощают антигенную частицу (например, бактерию или вирус). Частица переваривается внутри B-клеток, а образующиеся пептидные фрагменты представляются циркулирующим хелперным T-клеткам экспрессируемыми B-клетками молекулами главного комплекса гистосовместимости (MHC). Если циркулирующая активированная хелперная T-клетка распознает пептидный антиген на B-клетке, то она посылает активирующий сигнал (непосредственно за счет межклеточного взаимодействия лиганд-рецепторного типа или за счет цитокинов), который заставляет B-клетку пролиферировать и продуцировать молекулы антител. Продолжительная активация хелперных T-клеток в локальных лимфатических узлах необходима для запуска созревания аффинности, переключения класса антител на характерный для данного типа ткани и формирования иммунологической памяти. Без постоянной поддержки со стороны T-клеток B-клетки будут продуцировать преимущественно IgM и неспособны к формированию иммунологической памяти. Как уже было сказано выше, начальный иммунный ответ требует мощной антигенной стимуляции и достигает пика приблизительно через 5–10 дней после первой экспозиции к антигену.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Первичный ответ осуществляется преимущественно за счет IgM, а не за счет IgG, а величина ответа обычно ниже, чем после второй экспозиции к пептидному антигену. После повторной экспозиции к тому же антигену следует вторичный иммунный ответ. Вторичный ответ требует меньшей экспозиции к антигену, чем первичный ответ, и пик наступает быстрее (на 2–5-й день после экспозиции). Вторичные ответы более мощные, чем первичные, и часто не требуют участия хелперных Т-клеток [20]. В результате переключения изотипов во вторичном иммунном ответе главным образом участвуют IgG, а не IgM.

Эти молекулы IgG выполняют множественные эффекторные иммунологические функции. Они могут пересекать плацентарный барьер, перенося иммунитет матери плоду. IgG могут непосредственно связывать антигены за счет своих вариабельных доменов. Это позволяет фагоцитирующим клеткам распознавать свободный константный домен тяжелой цепи IgG (Fc-домен), связывать и поглощать его вместе с антигеном в процессе, называемом опсонизацией. Кроме того, IgG, связанный с ассоциированным с клеточной поверхностью антигеном, может подать сигнал к атаке цитотоксическим Т-клеткам, NK-клеткам или NKT-клеткам, стимулируя процесс, называемый антителозависимой клеточной цитотоксичностью. И наконец, молекулы IgG могут активировать каскад комплемента.

Комплемент

Система комплемента является важнейшим компонентом врожденного иммунитета. Может быть полезным сравнение системы комплемента с более знакомым врачам клиническим феноменом — системой свертывания крови. В обоих случаях система состоит из компонентов, циркулирующих в неактивной форме. Активация каждого пути может осуществляться посредством двух механизмов. Подобно внутреннему и внешнему путям гемокоагуляции, система комплемента может активироваться по классическому или альтернативному пути (*рис. 13.3*) [21]. Классический путь активируется, когда компонент комплемента C1 связывается с комплексами антиген–антитело (IgM или IgG). Альтернативный путь активируется, когда компонент комплемента C3b связывается с активирующей поверхностью, например с клеточной стенкой бактериального патогена. Каждый путь запускает серию активирующих ферментативных расщеплений компонентов каскада комплемента. Так же как при свертывании крови, оба пути в конце концов объединяются, образуя один конечный эффекторный путь. Последние компоненты системы комплемента могут взаимодействовать со специфическими рецепторами комплемента, что приводит либо к фагоцитозу патогена, либо к активации гуморального иммунитета. Альтернативно активация системы комплемента может привести к образованию мембраноатакующего комплекса (membrane attack complex, MAC), который вызывает осмотический лизис клетки-мишени, образуя в ней трансмембранные каналы, обеспечивающие направленный внутрь поток ионов по осмотическому градиенту.

Цитокины

Быстро увеличивающееся и плейоморфное семейство цитокинов достойно завершает список важных растворимых медиаторов иммунного ответа, куда входят также иммуноглобулины и компоненты системы комплемента. Семейство цитокинов представлено секретируемыми белками, все из которых продуцируются иммунными клетками. К цитокинам относят интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухоли, трансформирующие факторы роста и хемокины. Действие цитокинов может быть аутокринным, паракринным или эндокринным, а их эффекты опосредуются специфическими цитокиновыми рецепторами. В большинстве случаев цитокины являются короткоживущими соединениями, поэтому их прямое действие всегда является кратковременным. Однако цитокины часто стимулируют дополнительную активность иммунных клеток, сопровождающуюся каскадом секреции и эффектов цитокинов. Представители этого обширного семейства растворимых медиаторов иммунитета часто выполняют дополнительные и дублирующие функции.

В дополнение к великому множеству других ролей в иммунобиологии, цитокины способствуют дифференцировке хелперных Т-клеток. Т-хелперные клетки $CD4^+$ покидают тимус и транспортируются с кровотоком в периферические ткани в функционально незрелом состоянии (Th0) [22]. Согласно фенотипической

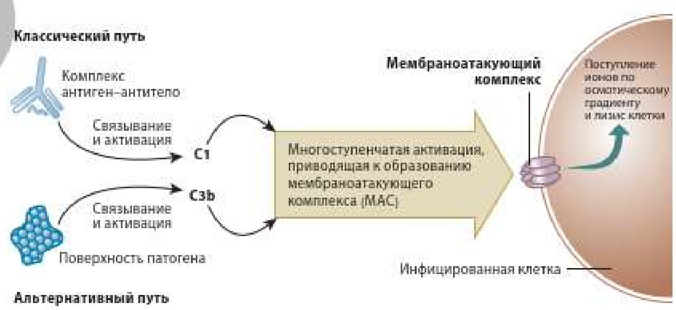


РИС. 13.3. Пути активации цитолиза, опосредованного системой комплемента. Классический путь активации комплемента инициируется связыванием комплекса антиген–антитело компонентом комплемента C1. Связывание компонента C3b с активирующей поверхностью, например со стенкой бактериальной клетки, активирует альтернативный путь. Активация любого из этих путей приводит к каскаду последующих активирующих реакций расщепления активаторов. Эти пути сходятся, заканчиваясь образованием на мембране клетки-мишени мембраноатакующего комплекса (MAC). MAC обеспечивает приток в клетку ионов и вызывает осмотический сдвиг, приводящий к лизису пораженной клетки-мишени. Кроме того, комплемент может участвовать в протекании воспалительных процессов, в прямой опсонизации патогенных субстанций и клиренсе нежелательных иммунных комплексов

World peace!

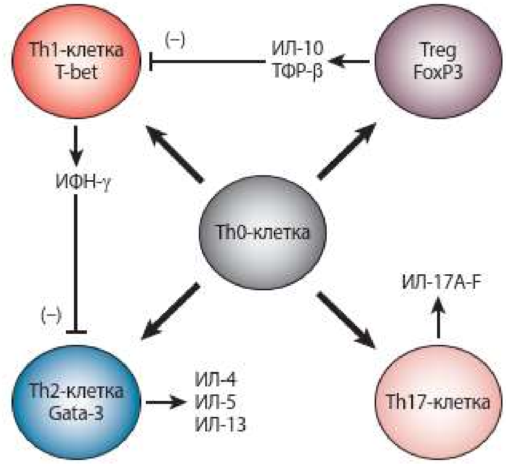


РИС. 13.4. Парадигма поляризации Th1/Th2. Особенности цитокинового состава среды, в которой происходит представление антигена незрелым Т-хелперным клеткам антиген-представляющими клетками, приводят к дифференцировке фенотипов Th1, Th2, Th17 и Treg. Представляется, что каждый Т-хелперный фенотип в дальнейшем поддерживает сам себя, подавляя развитие других фенотипов. FoxP3 — бокс Forkhead P3; ИФН-γ — интерферон-гамма; ИЛ — интерлейкин; ТФР-β — трансформирующий фактор роста β

поляризационной модели, клетки Th0 дифференцируются в свои зрелые фенотипы, в первую очередь благодаря цитокиновому микроокружению, в котором они оказываются, когда впервые распознают антиген и на их клеточной поверхности экспрессируются корецепторы (*рис. 13.4*) [22]. Особую важность в поляризации ответов хелперных Т-клеток имеют вполне определенные цитокины. Если антиген распознается клеткой Th0 в среде, где преобладают цитокины интерлейкин-12, интерлейкин-18 и интерферон-гамма, то возникающий фенотип хелперных Т-клеток характеризуется секрецией поддерживающих воспаление цитокинов, включая интерферон-гамма, интерлейкин-2 и фактор некроза опухоли α. Такой тип ответа называют Т-хелперным ответом 1 (Th1). Альтернативно, если Th0-клетки распознают антиген в среде, где преобладает интерлейкин-4, то преобладающим ответом будет образование Th2-клеток, секретирующих интерлейкин-4, интерлейкин-5, интерлейкин-9 и интерлейкин-13 [22, 23]. Эти секретируемые клетками Th2 цитокины в свою очередь запускают аллергические реакции, включая активацию тучных клеток и эозинофилов, а также продукцию антител. Ответ Th1 усиливает Th1-ответ, подавляя ответы Th2. Ответы Th2 запускают петлю положительной обратной связи, которая стимулирует дальнейшую активность Th2 и подавляет активность ответа Th1. Были также описаны и другие Т-хелперные ответы. Ответы Th3 и Treg1 [23, 24] характеризуются секрецией трансформирующего фактора роста β (ТФР-β); ответы Treg определяются секрецией интерлейкина-10, а ответ клеток Th17 характеризуется секрецией интерлейкина-17 [25].

Нарушения поляризации функций Т-хелперных клеток могут приводить к возникновению иммунных заболеваний. Несмотря на то что этиология большинства из них не вполне понятна, известно, что все эти расстройства характеризуются нарушенной регуляцией цитокиновой секреции. Например, у некоторых больных с определенными формами бронхиальной астмы наблюдают неадекватную поляризацию иммунных ответов в легких, направленных против фенотипов Th2 и Th17 [26, 27]. При болезни Крона тонкой кишки поляризация иммунных ответов приводит к реакции на фенотип Th1. Была предложена гипотеза, согласно которой единичные или повторные выкидыши (ПРЛ) могут быть результатом недостаточной поляризации в направлении ответа Th2 в материнских лимфоцитах в присутствии плацентарных антигенов.

Основа иммунной специфичности и обучение иммунокомпетентных клеток

В то время как многие важные свойства иммунной системы можно описать и объяснить действиями клеточных и растворимых компонентов иммунного ответа, есть еще два дополнительных свойства иммунных ответов, которые требуют особого рассмотрения: специфичность иммунологического распознавания антигена и обучение Т-лимфоцитов.

Представление антигена

Большая часть антигенов, распознаваемых эффекторными клетками, участвующими в ответах приобретенного иммунитета, не могут быть распознаны в изолированном виде. Антиген должен быть особым образом представлен эффекторным клеткам. Процесс такого представления помещает антиген в контекст, в котором представляющие его клетки могут быть распознаны как «свои», а антиген воспринимается как нечто чужеродное. Этот процесс называют представлением антигена; это представление чрезвычайно важно для специфической обработки антигенов в ходе как клеточных, так и гуморальных иммунных ответов [28].

Главный комплекс гистосовместимости

Область главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) располагается на коротком плече 6-й хромосомы и содержит сегмент ДНК, состоящий из 4 млн пар оснований; этот сегмент кодирует многие молекулы, участвующие в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета (*рис. 13.5*). Этот в высшей степени полиморфный участок ДНК содержит почти 130 генов и около 100 псевдогенов. Не все эти гены имеют отношение к иммунитету, но два набора генов этой области играют главную роль в представлении антигенов. Такие генные локусы кодируют продукты MHC класса I и MHC класса II (*рис. 13.6*) и несколько других молекул, тоже участвующих в представлении антигенов. Молекулы MHC класса I (например, человеческий лейкоцитарный антиген [HLA]-A, -B и -C) присутствуют на поверхности практически всех клеток человеческого организма. Они усиливают защиту от таких внутриклеточных патогенов, как вирусы, представляя вирусные антигены на поверхности инфицированных клеток, и способствуют выявлению онкогенно трансформированных клеток, представляя аномальные внутриклеточные белки, возникающие в результате опухолевой трансформации. Продукты

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

класса I также играют важную роль в распознавании и отторжении трансплантатов. В каждом случае молекулы МНС класса I выступают в роли важных лигандов для рецепторов Т-клеток (TCR) на цитотоксических $CD8^+$ Т-клетках. Кроме того, эти молекулы могут выступать в роли лигандов для разнообразных рецепторов естественных киллеров (NK-клеток). Внутриклеточные взаимодействия, реализуемые МНС класса I, обычно активируют клеточный компонент иммунитета, приводя к уничтожению антиген-представляющих (т.е. инфицированных вирусами, раковых или трансплантированных) клеток, экспрессирующих молекулы класса I.

В отличие от глобально экспрессируемых молекул МНС класса I, молекулы МНС класса II (HLA-DR, HLA-DP и HLA-DQ) присутствуют на поверхности ограниченного числа «профессиональных» антиген-представляющих клеток. К таким клеткам относят дендритные клетки, макрофаги, моноциты, В-клетки и тканеспецифичные клетки, представляющие антигены (например, клетки Лангерганса в коже). Молекулы МНС класса II важны для защиты от внеклеточных патогенов, как правило, бактериального происхождения. Они представляют пептиды, образующиеся из подвергшихся фагоцитозу организмов после их разрушения в эндосомах и лизосомах. Рецепторы Т-клеток на клетках $CD4^+$ распознают продукты МНС класса II, нагруженные антигенными пептидами. Соответственно, опосредованные МНС класса II взаимодействия с этими Т-хелперными клетками необходимы для начала продукции антител В-клетками, как это было описано выше.

Поразительный полиморфизм классических генов МНС классов I и II позволяет распознавать и представлять невообразимое число разнообразных пептидов. Действительно, гены МНС являются, как правило, самыми полиморфными у всех видов животных. В промежутке между путями представления антигенов МНС класса I (белки внутриклеточных патогенов) и класса II (белки внеклеточных патогенов) можно проверить практически все белки, присутствующие в организме. Те пептиды, которые образуются из чужеродного материала или из собственных измененных тканей, распознаются именно как чужие, особенно если это происходит в присутствии активированных представляющих клеток. Это запускает каскад клеточного иммунного ответа. В отсутствие аутоиммунных нарушений пептиды, образованные из собственных структур, не запускают иммунный ответ.

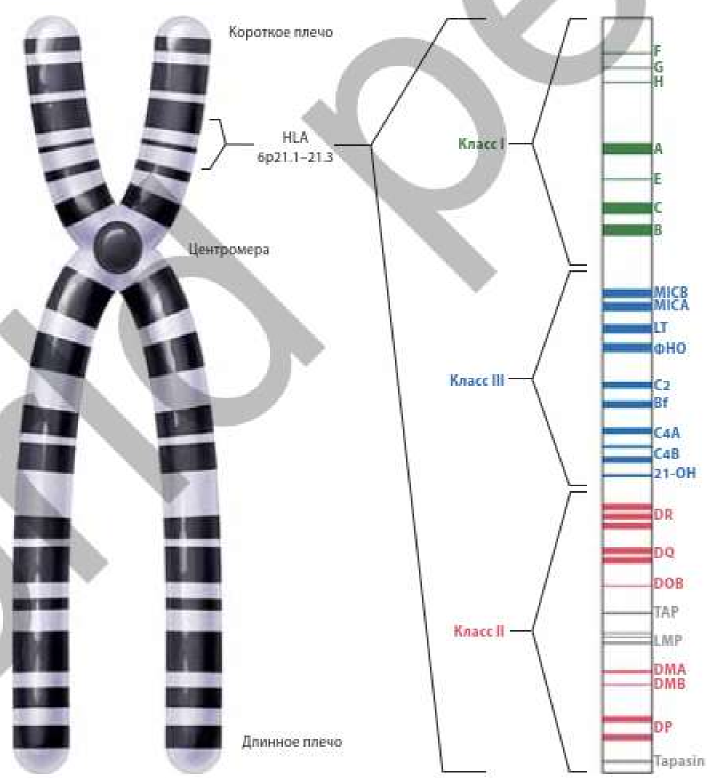


РИС. 13.5. Главный комплекс гистосовместимости (МНС). МНС — это область на коротком плече хромосомы 6 человека, которая кодирует человеческие лейкоцитарные антигены (HLA) и ряд молекул, имеющих отношение к представлению антигенов и осуществлению иммунных ответов. МНС содержит более 4 млн пар оснований (6р21.1–21.3) и кодирует более 200 генов, обладающих огромной степенью полиморфизма. Гены эти можно разделить на гены областей МНС класса I, МНС класса II и МНС класса III. Теломерная область кодирует тяжелые цепи молекул МНС класса I, как те, которые считаются классическими и в высшей степени полиморфными (HLA-B и молекулы с менее выраженным полиморфизмом — HLA-C), так и те, которые считаются неклассическими (HLA-E, -F, -G и -H). Центромерная область МНС кодирует тяжелые цепи молекул МНС класса II (HLA-DR, -DQ и -DP), а также несколько других молекул, участвующих в представлении антигенов. Среди них молекулы транспортера, связанного с представлением антигенов (TAP) (который перемещает пептиды из цитоплазмы в эндоплазматический ретикулум, где они загружаются в борозду, связывающую пептиды МНС класса I), и белки, участвующие в загрузке пептидов МНС класса II (DMA, DMB, DOB). Tapasin (тапазин) — это ассоциированный с TAP гликопротеин. МНС класса III расположен в центре главного комплекса гистосовместимости и кодирует несколько компонентов каскада комплемента (C2, фактор B/Bf, C4A и C4B), фактор некроза опухоли (ФНО)-α и ФНО-β, лимфотоксины (LT) и молекулы, напоминающие молекулы МНС класса I, полипептидную последовательность А, родственную полипептидам МНС класса I (MICA), и полипептидную последовательность В, родственную полипептидам МНС класса I (MICB)

World peace!

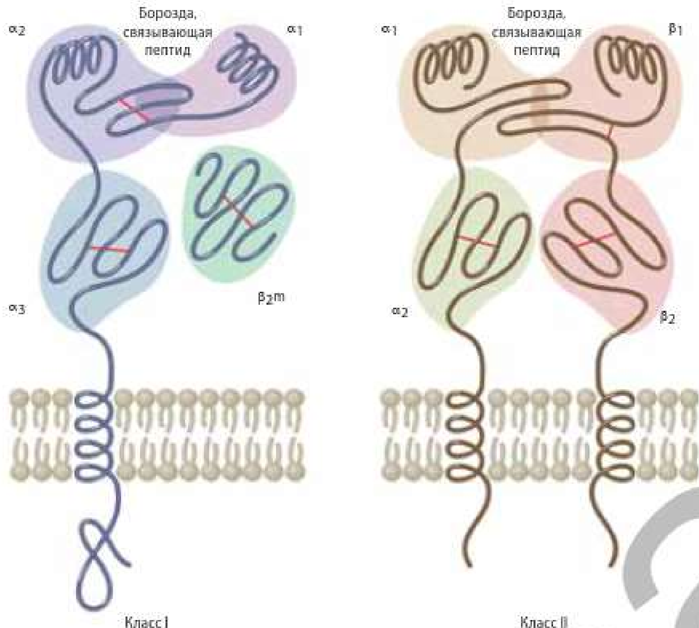


РИС. 13.6. Молекулярная структура молекул системы человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) классов I и II. Для того чтобы стабильно экспрессироваться на клеточной поверхности, молекулы класса I главного комплекса гистосовместимости (МНС) должны состоять из тримера тяжелой цепи, легкой цепи (β2-микроглобулин, β2m) и антигенного пептида, связанного в борозде связывания. Тяжелые цепи молекул МНС класса I состоят из трех субъединиц. Субъединица α1 содержит N-конец тяжелой цепи и в комбинации с α2-доменом создает в высшей степени полиморфный пептид связывающей борозды. Эти домены вместе с большей частью домена α3 располагаются во внеклеточном пространстве. Домен α3, кроме того, содержит трансмембранный сегмент и С-концевой участок тяжелой цепи класса I. С-концевой хвост располагается в цитоплазме клетки. В отличие от большинства других молекул МНС класса I, С-концевой хвост HLA-G укорочен и содержит только шесть аминокислотных остатков. Молекулы МНС класса II представляют собой димеры, состоящие из двух тяжелых цепей — α и β. Домены α1 и β1 тяжелых цепей соединяются с образованием борозды, связывающей пептид класса II. Домены α2 и β2 содержат трансмембранные сегменты и внутриклеточные С-концевые хвосты

Большое число других генов, имеющих отношение к иммунитету, находятся в локусе HLA. К этим генам относят гены, кодирующие компоненты комплемента, и гены цитокинов (см. рис. 13.5). В области HLA хромосомы 6 кодируются также и другие молекулы МНС. К ним относятся неклассические продукты МНС класса I (HLA-E, -F и -G) и родственные продуктам МНС класса I полипептидные последовательности А и В (MICA и MICB). Эти молекулы отличаются менее выраженным полиморфизмом, чем их классические партнеры, поэтому предсказуемо играют менее важную роль в представлении антигенов. Считается, что неклассические и подобные МНС класса I продукты играют важную роль в иммунных ответах на поверхности слизистых оболочек, включая слизистые репродуктивного тракта (см. ниже).

Обучение лимфоцитов

Очень важно, чтобы клетки иммунной системы могли отличать «свое» от «не-своего». В этом отношении обучение В-лимфоцитов может представлять собой одноэтапный процесс — процесс отрицательной селекции. Те незрелые В-клетки, которые экспрессируют рецепторы, распознающие антигены собственного организма, не выживают и не покидают костный мозг. Это пример отрицательного отбора, способствующего сохранению у В-клеток толерантности к собственным антигенам. Эта толерантность В-клеток не зависит от молекул главного комплекса гистосовместимости.

В отличие от В-клеток, Т-лимфоциты проходят обучение в тимусе в два этапа [29, 30]. Незрелые Т-клетки, поступающие в тимус, не экспрессируют ни Т-клеточные рецепторы, ни CD4 или CD8 корецепторы. После поступления клеток в тимус начинается экспрессия всех трех молекул на клеточной поверхности. В ходе процесса, называемого обучением в тимусе, клетки с двойной позитивностью, т.е. экспрессирующие одновременно CD4 и CD8 корецепторы, подвергаются как *положительной*, так и *отрицательной* селекции, в результате чего Т-клетки «созревают», становятся единично позитивными, т.е. экспрессируют на своей поверхности либо CD4, либо CD8 корецепторы. Такое двухэтапное созревание позитивно отбирает те Т-клетки, Т-клеточные рецепторы которых способны распознавать продукты собственного МНС; таким образом, устанавливаются ограничения, касающиеся собственного МНС. Те клетки, которые распознают молекулы класса I собственного МНС, становятся цитотоксическими супрессорными $CD8^+$ клетками. Те клетки, которые распознают молекулы класса II собственного МНС, становятся CD^+ Т-хелперными клетками. Незрелые Т-клетки, экспрессирующие одновременно CD4 и CD8 корецепторы, не распознающие МНС, погибают в результате апоптоза. Вторая часть двухэтапного процесса созревания Т-клеток в тимусе представляет собой процесс отрицательной селекции. Отрицательная селекция Т-клеток в тимусе, как представляется, зависит от уровня силы распознавания комплекса МНС и пептидов антигена Т-клеточными

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

рецепторами развивающегося Т-лимфоцита. Если способность к распознаванию выражена слишком сильно, то такие клетки подвергаются апоптозу. Данная функция элиминирует клетки, способные реагировать с антигенами пептидов собственного организма, которых много в антиген-связывающих сайтах тимусных, представляющих антигены клеток. Таким образом, Т-лимфоциты, покидающие тимус, обучаются распознавать продукты собственного МНС, но игнорировать собственные антигены. Накапливающиеся данные указывают на то, что клетки естественные киллеры (NK-клетки) проходят обучение за счет «настройки» рецепторов [31, 32], вероятно, под воздействием эффекторных элементов.

Иммунная система слизистых оболочек

Общая иммунная система слизистых оболочек

Большая поверхность слизистых оболочек защищена факторами врожденного гуморального и клеточного иммунитета, а также специфическими антителами, которые селективно секретируются на поверхность слизистых оболочек. Эти антитела представлены главным образом изотипом IgA. Наиболее важными источниками экзогенной стимуляции всей иммунной системы являются поступающие с едой пищевые антигены, вдыхаемые частицы и микроорганизмы, обитающие на слизистых оболочках. Общая площадь поверхности слизистых оболочек равна нескольким сотням квадратных метров — в сравнении с приблизительно 1,8 м^2 площади поверхности кожи. Большое число клеток, которые обрабатывают антигены, продуцируют антитела и такие врожденные гуморальные факторы, как лизоцим, лактоферрин, пероксидазу и пищеварительные ферменты, присутствует в тканях слизистых оболочек и обеспечивает их защиту [33].

Представление о существовании общей иммунной системы слизистых оболочек и механизме происхождения плазматических клеток, секретирующих IgA в слизистых оболочках, основано на ряде косвенных исследований. Секреты желез, анатомически удаленных от мест антигенной стимуляции, содержат секреторные IgA-антитела, специфичные для микробных и пищевых антигенов. Употребление с пищей бактерий и вирусов индуцирует одновременное появление специфических секреторных IgA-антител в слюне, молоке и слезах, но не в сыворотке крови. Самым известным примером передачи специфического иммунитета является передача такого специфического иммунитета от матери ребенку через секреторные иммуноглобулины А, содержащиеся в грудном молоке. Клетки, образующие специфические антитела, обнаруживаются среди мононуклеарных клеток периферической крови, полученных через 7–12 дней после пероральной иммунизации, и появление этих клеток предшествует появлению специфических секреторных IgA-антител в слюне и слезах. Анализ свойств IgA, выделенного из активированных мононуклеарных клеток периферической крови, показывает, что эти клетки продуцируют преимущественно полимерный IgA, который принадлежит к тому же подклассу IgA, который секретируется клетками слизистых оболочек [34].

В целом общую иммунную систему слизистых оболочек можно представить, как на *рис. 13.7*. Различные антигены окружающей среды поглощаются специализированными эпителиальными клетками (М-клетками), покрывающими пейеровы бляшки, и поступают в пейеровы бляшки, где содержатся популяции антиген-обрабатывающих и антиген-презентирующих клеток. Незрелые поверхностные IgM$^+$ В-клетки, предположительно, костномозгового происхождения становятся IgA$^+$-клетками под влиянием особых Т-клеток, дендритных клеток пейеровых бляшек или цитокинов, секретируемых Т-клетками. Такие коммитированные изотипами иммуноглобулинов и антигеном клетки покидают пейеровы бляшки и, после созревания в мезентериальных лимфатических узлах, попадают в кровоток через грудной проток, откладываются в тканях и железах слизистых оболочек (преимущественно в кишечнике), где они в конце концов дифференцируются в продуцирующие IgA плазматические клетки.

Иммунная система слизистых оболочек женского репродуктивного тракта

Несмотря на то что женский репродуктивный тракт считается интегральной частью иммунной системы слизистых оболочек, генитальная иммунная система характеризуется некоторыми признаками, которые отличают ее от других типичных сайтов иммунной системы слизистых оболочек [35]. Самым главным является то обстоятельство, что иммунная система слизистых оболочек женского репродуктивного тракта находится под мощным гормональным контролем, который регулирует транспорт иммуноглобулинов, уровни цитокинов, распределение различных клеточных популяций и представление антигенов в тканях половых органов в течение репродуктивного цикла. Помимо защиты от потенциально опасных инфекционных агентов, местная иммунная система должна быть адаптированной к целому спектру таких физиологических событий, как оплодотворение, имплантация, беременность и роды. В течение менструального цикла баланс поддерживается так, чтобы сохранить возможность защиты от бактерий, вирусов и грибов и одновременно не нарушать потенциальный процесс зачатия. Во время беременности, в дополнение к функции защиты от инфекции, иммунная система слизистых оболочек репродуктивного тракта должна адаптироваться к поддержанию фетально-плацентарного комплекса, что предъявляет иммунной системе особые требования. Для того чтобы соответствовать этим требованиям, в репродуктивном тракте существуют отдельные компартменты, а именно: яичники, маточные трубы, матка, шейка матки и влагалище, и каждый из этих компартментов жестко регулируется эндокринной системой. В каждом из этих сайтов имеют место собственные аспекты иммунной системы слизистых оболочек, и все они вносят свой вклад в выживание матери и плода. Уникальным и отличным от свойств иммунных систем других слизистых оболочек, в которых доминирующим изотипом секреторных иммуноглобулинов является IgA, в нижних отделах женского полового тракта уровень секреторных иммуноглобулинов IgG равен

World Peace!

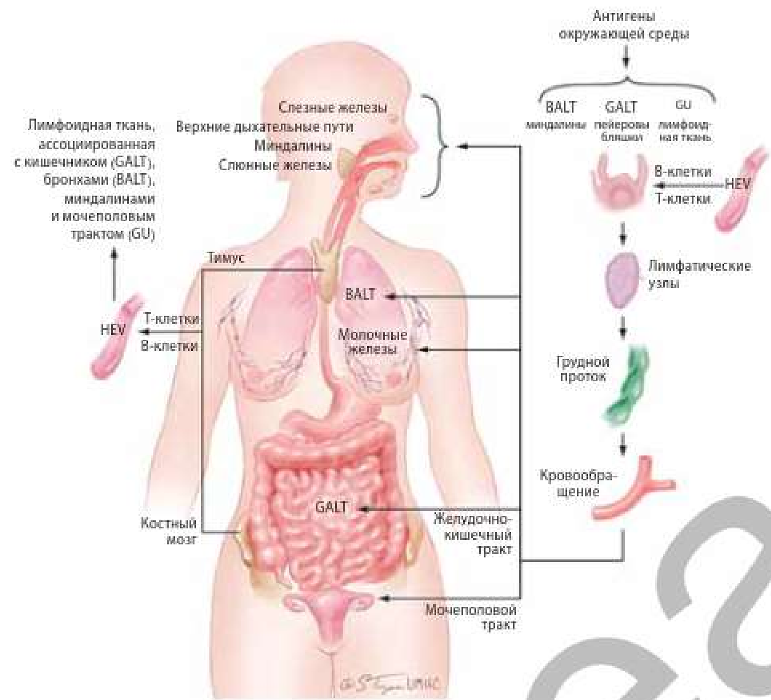


РИС. 13.7. Модель общей иммунной системы слизистых оболочек человека. Иммунные клетки человека встречаются с антигенами окружающей среды на всей огромной поверхности слизистых оболочек, выстилающих полость рта, а также стенки желудочно-кишечного, дыхательного и мочеполового трактов. Индукция антигенного ответа в одном из этих сайтов часто индуцирует иммунный ответ слизистых оболочек и в других сайтах. Несмотря на то что сайты индукции ответов на антигены присутствуют на каждой из этих слизистых поверхностей, наиболее изученным является сайт желудочно-кишечного тракта. Здесь различные антигены окружающей среды поглощаются специализированными эпителиальными клетками, покрывающими организованные популяции иммунных клеток, называемые пейеровыми бляшками. Классическая популяция иммунных клеток, присутствующих в пейеровой бляшке, попадает туда из наружных эндотелиальных венул (HEV); популяция состоит из Т-клеток, В-клеток и дендритных клеток. Процессинг антигенов и их представление в этом месте протекают устойчиво с возможным участием местных эпителиальных клеток слизистой оболочки. Коммитированные по изотипу и сенсибилизированные к антигенам предшественники продуцирующих слизистые иммуноглобулины А плазматических клеток из индуцированных сайтов (по большей части из ассоциированной с кишечником (GALT), бронхами (BALT) лимфоидной ткани, а также из миндалин и слизистых оболочек мочеполового тракта) проходят через лимфатические узлы и попадают в кровоток через грудной лимфатический проток. После этого клетки репопулируют ткани слизистой оболочки и экзокринные железы. В-клетки из индуцированных сайтов подвергаются окончательной дифференцировке в продуцирующие IgA плазматические клетки. В эффекторных сайтах слизистых оболочек присутствуют также $CD4^{+}$ и $CD8^{+}$ Т-клетки



	Гуморальный иммунитет			Клеточный иммунитет					
	Ig-продуцирующие клетки	J-цепь	Эпителий pIgR	Т-клетки CD4	Т-клетки CD8	NK-клетки	Макрофаги / Моноциты	Дендритные клетки	Нейтрофилы
Миометрий	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Маточная труба	+	+	+	++	++	+	+	+	+++
Яичник	–	–	–	+	+	–	+/–	+/–	+
Эндометрий	+/–	–	++	++	++	++	+	–	++
Эндоцервикс	+++ IgA=IgG.IgM	+	+++	++ скопления	++ скопления	+	+	++	++
Эктоцервикс	++	+	+	+++	+++	+	+	++	++
Влагалище	+	+	–	+++	+++	+	+	++	++

РИС. 13.8. Компоненты иммунной системы слизистых оболочек женского репродуктивного тракта. — отсутствуют; +/– иногда присутствуют или не обнаруживаются; + слабо положительны; ++ умеренно положительны; +++ резко положительны; Ig — иммуноглобулин

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

или превосходит уровень секреторных IgA. И наконец, местная антигенная стимуляция нижних отделов женского репродуктивного тракта в меньшей степени индуцирует иммунный ответ, потому что в этом месте отсутствуют такие классические лимфоэпителиальные структуры, как пейеровы бляшки кишечника (*рис. 13.8*).

Секреторные иммуноглобулины полового тракта

Концентрация иммуноглобулинов в половом тракте зависит от гормональных и местных факторов, например от наличия воспаления. В нескольких проведенных исследованиях, посвященных происхождению антигенспецифичных секреторных иммуноглобулинов женского репродуктивного тракта, было показано, что как продуцируемые местно, так и происходящие из плазмы крови иммуноглобулины G вместе присутствуют в пуле секретируемых в половом тракте иммуноглобулинов. Пока, независимо от источника, не были показаны возможные пути поступления IgG в просвет полового тракта путем пассивной диффузии, парацеллюлярной диффузии или активного, опосредованного рецепторами транспорта.

IgA слизистой оболочки шейки матки является главным образом секреторным IgA с небольшой долей мономерного иммуноглобулина A. Распределение подклассов IgA в этой области напоминает таковое в нижних отделах кишечника, где IgA_1 и IgA_2 присутствуют приблизительно в равных долях. Повышение доли IgA_2 может создать преимущества для определенных специфических антител, так как они резистентны в отношении IgA_1-протеаз многих патогенных бактерий [36].

Секреторные цитокины женского полового тракта

В отличие от других слизистых оболочек, ткани слизистой оболочки женского полового тракта характеризуются практически непрерывным ростом и ремоделированием в течение каждого менструального цикла. Для обновления репродуктивного тракта необходимо согласованное протекание клеточной пролиферации, апоптоза и миграции клеток. Рост в ходе подготовки к оплодотворению, имплантации и успешному течению беременности опосредуется динамическим паттерном экспрессии цитокинов и молекул адгезии, которая регулируется половыми стероидными гормонами [37]. Многофункциональные цитокины, такие как интерлейкин-1β, интерлейкин-6 и интерлейкин-10, которые продуцируются на всем протяжении женского репродуктивного тракта, играют важную роль в созревании B-клеток и их превращении в продуцирующие иммуноглобулины плазматические клетки. Эстрогены повышают экспрессию полимерных IgA-рецепторов, чем усиливается транспорт IgA в просвет полового тракта, что подтверждается в экспериментах, в ходе которых эндометрий инкубировали в среде с присутствием интерлейкина-4 и интерферона-гамма. В слизистой оболочке шейки матки присутствуют такие регуляторные цитокины, как интерлейкин-10, интерлейкин-1β и интерлейкин-6, и их уровни коррелируют с циклически изменяющимися концентрациями половых гормонов эстрадиола и прогестерона [33]. Цитокины и хемокины по-разному секретируются клетками бессмертных линий эндоцервикального эпителия в зависимости от концентрации гормонов, присутствующих в инкубационной среде [38].

Клетки женского репродуктивного тракта

Эстрадиол и прогестерон, секретируемые в течение менструального цикла, прямо и косвенно действуют на эпителиальные клетки и другие иммунные клетки, модифицируя иммунные функции уникальным образом для каждого специфического сайта женского репродуктивного тракта [39]. Женский репродуктивный тракт содержит полный спектр лейкоцитов, которые могут функционировать так же, как в тканях других слизистых оболочек и периферической крови. Макрофаги, распределенные преимущественно между слоями эндометрия и миометрия, обнаруживаются также в маточных трубах, шейке матки, влагалище и в виде мелких агрегатов в матке. Тканеспецифичная популяция маточно-децидуальных $CD56^{bright}$ CD16 NK-клеток (uNK) [42–44], отличающихся от $CD56^{bright}$CD16 NK периферической крови [42–44], присутствует в эндометрии матки, и их число увеличивается в ходе секреторной фазы менструального цикла и первом триместре беременности. Также эти клетки присутствуют в месте контакта материнского и фетального компартментов, и считается, что они отвечают за направление цитотрофобласта (cytoT) в децидуальную оболочку и сосудистое ремоделирование, необходимое для нормальной децидуализации [40, 41]. Очевидно, что, так же как и в других слизистых оболочках, клетки uNK являются частью более сложной совокупности врожденных лимфоидных клеток, недавно обнаруженной в тканях матки [45–47], Иммунные клетки составляют от 6 до 20% всех не являющихся миометриальными клеток в маточных трубах, матке, эндоцервиксе, эктоцервиксе и влагалище; функции этих клеток практически мало зависят от фаз менструального цикла [48]. Приблизительно 50% лейкоцитов в репродуктивном тракте являются $CD3^+$ T-клетками, а остальные являются нейтрофилами ($CD66b^+$), B-клетками ($CD19^+$) и моноцитами ($CD14^+$). В частности, NK-клетки и $CD3^+$ T-клетки, включая $CD4^+$ T-хелперные/регуляторные клетки и $CD8^+$ T-цитотоксические клетки являются двумя основными подгруппами лейкоцитов эндометрия. Проведенные исследования показали, что ограниченные классом I главного комплекса гистосовместимости $CD8^+$ и классом II $CD4^+$ цитотоксические клетки могут лизировать аутологичные клетки-мишени, экспрессирующие ВИЧ-1 и другие вирусные белки.

Дискретные лимфоидные агрегаты (фолликулы) в эндометрии состоят в своей сердцевине преимущественно из B-клеток ($CD19^+$), окруженных T-клетками ($CD3^+$, $CD8^+$ и $CD4^-$), а также имеют наружный слой, состоящий из макрофагов ($CD14^+$). Антиген-представляющие клетки репродуктивного тракта, отвечающие за инициацию иммунного ответа представлением антигенов T-клеткам, происходят в равных долях из клеток

World peace!

репродуктивного тракта и из мононуклеарных клеток периферической крови.

Независимость секреторной и системной иммунной систем

Сравнение молекулярных свойств сывороточных и секреторных IgA, а также свойств клеток секреторных тканей и костного мозга позволяет предположить, что системы сывороточных и секреторных IgA проявляют большую степень независимости друг от друга (*табл. 13.3*). Молекулярные свойства иммуноглобулинов A, продуцируемых в костном мозге (главный источник сывороточных IgA), и IgA секреторных тканей и желез (главный источник секреторных IgA) различны в том, что сывороточные иммуноглобулины A являются преимущественно мономерными, в то время как секреторные IgA являются содержащими J-цепь полимерами. Более того, параллельное распределение подклассов IgA в сыворотке и костномозговых клетках, с одной стороны, и наружная секреция иммуноглобулинов, и расположение секреторных клеток в слизистых оболочках и железах, с другой стороны, говорят о том, что эти две системы представлены популяциями IgA-молекул и клеток с различными свойствами. Онтогенез сывороточных и секреторных IgA-систем характеризуется независимыми закономерностями созревания. Взрослый уровень IgA в секреторных тканях достигается самое раннее через 1 месяц после рождения, а самое позднее до 2 лет, в то время как соответствующий уровень сывороточных IgA достигается только к подростковому периоду.

Сравнение уровней и молекулярных свойств иммуноглобулинов в крови и секреторных тканях женского репродуктивного тракта указывает на то, что у людей системные и слизистые компартменты иммунной системы действуют в значительной степени независимо [33]. В сравнении с другими компонентами общей иммунной системы слизистых оболочек, иммунная система слизистых оболочек женского репродуктивного тракта характеризуется более значимым вкладом системного компартмента в том, что касается распределения изотипов иммуноглобулинов, уникального распределения фенотипов T- и B-клеток, сильной гормональной зависимости, отсутствия типичных лимфоэпителиальных сайтов индукции и относительной слабости иммунных ответов на местные инфекции или на иммунизацию определенными антигенами.

Табл. 13.3. Разница в свойствах человеческих сывороточных и секреторных IgA-антител и в характеристиках IgA-продуцирующих клетках слизистого компартмена и других компартментов

Характеристика	Сыворотка/ организменный уровень	Секреторный/ Слизистый
Молекулярная форма IgA	Мономерный IgA	Полимерный IgA
Подклассы IgA	$IgA_1 >> IgA_2$	$IgA_1 \geq IgA_2$
Транспорт для секреции	Нет	Да
Экспрессия J-цепи	Как правило, отсутствует	Как правило, присутствует
Онтогенез	Созревает поздно	Созревает рано
Связывание секреторного компонента	По большей части отсутствует	По большей части присутствует
Происхождение предшественников	Костный мозг	Пейеровы бляшки

Аллогенный иммунитет и репродукция

- Механизмы, лежащие в основе толерантности к фетальному аллотрансплантату у людей, весьма сложны. Материнский иммунитет во время беременности полностью не подавляется. Наоборот, он тонко модулируется для ответа на присутствие плода, проявляясь воспалительными и иными реакциями классической толерогенности.
- Во время беременности эндометрий и децидуальная оболочка плотно заселены разнообразными специализированными иммунными клетками. В то время как многие из них населяют и другие сайты иммунных слизистых оболочек и управляют врожденными иммунными взаимодействиями, некоторые, например uNK-клетки, являются для матки уникальными.
- Классическая теория иммунитета не может полностью объяснить изменения локальных иммунных взаимодействий, которые происходят в месте контакта материнского и фетального компартментов. Другие подходы, такие, например, как необходимость присутствия корецепторов или присутствие сигналов «опасности», возможно, помогут лучше объяснить некоторые аспекты иммунологии беременности.

Плод как аллотрансплантат

Поддержание нормальной беременности у человека требует сбалансированных и согласованных усилий со стороны как матери, так и плода. Несмотря на то что концепция о фетальном аллотрансплантате, предложенная почти шесть десятилетий назад Биллингхемом и Медаваром [49], по-прежнему сохраняет свое значение, иммунологические взаимодействия между матерью и плодом являются двусторонними и представляются более сложными, чем взаимодействие организма с обычным аллотрансплантатом. Плод, в организме которого присутствуют как материнские, так и отцовские антигены, называют поэтому полутрансплантатом, но несмотря на это должны существовать механизмы, препятствующие развитию потенциально катастрофического изоиммунитета. Это достигается изменениями в системе представления антигенов и устойчивой секрецией иммунорегуляторных гормонов беременности. Мать в свою очередь должна уравновешивать толерантность к отцовским аллоантигенам с необходимостью защиты от патогенной инвазии [50, 51]. Мать делает это за счет местных изменений в субпопуляциях децидуальных иммунных клеток в сочетании с изменениями местной и системной секреции регуляторных гормонов и хемокинов/цитокинов.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Клеточные и растворимые медиаторы иммунного ответа в месте контакта материнского и фетального компартментов

Подтипы иммунных клеток

Как уже было сказано выше, состав иммунных клеток человеческого эндометрия разительно отличается от состава иммунных клеток периферической крови и характеризуется очень малым количеством В-лимфоцитов, большим числом Т-клеток, макрофагов, врожденных лимфоидных клеток/маточных клеток естественных киллеров и ряда более специализированных подтипов эффекторных иммунных клеток. Относительные доли этих резидентных клеток проявляют отчетливые изменения, происходящие параллельно циклическим изменениям менструального цикла. Некоторые из этих клеточных популяций заслуживают отдельного описания, так как их одновременное присутствие в женском репродуктивном тракте и децидуальной оболочке в области места имплантации говорит о чрезвычайно важной роли врожденных иммунных взаимодействий во время имплантации и на ранних сроках беременности.

Были описаны периферические иммунные клетки, имеющие одновременно характерные признаки клеток естественных киллеров и Т-клеток. Эти NKT-клетки и их лиганды (например, CD1) были обнаружены у человека в эндометрии и децидуальной оболочке [52]. NKT-клетки взаимодействуют с MHC-подобными антиген-представляющими молекулами CD1d, и это взаимодействие может привести к стимуляции как воспалительной, так и толерогенной функции эффекторов [53], что позволяет предположить: данные взаимодействия могут играть важную роль в поддержании хрупкого иммунного баланса в месте контакта материнского и фетального компартментов. Другие NK-подобные клетки также населяют эндометрий и децидуальную оболочку в лютеиновой фазе. Эти необычные клетки носят разные названия — децидуальные зернистые лимфоциты, большие зернистые лимфоциты (LGL) и децидуальные клетки естественные киллеры (dNK), фенотипически отличаются от находящихся в периферической крови типичных NK-клеток экспрессией CD на их поверхности. Тем не менее большая часть ученых считают эти клетки вариантами NK-клеток. Доля uNK-клеток в децидуальной оболочке на ранних сроках беременности повышается до 70–90% от общего числа лимфоцитов эндометрия [54]. В недавно проведенных исследованиях было показано, что эта лимфоцитарная смесь еще более сложна, чем думали раньше, так как в эндометрии были обнаружены все три группы врожденных лимфоидных клеток помимо uNK-клеток [45, 46]. В то время как NK-клетки могут экспрессировать на своей клеточной поверхности активирующие и ингибирующие рецепторы, те клетки, которые находятся в децидуальной оболочке, связывают своими киллерными ингибирующими рецепторами (KIR) продукты MHC трофобласта класса I (см. выше) [54–56], и это взаимодействие едва ли приводит к цитотоксическому эффекту [57]. Скорее, цитокины и хемокины децидуальных NK-клеток производят толерогенный эффект, поддерживающий инвазию трофобласта и ремоделирование децидуальных спиральных артерий [54, 55]. Представляется, что эти клетки рекрутируются не из периферической крови, а образуются из небольшой популяции эндометриальных NK-клеток, которые начинают устойчиво размножаться с наступлением беременности [58]. Таким образом, оценку количества NK-клеток в *периферической* крови и/или их активности едва ли можно считать отражением измененной функции *децидуальных* NK-клеток в поддержании беременности.

Полученные в исследованиях на животных и людях данные позволяют также предполагать важную роль «супрессорных» макрофагов и Т-клеточных рецепторов γδ+ Т-лимфоцитов в иммунологии ранней беременности. Подобно классификации Т-хелперных клеток, макрофаги классифицируют на основании паттернов секреции ими цитокинов, и большое число макрофагов в децидуальной оболочке матки, как правило, имеют иммуносупрессорный фенотип или М2-поляризацию [59]. Фенотип М1 является провоспалительным. Наоборот, клетки М2 характеризуются устойчивой секрецией интерлейкина-10 и активностью индоламин-2,3-диоксигеназы. Как уже было сказано выше, считается, что TCRγδ+ Т-клетки, предположительно, играют важную роль во врожденном иммунитете. Их количество в эндометрии сильно возрастает в начале беременности, они преимущественно секретируют интерлейкин-10 и трансформирующий фактор роста-β, поддерживают инвазию трофобласта и подавляют апоптоз его клеток [60]. Все это способствует нормальному протеканию беременности.

Растворимые эффекторы иммунитета

Человеческий эндометрий и децидуальная оболочка изобилуют иммунными и воспалительными клетками, способными к секреции цитокинов и хемокинов, но роль индивидуальных факторов в поддержании беременности может быть на самом деле минимальной. В опытах на трансгенных мышах с делециями генов, экспрессирующих цитокины, было показано, что эти факторы в большинстве случаев не являются абсолютно необходимыми для поддержания нормального течения беременности. Тем не менее обсуждается возможная важная роль двух из этих факторов. Лейкемический ингибирующий фактор (LIF) и интерлейкин-11, оба являющиеся представителями семейства цитокинов интерлейкина-6, как было показано, необходимы для имплантации бластоцисты, но не для дальнейшего эмбриогенеза у мышей [61, 62], а это указывает на то, что дефект, вызванный их делецией, имеет место в материнском компартменте. Дальнейшее уточнение механизмов этих аномалий в ходе имплантации указывает на то, что LIF действует в фазе прикрепления и адгезии бластоцисты, а интерлейкин-11 участвует в ответе на имплантированную бластоцисту [63]. Сам факт того, что индивидуальные роли отдельных цитокинов являются весьма ограниченными в поддержании беременности, говорит об их избыточности и делает необходимыми дальнейшие исследования для выяснения интегральных эффектов всей совокупности множества цитокинов.

World peace!

Приложение парадигмы Th1/Th2 к поддержанию беременности привело к созданию гипотезы, согласно которой внутриматочная среда, характерная для нормального протекания беременности, сопровождается доминированием Th2, и исследования *in vitro* показали, что клетки, взятые из крови женщин с нормальными беременностями в анамнезе, секретируют цитокины Th2-клеток при взаимодействии с плацентарными антигенами; клетки, взятые у некоторых женщин с повторными выкидышами в анамнезе, при взаимодействии с плацентарными антигенами секретируют цитокины, характерные для Th1-клеток [64, 65]. Воспалительные цитокины, характерные для Th1-ответов (например, интерферон-гамма), как было показано, препятствуют имплантации эмбриона [66, 67]. В то время как парадигма Th1/Th2 была полезной как этап нашего понимания иммунологических механизмов поддержания беременности, быстрое увеличение числа описанных активностей цитокинов и лимфокинов и числа участвующих в этих процессах Т-хелперных клеток позволяют предполагать, что парадигму Th1/Th2 следует дополнить, включив в нее Th17, Th3, Treg и, возможно, другие цитокин-секретирующие иммунные клетки, присутствующие в месте контакта тканей матери и плода. Более того, распознавание антигенов в месте имплантации, которое может привести к нарушению регуляции фенотипов ответа местных Т-хелперных клеток, необходимо исследовать *in vivo*. Данные, полученные *in vitro*, были основаны на положении о том, что антигены являются по происхождению плацентарными, что является вполне разумной, но пока не подтвержденной гипотезой. Цитокиновые профили в микросреде места имплантации эмбриона трудно определить документально, а нарушение регуляции на фоне прерванной беременности всегда будет неясным из-за невозможности отчетливо оценить причинно-следственные связи. Возможность того, что нарушение регуляции Т-хелперного ответа вызывает прерывание беременности, является интригующей, но недоказанной.

Представление антигена в плаценте

Существует мало сомнений в том, что способ представления антигена в плаценте является уникальным. В течение многих лет парадокс Медавара в представлении о плоде, как об аллотрансплантате, казалось, находился в полном согласии с допущением о том, что в плаценте отсутствуют трансплантационные антигены MHC классов I и II. Это допущение, однако, является корректным лишь отчасти. Это верно, что молекулы MHC класса II не экспрессируются на поверхности плацентарных трофобластных клеток, как не экспрессируются и классические молекулы MHC класса I трансплантационных антигенов HLA-A и HLA-B. Однако классический продукт MHC класса I (HLA-C) и по крайней мере два неклассических продукта (HLA-G и HLA-E) обнаруживаются на поверхности некоторых субпопуляций клеток трофобласта [68–70].

Человеческая плацента гемохориального типа является сложной структурой, вступающей в тесный контакт с материнскими тканями преимущественно за счет клеток двух типов:

1) клеток синцитиотрофобласта, подкласса фетальных клеток трофобласта, которые окружают ворсины плаценты и непосредственно омываются материнской кровью;
2) клеток вневорсинчатого трофобласта, которые глубоко внедряются в децидуальную оболочку, непосредственно контактируя с иммунными клетками материнской децидуальной оболочки и участвуя в ремоделировании маточных спиральных артерий [71].

Оба эти подкласса клеток трофобласта являются производными неполно охарактеризованных клеток из субпопуляции напоминающих стволовые клетки клеток трофобласта (*рис. 13.9*) [72 ,73]. На поверхности плацентарных ворсин, внутри децидуальной оболочки и внутри спиральных артерий, фетальные по происхождению клетки интимно контактируют с материнскими иммунными эффекторными клетками, что потенциально чревато экспозиции фетальных антигенов к ограниченному MHC распознаванию их как чужих.

В то время как клетки синцитиотрофобласта плацентарных ворсин лишены молекул MHC класса I и класса II, эти молекулы присутствуют на поверхности вневорсинчатого трофобласта и внутрисосудистого трофобласта. Уникальный паттерн экспрессии молекул MHC класса I на клетках вневорсинчатого и внутрисосудистого трофобласта и его контакт с материнской иммунной системой породили множество гипотез и стимулировали исследования, имеющие целью объяснение того, почему все плацентарные клетки уменьшают экспрессию классических трансплантационных антигенов (HLA-A и HLA-B), а инвазивные клетки внутрисосудистого и вневорсинчатого цитотрофобласта продолжают в прежних количествах экспрессировать HLA-C, HLA-E, HLA-G и, возможно, HLA-F [74, 75]. Эти классические (HLA-C) и неклассические (HLA-E, HLA-F и HLA-G) молекулы интересны тем, что проявляют весьма ограниченную степень полиморфизма, что делает их менее эффективными, чем в высшей степени полиморфные классические MHC молекулы класса I (HLA-A и HLA-B), в плане представления антигенов [76]. Большинство ученых в настоящее время согласны с тем, что трофобластные антиген-презентирующие молекулы играют основную роль во врожденном иммунитете во время беременности, в частности за счет взаимодействия с многочисленными, но пока загадочными uNK-клетками. Этот новый подход, хотя он и не согласуется с аллотрансплантационной парадигмой Медавара, является привлекательным с эволюционной точки зрения. Например, поскольку NK-клетки распознают и уничтожают клетки, на которых отсутствуют продукты MHC класса I, постольку экспрессия продуктов класса I с ограниченным полиморфизмом (HLA-G и -E) или с ограниченным временем полужизни (HLA-C) может защитить клетки вневорсинчатого цитотрофобласта от атаки NK-подобных dNK (децидуальных естественных киллеров) [55, 77]. При всем уважении к Медавару [49], снижение экспрессии более классических трансплантационных антигенов (HLA-A и HLA-B) на всех клетках трофобласта может защитить

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

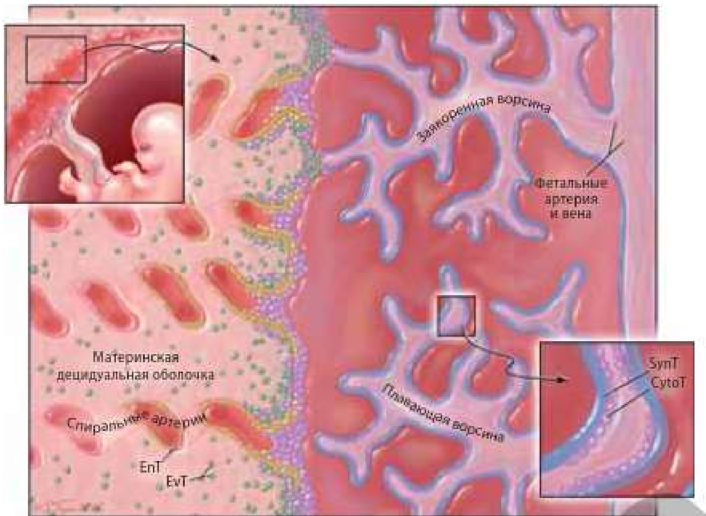


РИС. 13.9. Клетки трофобласта в месте контакта материнской и фетальной ткани. Только клетки трофобласта имплантированной бластоцисты и развивающегося плода вступают в непосредственный контакт с материнскими тканями, включая и материнские иммунные клетки. К этим фетальным клеткам относятся клетки синцитиотрофобласта, клетки вневорсинчатого трофобласта и внутрисосудистого трофобласта. Синцитиотрофобласт и внутрисосудистый трофобласт возникают из подобных стволовым клеткам клеток цитотрофобласта. Над всей поверхностью плавающих и заякоренных ворсин плаценты клетки цитотрофобласта покрыты многоядерным слоем синцитиотрофобласта, который вступает в прямой контакт с материнской кровью, омывающей межворсинчатое пространство. В точках контакта между заякоренными ворсинами и материнской децидуальной оболочкой одна популяция клеток цитотрофобласта дифференцируется в клетки вневорсинчатого трофобласта, обладающего инвазивными свойствами. У людей (в отличие от мышей) эти клетки могут проникать на всю глубину децидуальной оболочки и прободать ее, проникая вплоть до внутренней трети толщины миометрия. Клетки внутрисосудистого трофобласта ремоделируют и замещают типичные клетки в стенках материнских спиральных артерий, снижая их тонус и делая податливыми сосудами, снабжающими кровью интерстициальное пространство. Здесь вневорсинчатый трофобласт вступает в непосредственный контакт с материнской кровью. Неясно, возникает ли вневорсинчатый трофобласт из внутрисосудистого трофобласта или непосредственно из цитотрофобласта, или обоими путями. На рисунке изображена плацента с участками трофобласта, внедренными в спиральные артерии на входе в интерстициальное пространство. Эти участки исчезают на 12–13-й неделе беременности

их от аллогенной атаки со стороны Т-клеток. Действительно, *in vitro* клетки трофобласта оказываются резистентными к лизису CD8⁺ Т-клетками, а фетальные фибробласты — нет [22].

Взаимодействие экспрессируемых трофобластом HLA-C, -E, -F и/или -G с поверхностными рецепторами материнских иммунных эффекторных клеток может модулировать уровень экспрессии цитокинов и хемокинов [78, 79]. Взаимодействия между молекулами МНС трофобласта и активирующими и ингибирующими рецепторами на децидуальных NK-клетках привлекли особое внимание [55, 76, 79, 80]. Эти взаимодействия слабо индуцируют цитотоксичность [57], но они важны для усиления функций иммунных эффекторов, поддерживающих беременность [79–81] и децидуальную и сосудистую инвазию трофобласта, ремоделирование спиральных артерий и ангиогенез [82–84]. Воздействие продуктов МНС трофобласта класса I на материнскую адаптацию к имплантации аллогенного эмбриона не обязательно является прямым. Например, циркулирующие растворимые формы продуктов МНС класса I, такие как HLA-B, как было показано, способствуют развитию толерантности [85]. Подобные растворимые формы HLA-G трофобласта, когда они секретируются в материнскую кровь, стимулируют развитие иммунологической толерантности матери к тканям, образующимся при наступлении беременности [78]. Наконец, отдельные полиморфизмы в молекулах трофобласта класса I [74, 86] и рецепторах его иммунных клеток [8], а также изменения комплекта рецепторов NK-клеток к молекулам класса I [76, 87, 88] сочетаются с неблагоприятными исходами беременности, в частности с повторными выкидышами. Интересно, что полученные на мышах данные свидетельствуют о том, что представление антигенов при беременности значительно ограничено и проявляется только после наступления стадии эндоваскулярной инвазии (у людей это соответствует 9–12-й неделе беременности) [89].

В то время как большая часть литературы, посвященной роли представления антигена в поддержании беременности, основана на принципах классической иммунологии и представлениях о центральной роли МНС в изоиммунной сигнализации, многие вопросы относительно выживания фетального аллотрансплантата указывают на то, что эта система значительно более сложна. Например, представление антигена продуктами МНС класса I рецепторам Т-клеток предусматривает взаимодействие между корецепторами всех участвующих во взаимодействии клеток. К этим корецепторам относят представителей В7-семейства клеток трофобласта и клеток стромы децидуальной оболочки, а также CD28, CD14 и рецепторы-1 программированной смерти (PD1) на децидуальных Т-клетках [90–92]. Нарушения в экспрессии и/или взаимодействиях между корецепторами могут модулировать иммунные ответы в месте контакта материнского и фетального компартментов, а следовательно, влиять на имплантацию и плацентацию. Другие исследователи предполагают, что одно только связывание МНС-продуктов с рецепторами Т-клеток не стимулирует иммунную активацию в отсутствие того, что они называют «сигналами опасности», в местной микросреде [93]. Гипотеза опасности

как стимула иммунной активации может разумно объяснить, почему аллогенные реакции на антигены партнера не наблюдаются в отношении миллионов неоплодотворяющих сперматозоидов и содержащихся в сперме иммунных клеток, которые после полового акта остаются в женском половом тракте и полости брюшины. Неоплотворяющие сперматозоиды погибают в результате апоптоза, а апоптоз, в отличие от гибели в результате некроза, не порождает сигнал опасности.

Иммуномодуляция и поддержание беременности

В настоящее время исследователи по большей части считают, что во время нормально протекающей беременности имплантируемый плод обычно распознается материнской иммунной системой, и были показаны иммунные ответы, включая воспалительные и ангиогенные ответы, на присутствие фетальных антигенов [83, 94]. Эти ответы, однако, имеют место в среде, состав которой находится под сильнейшим воздействием системных и местных гормональных и метаболических изменений. Многие из таких изменений оказывают иммуномодулирующие воздействия, и любое из них может быть важным для поддержания беременности. Долгое время беременность считали состоянием относительной иммунодепрессии, призванной защитить аллогенный плод, в настоящее время считается, что это слишком упрощенный взгляд на иммунологию беременности. Беременность — это не состояние тотальной системной иммунодепрессии, а, скорее, состояние значительной иммуномодуляции.

Тем не менее некоторые данные поддерживают концепцию о том, что при нормальном течении беременности имеет место ослабление системных иммунных ответов у матери, и, вероятно, такое ослабление играет важную роль в сохранении беременности. Например, неспособность к подавлению материнского иммунного ответа на повторный контакт с такими антигенами, как столбнячный анатоксин или антиген вируса гриппа, может привести к неблагоприятному исходу беременности среди пациенток с повторными выкидышами [95]. Аутоиммунные заболевания, реализуемые Th1-клетками, например ревматоидный артрит (РА) и рассеянный склероз (РС), во время беременности текут легче. Наоборот, течение заболеваний, опосредуемых Т-хелперными клетками второго типа, например системной красной волчанки (СКВ), часто становится тяжелее во время беременности [96]. Более того, некоторые вирусные заболевания и несколько паразитарных инвазий [97] текут тяжелее, если наступают во время беременности. Тем не менее беременные женщины не становятся более восприимчивыми к громадному большинству инфекционных заболеваний и более устойчивыми в отношении большинства аутоиммунных заболеваний.

Независимо от наличия или отсутствия беременности, женщины вообще более восприимчивы к аутоиммунным заболеваниям, чем мужчины. Эта поразительная гендерная разница в иммунной чувствительности [98] является отражением влияния репродуктивных гормонов на периферические медиаторы клеточного иммунитета. Репродуктивные стероидные гормоны (например, эстрогены, прогестерон и тестостерон) и белковые гормоны (например, ХГЧ и пролактин) являются мощными иммуномодуляторами [99–102]. Влияние репродуктивных гормонов в микросреде материнско-фетального контакта может быть еще более выраженным, так как там их концентрация намного выше, чем в крови матери [103].

Уровень концентрации эстрогенов и прогестерона повышается в материнской крови уже на ранних сроках беременности и удерживается высоким на протяжении всей беременности (*рис. 13.10*) [72]. Многие из описанных иммуномодулирующих эффектов этих гормонов можно считать направленными на сохранение беременности. Иммунодепрессивные свойства прогестерона включают подавление индуцированной митогенами пролиферации Т-лимфоцитов $CD8^+$ и секреции этими клетками цитокинов, а также стимуляцию ответов, опосредованных Т-хелперными клетками 2-го типа при повышении экспрессии LIF [50, 98, 104]. Оба эти ответа вполне предсказуемо способствуют сохранению беременности. Интересно, что воздействие прогестерона на функции иммунных клеток не обязательно опосредуется цитоплазматическими или ядерными рецепторами [105]; это воздействие может опосредоваться непосредственными изменениями клеточных мембран [106] или мембранными рецепторами к прогестерону. Обусловленные эстрогенами изменения иммунного ответа, которые вполне предсказуемо будут способствовать сохранению беременности, включают ослабление реакций гиперчувствительности замедленного типа, стимуляцию опосредуемых клетками Th2 и торможение отторжения аллотрансплантата [104, 107, 108]. Пролактин оказывает стимулирующее воздействие на клеточный и гуморальный иммунный ответ [101]. Величина этих эффектов зависит от посттрансляционных изменений молекулы пролактина; эффекты, возможно, реализуются через γδ Т-клетки [109]. Недавно было показано участие ХГЧ в иммуномодуляции, связанной с беременностью; возможно, ХГЧ опосредует иммунный ответ за счет стимуляции миграции регуляторных Т-клеток к месту имплантации в самом начале беременности [102, 109, 110].

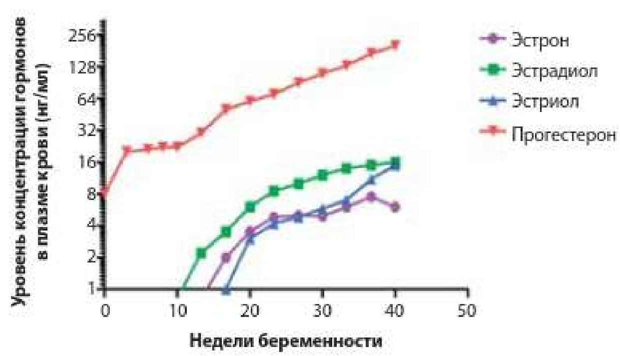


РИС. 13.10. Изменения концентрации гормонов в плазме крови в течение беременности. Изменения уровня эстрона, эстрадиола, эстриола и прогестерона от начала беременности до 40-й недели

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Метаболические изменения, связанные с беременностью, также могут играть роль в защитной иммуномодуляции. Индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO) участвует в катаболизме аминокислоты триптофана. Так как Т-клеткам для активации и пролиферации необходим триптофан, то местные изменения доставки триптофана и/или активности IDO вполне предсказуемо изменяют иммунную активность, опосредованную Т-клетками. Было показано, что IDO усиливает супрессорную функцию Т-регуляторных клеток [111]. Нарушения концентрации триптофана и активности IDO связывают с некоторыми осложнениями беременности, включая выкидыши и преэклампсию [72, 112].

Аллоиммунные влияния и повторные выкидыши

Так как плод по своему антигенному составу отличается от матери, то вполне предсказуемо, что иммунная система матери распознает плод как чужеродное тело и осуществляет иммунный ответ. Обилие иммунокомпетентных клеток в децидуальной оболочке и продукция многочисленных иммунных цитокинов в месте контакта материнского и фетального компартментов делают вполне возможной иммунологическое отторжение плода, так как если не сработают механизмы, модифицирующие материнский иммунитет, то получужеродный плод будет отторгнут. В общей популяции такое, конечно, происходит крайне редко. Тем не менее возможность того, что в основе повторных выкидышей лежат иммунологические причины, вызывает большой интерес. Было постулировано существование аллоиммунных факторов, возможно, вызывающих наклонность к повторным выкидышам, и выполнено бесчисленное множество работ для выяснения роли аллоиммунных факторов в повторных выкидышах. Для диагностики аллоиммунных повторных выкидышей были предложены очень сложные и исчерпывающие методики, включая выявление направленных против отцовских тканей цитотоксических антител, исследование реактивности смешанной культуры лимфоцитов, оценка эмбриотоксичности сыворотки, фенотипирование иммунных клеток, фенотипирование периферических цитокинов и анализ состава HLA. Несмотря на то что диагностическая ценность всех этих методов доказана не была, многие из них в настоящее время применяются в клинической практике. Мы вкратце их перечислим, потому что они имеют исторический и научный интерес, хотя это описание никоим образом не повышает их практическую ценность как диагностических средств.

Исследование эмбриотоксичности было предложено как средство выявления аномальных периферических ответов клеточного иммунитета на антигены трофобластного происхождения [113]. При проведении анализа методом выявления эмбриотоксического фактора *in vitro* оценивают развитие воспалительной реакции на присутствие плацентарных антигенов, которая опосредуется материнскими периферическими иммунными клетками, что может предсказать такой же ответ *in vivo* во время последующей беременности. Возможно, теоретическое обоснование использования эмбриотоксического фактора имеет определенный смысл, но коммерчески доступный тест не дает достоверных прогнозов об исходе беременности.

При обследовании женщин, страдающих повторными выкидышами, широко использовали иммунное фенотипирование методом флоуцитометрического анализа клеток периферической крови, в частности $CD56^+$ NK-клеток. В одном обзоре насчитали 780 работ на эту тему, из которых только 12 были проведены достоверно и были включены в анализ [114]. Авторы обзора не нашли убедительных доказательств того, что этот тест на периферические NK-клетки мог предсказывать исходы будущих беременностей у женщин с повторными выкидышами в анамнезе. Недавно методом флоуцитометрического анализа удалось показать у небеременных женщин, страдающих повторными выкидышами, что фенотипы периферических NK-клеток отличаются от фенотипов NK-клеток эндометрия [86]. Это позволяет утверждать, что периферическое фенотипирование едва ли полезно для улучшения наших представлений о взаимодействии матери и плода. Суммарно можно сказать, что современная клиническая литература не поддерживает анализ NK-клеток, так же как и не рекомендует иммуномодулирующее лечение, основанное на этом методе [115, 116].

Тестирование на присутствие антител к отцовским антигенам и присутствие антилейкоцитарных антител также не играют никакой роли в диагностике причин частых выкидышей у супружеских пар. Эти антитела обычно не обнаруживаются до 28-й недели беременности и часто не выявляются у небеременных женщин. По этой причине данные методы непригодны для скрининга, так как на основании результатов невозможно выбрать тактику вмешательства. Тесты, направленные на обнаружение «блокирующих антител» с использованием смешанных культур лимфоцитов, тоже не способны предсказать исход беременности, но зато могут дать представление о числе и длительности предыдущих беременностей.

Исследования, в которых оценивают активность периферических цитокинов, теряют часть своей привлекательности из-за сомнений относительно того, не являются ли нарушения регуляции секреции цитокинов скорее причиной, нежели следствием прерывания беременности. Более того, так как измерение уровня периферических цитокинов не отражает изменений, происходящих в месте контакта материнского и фетального компартмента [105], этиологическая значимость отдельных цитокинов или их сочетаний для нарушений беременности остается неясной. Данные анализы должны оставаться сугубо экспериментальными, предлагать их женщинам можно только по протоколам научных исследований, а оплачивать их не должны ни сами пациенты, ни страховые компании.

Использование типирования HLA в диагностике причин повторных выкидышей также было тщательно изучено. Лучшее исследование по проверке гипотезы о том, что сходство гаплотипов материнского и отцовского MHC может стать провоцирующим фактором повторных выкидышей, было проведено в одной изолированной религиозной секте гуттеритов в Южной

World peace!

Дакоте. Именно в этой изолированной, ограниченной и инбредной популяции были получены данные о том, что сходство гаплотипов HLA не увеличивает встречаемость в популяции повторных выкидышей и других осложненных исходов беременности [117]. Однако в другом, совсем недавно проведенном исследовании было показано, что сходство гаплотипов материнского и отцовского HLA все же может сочетаться с увеличением частоты неблагоприятных исходов беременности [118]. Однако, как утверждают сами авторы этой работы, точное совпадение гаплотипов HLA практически никогда не встречается в аутбредных популяциях; следовательно, HLA-типирование не следует рекомендовать для диагностики возможной потери беременности.

Подводя итог, можно сказать, что в настоящее время для оценки вероятности повторного выкидыша невозможно рекомендовать ни одного лабораторного теста и ни одного способа лечения, основанного на таком тестировании; единственными исключениями могут быть экспериментальные исследования, проводимые в полном соответствии с протоколами соответствующих надзорных органов. Многоцентровые рандомизированные, плацебо-контролируемые клинические испытания, в которых в роли плацебо выступали инфузии физиологического раствора вместо иммуноглобулинов, показали, что лечение введением аллоиммунных факторов не влияет на прогноз беременности у женщин со склонностью к повторным идиопатическим выкидышам.

Аутоиммунитет и репродукция

- Выработка аутоантител может сочетаться с неблагоприятными акушерскими исходами за счет непосредственного воздействия (например, с аутоиммунной гемолитической анемией), непрямого воздействия (например, с тиреоидитом) или сенсибилизации к воспалительному агенту (например, к вирусу).
- Наиболее хорошо изученными аутоиммунными факторами, сочетающимися с осложнениями беременности и проявляющими свое действие нарушением внутрисосудистой инвазии трофобласта и активацией комплемента на его поверхности, являются антифосфолипидные антитела (АФА).
- Аутоиммунная яичниковая недостаточность является нечастой причиной преждевременного истощения функции яичников, но именно она была лучше всего изучена в сочетании с аутоиммунными полигландулярными синдромами (АПС) 1-го и 2-го типов.

Для выявления аутоантител, потенциально связанных с нарушениями беременности, были проведены многочисленные исследования. Чаще всего у женщин с повторными выкидышами или бесплодием изучали в этой связи антифосфолипидные и антитиреоидные антитела (АТА). Наличие антител к тканям яичника сочетается с аутоиммунными полигландулярными синдромами, включая снижение функции яичников и полную яичниковую недостаточность. Другими иммунологическими факторами, вызывающими интерес специалистов по репродуктивной эндокринологии, являются антитела к глиадину (АГА), антиядерные антитела (АЯА), антитела к сперматозоидам (АСА), а также иммунные реакции, связанные с эндометриозом.

Если аутоантитела обнаруживаются в сочетании с невынашиванием беременности, то этому может быть несколько объяснений:

- аутоантитела возникают в ответ на прямую стимуляцию, и эти антитела нарушают нормальное течение беременности (например, при аутоиммунной гемолитической анемии);
- не связанный с беременностью патологический процесс приводит к поражению тканей, что в свою очередь косвенно приводит к формированию антител, которые влияют на течение беременности (например, тиреоидит); *или*
- в организме присутствует фактор, который одновременно неблагоприятно влияет на беременность и вызывает образование аутоантител (например, вирус).

Аутоантитела могут быть органоспецифичными, как, например, при тиреоидите Хашимото. При этом заболевании имеет место специфическое поражение щитовидной железы, сопровождающееся ее инфильтрацией мононуклеарными клетками и гибелью фолликулярных клеток; этот процесс сопровождается образованием антител с абсолютной специфичностью в отношении к тиреоглобулину или пероксидазе щитовидной железы. С другой стороны, аутоантитела могут и не обладать органной специфичностью. Например, при СКВ антитела образуются, но поражения и вызывающие их аутоантитела не ограничены какими-либо специфическими органами. Несмотря на то что антитела могут обнаруживаться в течение многих лет после того, как они были впервые выявлены, их присутствие не всегда указывает на какой-либо патологический процесс. Могут наблюдаться значительные перекрывания специфичности антител; такое чаще наблюдают в случае антител без определенной органной специфичности.

Семейная распространенность аутоиммунных заболеваний имеет генетическую основу, что было подтверждено исследованиями идентичных и неидентичных близнецов. Семейные аутоиммунные поражения чаще бывают органоспецифичными. Была установлена тесная связь между особенностями МНС и аутоиммунными поражениями [120]. Наличие определенных гаплотипов HLA (продуктов МНС II класса) предрасполагает к развитию у носителей тиреоидита Хашимото (DR4 и DR3), целиакии (DQ2 и DQ8) и сахарного диабета 1-го типа (DR3, DR4 и DQβ1).

Антифосфолипидные антитела

Антифосфолипидные антитела являются приобретенными (классов IgG, IgM и/или IgA) антителами, направленными против отрицательно заряженных фосфолипидов, группы внеклеточных и внутриклеточных мембранных антигенов, характерных для всех млекопитающих. Синдром антифосфолипидных антител АФА диагностируют на основании определенных клинических признаков, сочетающихся с обнаружением антител. Первоначально было описано сочетание появления

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

АФА с медленно прогрессирующим тромбозом и инфарктом плаценты, но впоследствии стало ясно, что чаще всего синдром АФА проявляется неблагоприятными исходами беременности. Действительно, синдром АФА является наиболее частой выявленной причиной повторных выкидышей. Таким образом, акушерский синдром АФА отличается от синдрома АФА в других органах, где самым частым проявлением его является тромбоз. В общей популяции синдром АФА встречается с частотой от 2 до 5% и обычно сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями (например, с СКВ), но может встречаться и изолированно, в форме первичного синдрома АФА. Антифосфолипидный синдром был впервые описан в 1983 г. у больных СКВ, у которых были обнаружены антикардиолипиновые антитела и склонность к тромбозам. С тех пор диагностические критерии были пересмотрены [121]. Для установления диагноза АФА необходимо присутствие хотя бы одного клинического симптома из списка критериев и хотя бы одного соответствующего лабораторного показателя (*вставка 13.1*).

Вставка 13.1. Диагностические критерии синдрома антифосфолипидных антител

Клинические критерии

1. Сосудистый тромбоз: один или несколько эпизодов тромбоза артерии, вены или мелкого сосуда в любой ткани или органе.
2. Заболеваемость во время беременности:
- одна или более необъяснимая смерть морфологически нормального плода на сроках беременности от 10 недель и старше;
- одни или больше преждевременных родов морфологически нормального новорожденного до 34-й недели беременности в результате эклампсии или тяжелой преэклампсии, или на фоне отчетливых признаков плацентарной недостаточности;
- три или более необъяснимых спонтанных выкидышей на сроках до 10 недель беременности.

Лабораторные критерии

Должны обнаруживаться в двух или более исследованиях, разделенных промежутком не менее 12 недель

1. Наличие волчаночного антикоагулянта.
2. Обнаружение антикардиолипиновых антител; средний или высокий титр (> 40 мкг IgG или IgM фосфолипидов или выше 99 перцентиля) иммуноглобулинов классов IgM или IgM.
3. Обнаружение анти-β2-гликопротеина; средний или высокий титр (> 40 мкг IgG или IgM фосфолипидов или выше 99 перцентиля) иммуноглобулинов классов G или M.

Повторные потери беременности и антифосфолипидные антитела

Повторные потери беременности (повторные выкидыши, повторные невынашивания) наблюдаются у 5% женщин репродуктивного (детородного) возраста. Обследование обычно начинают после трех последовательных выкидышей на сроках до 10 недель, но можно начать его и раньше, если в анамнезе был недавний выкидыш эуплоидного эмбриона или если имеет место бесплодие, или у возрастной женщины [122]. Конкретную причину повторных выкидышей устанавливают приблизительно в 50% случаев после проведения генетических, анатомических, иммунологических и эндокринологических тестов (*табл. 13.4*) [123].

АФА обнаруживаются у значительного числа женщин с повторными выкидышами после тщательного исследования. АФА взаимодействуют с тканями в области материнско-фетального контакта; эти взаимодействия характеризуются множеством аспектов и часто сочетаются с повторными выкидышами [35]. Вовлечение АФА в процесс беременности является скорее аутоиммунным, нежели тромбофильным фактором; гистологическое исследование плацент, полученных после спонтанных абортов, позволило выявить дефекты внутрисосудистой инвазии трофобласта, а не межворсинчатые сгустки крови [124]. Исследования показали также уменьшение продукции ХГЧ в плаценте, подавление *in vitro* миграции и инвазии клеток трофобласта, подавление активности молекул адгезии клеток трофобласта и активацию комплемента на поверхности трофобласта, приводящую к воспалительному ответу [125]. У женщин, направленных на консультацию к эндокринологу с предположительным диагнозом синдрома АФА и повторными выкидышами в анамнезе, частота тромбоэмболических эпизодов в анамнезе, как правило, оказывается низкой. Однако риск таких осложнений у них достаточно высок. Женщинам с высокими титрами АФА не показан прием эстроген-содержащих контрацептивных средств.

Табл. 13.4. Стандарты диагностики и лечения повторных выкидышей

Этиология	Диагностические методы	Аномальные результаты, %	Терапия
Структурно-генетическая	Цитогенетическое исследование обоих партнеров	3–5	Генетическое консультирование; использование донорских гамет; преимплантационный генетический анализ
Анатомическая	Гистеросальпингография, гистероскопия или ультразвуковая гистерография	15–20	Гистероскопическая резекция перегородки; миомэктомия; рассечение спаек
Эндокринологическая	Исследование уровня прогестерона в середине цикла Тиреотропный гормон Пролактин Гемоглобин A1c	8–12	Прогестерон Левотироксин Бромокриптин, каберголин Метформин
Иммунологическая	Волчаночный антикоагулянт Антифосфолипидные антитела Антитела к β2-гликопротеину-1	15–20	Гепарин + аспирин
Нездоровый образ жизни	Курение Злоупотребление алкоголем Экспозиция к токсинам Ожирение	15–20	Отказаться от курения Уменьшить потребление Устранить контакт Снизить массу тела

World peace!

АФА обнаруживаются у 15% женщин, у которых в анамнезе есть указания на повторные выкидыши в первом триместре беременности. Проведенные ранние клинические испытания показали, что наилучшим методом лечения синдрома АФА является введение нефракционированного гепарина и прием низких доз аспирина [126], а обзор литературы и метаанализ других исследований подтвердил эти данные. В многочисленных независимых исследованиях было установлено, что введение нефракционированного гепарина и прием низких доз аспирина повышают частоту рождения живых детей женщинами, страдающими повторными выкидышами, обусловленными АФА [127]. Однако другие исследования показали, что отсутствует доказанная эффективность введения антикоагулянтов женщинам с повторными выкидышами неясного происхождения [128, 129].

Среди ученых пока нет единого мнения относительно необходимости исследования других фосфолипидов, но в последнее время накапливается все больше данных о том, что антитела к фосфатидилсерину также сочетаются с выкидышами. В 2012 г. Колледж американских патологов добавил определение уровня антител к фосфатидилсерину в перечень обязательных диагностических исследований при повторных выкидышах. Вероятность благополучного исхода беременности снижена у женщин, соответствующих клиническим и лабораторным критериям синдрома АФА. В этих случаях лечение является методом первого выбора, в особенности если течение заболевания осложняется тромбоэмболическими эпизодами. Современные руководства рекомендуют подкожное введение гепарина и прием аспирина внутрь. Это лечение надо начинать после получения положительного результата теста на беременность, продолжать в течение всей беременности и в течение послеродового периода.

Бесплодие и антифосфолипидные антитела

АФА с нарастающей частотой обнаруживаются у женщин с необъяснимым бесплодием и женщин с неудачными имплантациями после ЭКО [130]. Вполне оправданно, таким образом, предположение о том, что АФА, содержащиеся в сыворотке крови, оказывают значимое воздействие на овуляцию, оплодотворение и/или на раннее развитие эмбриона. Так как было показано, что АФА проявляют активность в месте контакта материнского и фетального компартментов и препятствуют нормальной внутрисосудистой инвазии трофобласта, то с научной точки зрения представляется вероятным, что АФА могут индуцировать бесплодие за счет отрицательного влияния на имплантацию.

Одним из методов оценки влияния АФА на фертильность и имплантацию является определение степени влияния АФА на успех процедуры ЭКО у женщин, не получавших антикоагулянтную терапию по поводу АФА. Еще более специфическим является сравнение успешности ЭКО у женщин с положительным результатом теста на АФА с успешностью ЭКО у женщин с отрицательными результатами теста на АФА. Анализ, проведенный Американским обществом репродуктивной медицины, позволяет утверждать, что несмотря на то, что частота встречаемости АФА повышена у женщин с бесплодием, которым выполняют ЭКО, имеющиеся данные не позволяют думать, что наличие АФА оказывает неблагоприятное воздействие на успешность ЭКО [131]. Таким образом, в настоящее время, учитывая, что не показано отрицательное влияние присутствия АФА на бесплодие, включая безуспешные попытки ЭКО, этим пациенткам не следует рутинно назначать скрининг на АФА.

Антитиреоидные антитела

Антитиреоидные антитела, направленные против тиреоглобулина и пероксидазы щитовидной железы, часто обнаруживаются у больных с тиреотоксикозом, послеродовым тиреоидитом и тиреоидитом Хашимото. Тем не менее АТА обнаруживаются и у клинически здоровых индивидов, и чаще у женщин репродуктивного (детородного) возраста. Присутствие АТА обнаружено у 15–20% здоровых беременных женщин в сравнении с 20–25% случаев у женщин с повторными спонтанными абортами [132], и в среднем у 46% беременных женщин с диагностированным гипотиреозом [133].

Спонтанный аборт и антитиреоидные антитела

Было опубликовано множество работ, касающихся роли аутоиммунных поражений щитовидной железы в повторных выкидышах, но интерпретация данных затруднительна вследствие разнообразия дизайна исследований. В старых работах было показано значительное повышение относительного риска аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у женщин в состоянии эутиреоза с повторными выкидышами в анамнезе, но в большинстве этих исследований критерием верхней границы нормы для ТТГ считали 4,5–5,0 мМЕ/мл. В настоящее время Американское эндокринологическое общество считает признаком гипотиреоза величины концентрации ТТГ, превышающие 2,5 мМЕ/мл, а нормальным считает уровень ТТГ, равный 1,0–2,5 мМЕ/мл в течение первого триместра беременности. Вероятно, во многих исследованиях в группу риска включали женщин с АТА с уровнем ТТГ свыше 2,5 мМЕ/мл, но меньше 5,0 мМЕ/мл, а значит, повышение частоты повторных выкидышей можно объяснить клинически явным гипотиреозом, а не присутствием АТА.

Возможно, что в этой популяции гипотиреоз (ТТГ > > 2,5 мМЕ/мл), обусловленный присутствием АТА, является причиной повышения частоты повторных выкидышей. Согласно некоторым сообщениям, присутствие АТА связано с повышением частоты повторных выкидышей, что может указывать на наличие дисфункции щитовидной железы. Однако если состояние женщины эутиреоидное, то присутствие антител не повышает риск повторных выкидышей [135, 136]. Эутиреоидные женщины с повышенным содержанием АТА в крови имеют повышенный риск заболевания гипотиреозом во время и после беременности. Этим женщинам необходимо проверять ТТГ в крови в каждом триместре, а затем и в послеродовом периоде, чтобы не пропустить тиреоидит.

Результаты исследований эффективности лечения субклинических форм гипотиреоза вариабельны,

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

и современные правила скрининга пациенток с повторными выкидышами на предмет выявления дисфункции щитовидной железы и ее аутоиммунных поражений часто противоречат друг другу. В целом в настоящее время всем женщинам с повторными выкидышами в анамнезе рекомендуют выполнять УЗИ щитовидной железы. Если же уровень ТТГ находится в пределах 1,0–2,5 мМЕ/мл, то дальнейшее обследование не показано. Если же уровень ТТГ превышает 2,5 мМЕ/мл, то некоторые клиницисты назначают анализ на АТА и при повышении их концентрации назначают L-тироксин для достижения значений ТТГ в пределах 1,0–2,5 мМЕ/мл. Во время беременности потребность в заместительной терапии увеличивается приблизительно на 25%, поэтому врачи либо увеличивают дозу тироксина, либо чаще назначают анализ на ТТГ во время беременности. В связи с повышенным риском развития послеродового тиреоидита пациенток с дисфункцией щитовидной железы надо внимательно наблюдать после родов и при необходимости менять дозировку заместительной гормональной терапии.

Бесплодие и антитиреоидные антитела

Ановуляция и бесплодие

Частота клинически явного гипотиреоза среди женщин, страдающих ановуляцией, достигает 4–7% [1]. Механизм ановуляции у этих пациенток связан с нарушениями импульсной секреции ГнРГ в ответ на повышение концентрации ТТГ и его влияние на продукцию пролактина. Таким образом, всем пациенткам с бесплодием и нерегулярными менструациями следует назначать анализ крови на ТТГ. Влияние субклинического гипотиреоза на фертильность неизвестно. Однако после зачатия женщин с субклиническим гипотиреозом надо внимательно наблюдать во время беременности, так как на ее фоне у них повысится потребность в тиреоидных гормонах, а их «новый нормальный уровень ТТГ» снизится в результате стимулирующего действия ХГЧ на продукцию тиреоидных гормонов.

В отличие от понятного действия гипотиреоза на развитие ановуляции и связанного с ней бесплодия, механизм влияния АТА на фертильность во многом неясен. Прежние исследования бесплодных женщин, которым выполняли ЭКО, показали, что повышение концентрации АТА в крови не оказывает никакого влияния на исход ЭКО [132]. Несмотря на данные, не подтверждающие связь между АТА и неблагоприятными исходами ЭКО, некоторым исследователям удалось выявить положительное влияние иммуномодулирующей терапии у эутиреоидных женщин с повышенным уровнем АТА в крови на результаты лечения бесплодия [137]. Соотношение между уровнем АТА и фертильностью остается малоисследованной областью, и в настоящее время нет никаких показаний для рутинного анализа крови бесплодных женщин на АТА.

Аутоиммунная яичниковая недостаточность

В настоящее время возрастает интерес к исследованию возможной роли аутоиммунитета в развитии яичниковой недостаточности, которую раньше называли ранней менопаузой или ранним климаксом [138]. Диагностика аутоиммунной яичниковой недостаточности затруднительна из-за отсутствия специфических и чувствительных маркеров заболевания. К антителам, направленным против яичников, относят антигены гетерогенной группы, включая антигены блестящей зоны, внутренней капсулы, гранулезных клеток, ооплазмы и белков теплового шока 90-β [139]. Наиболее отчетливой является связь антител к яичникам с аутоиммунным полигландулярным синдромом.

Если дисфункция одной или более эндокринных желез обусловлена воздействием циркулирующих в крови специфических антител к этим железам, то говорят об аутоиммунном полигландулярном синдроме (АПС) [140]. В соответствии с характеристиками заболевания, возрастом наступления, преимущественным поражением определенных желез и типами наследования различают два типа АПС (*табл. 13.5*). К основным проявлениям относят надпочечниковую недостаточность, гипер- или гипофункцию щитовидной железы, инсулинозависимый сахарный диабет и раннюю недостаточность яичников. В основе аномалий, связанных с полигландулярным аутоиммунитетом, лежит дефект функции Т-регуляторных клеток, а при АПС I типа нарушение обусловлено мутациями регуляторного гена аутоиммунитета, расположенного в 21-й хромосоме [141]. К настоящему времени накапливаются данные о том, что аберрантная экспрессия HLA-аллелей B8 и DR3, расположенных в 6-й хромосоме, играет важную роль в патогенезе АПС II типа. Благодаря ключевой роли HLA-DR-антигенов в процессе представления антигенов и в активации Т- и В-клеток, возможно, что аллели HLA DR3 и DR4 определяют таргетирование специфических тканей аутореактивными Т-клетками,

Табл. 13.5. Характеристики аутоиммунных полигландулярных синдромов

Характеристика	АПС 1-го типа (синдром Йохансона–Близзарда)	АПС 2-го типа (синдром Шмидта)
Возраст начала	Детство (< 15 лет)	Зрелость (20–60 лет)
Частота	< 1:100 000	1:10 000
Наследование	Моногенное (*AIRE* ген)	Полигенное
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный; связан со специфическими HLA гаплотипами
Аутоиммунные заболевания		
Гипопаратиреоз, %	85	Не встречается
Надпочечниковая недостаточность, %	65	100
Гонадная недостаточность, %	45	60
Сахарный диабет 1-го типа, %	10	55
Поражения щитовидной железы, %	10	70
Хронический слизисто-кожный кандидоз, %	75	Не встречается

World Peace!

что приводит к аутоиммунизации специфических органов и к утрате толерантности [142].

Повреждение тканей и дисфункция возникают из-за иммунной активации, которая может происходить разными путями. Повреждение тканей может происходить вследствие фиксации комплемента и его активации, вследствие образования иммунных комплексов при фиксации комплемента или вследствие облегчения связывания NK-клеток. Аутоиммунные полигландулярные синдромы включают спектр эндокринных нарушений, и их можно разделить на редкий ювенильный тип (АПС-1) и относительно распространенный взрослый тип (АПС-2) с надпочечниковой недостаточностью или без таковой (АПС-3).

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (синдром Йохансона–Близзарда)

Диагноз этого синдрома ставят по присутствию двух из следующих трех поражений: гипопаратиреоз, надпочечниковая недостаточность или хронический слизисто-кожный кандидоз. У более чем 70% больных встречается сочетание гипопаратиреоза и хронического слизисто-кожного кандидоза, которое отсутствует при других формах полигландулярных аутоиммунных поражений. Это заболевание развивается в детстве до 15-летнего возраста. Средний возраст начала заболевания, проявляющегося кандидозом и/или гипопаратиреозом, — 5 лет, и обычно это поражение предшествует наступлению надпочечниковой недостаточности, которая развивается в среднем в возрасте 13 лет. Первичную гонадную недостаточность наблюдают приблизительно у половины этих пациентов.

Генетические мутации, отвечающие за развитие АПС-1, были локализованы в 21-й хромосоме, в гене *AIRE*. Мутации в этом гене приводят к потере центральной толерантности, процесса, в результате которого элиминируются развивающиеся и дифференцирующиеся в тимусе Т-клетки, обладающие реактивностью к антигенам собственного организма. АПС-1 наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Женщины поражаются приблизительно так же часто, как и мужчины.

У пациентов с АПС-1 часто выявляют циркулирующие органоспецифические антитела. У больных с аддисоновой болезнью обнаруживают циркулирующие антитела, направленные специфично против коры надпочечников. Антитела к стероидогенным клеткам проявляют перекрестную реактивность в отношении других стероидогенных тканей, таких, например, как плацентарный синцитиотрофобласт, клетки Лейдига в яичках и внутренняя капсула и гранулезный слой яичникового фолликула [143].

Ранняя диагностика и лечение гипопаратиреоза и надпочечниковой недостаточности делают прогноз благоприятным. Частые осмотры и частое проведение лабораторной диагностики у больных с риском развития надпочечниковой недостаточности позволяют вовремя начать заместительную терапию — до развития аддисонического криза. Рутинное биохимическое исследование крови необходимо проводить по меньшей мере ежегодно, но если имеют место клинические признаки приближения наступления надпочечниковой недостаточности, то частоту обследований необходимо увеличить. К ранним признакам относят жалобы на слабость и быструю утомляемость при одновременном наличии или отсутствии тяги к соли, а у детей также замедление роста длины тела. В прошлом биохимический мониторинг состояния надпочечников осуществляли с помощью теста со стимуляцией АКТГ. Недавно был разработан тест определения концентрации антител к надпочечникам; данный тест обладает сравнимой положительной предсказательной ценностью и более высокой отрицательной предсказательной ценностью, чем АКТГ-тест; таким образом, в клинике тест определения антител к надпочечникам обладает большей эффективностью [143].

Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа (синдром Шмидта)

АПС 2-го типа определяют как сочетание первичной надпочечниковой недостаточности с аутоиммунным поражением щитовидной железы и/или сахарным диабетом 1-го типа. АПС-2 манифестирует в более зрелом возрасте — от 20 до 60 лет с пиком заболеваемости в 30–40 лет. Болезнь часто обнаруживается в семьях, поэтому надо считать больными и тех родственников пробанда с полным симптомокомплексом, у которых присутствуют один или два компонента заболевания, за исключением, возможно, надпочечниковой недостаточности. Менее чем в половине случаев начальным симптомом является надпочечниковая недостаточность, к которой затем (иногда через 20 или более лет) присоединяются другие компоненты синдрома. Приблизительно в 30% случаев болезнь Аддисона следует за появлением других эндокринных расстройств (см. табл. 13.5). Первичный гипогонадизм наблюдают приблизительно у 10% больных с АПС-2, и этот гипогонадизм может быть единственным вненадпочечниковым проявлением болезни.

Тип наследования АПС-2 сложен. Восприимчивость к аутоиммунному заболеванию наследуется по аутосомно-доминантному типу и проявляется специфическими гаплотипами HLA. У монозиготных близнецов наблюдают конкордантность меньше 100%, что говорит о возможном участии внешних факторов в патогенезе заболевания и утрате толерантности к собственным тканям. Аллели HLA B8 и HLA DR3 обнаруживаются вместе чаще, чем можно предсказать по их частоте в общей популяции (неравновесное сцепление). Аллель DR3 наиболее часто ассоциируется с аутоиммунными эндокринными нарушениями. Таким образом, АПС-2 считают полигенным аутосомно-доминантным наследственным заболеванием с неполной пенетрантностью.

Иммунная этиология яичниковой недостаточности

Ранняя яичниковая недостаточность определяется как аменорея, наступившая в период между пубертатом и 40 годами при повышении концентрации гонадотропинов в крови. Клинические проявления обусловлены снижением секреции эстрогенов и включают вторичную аменорею, вазомоторные нарушения, психологические симптомы, атрофию влагалища

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

и мочеиспускательного канала, остеопороз и бесплодие. Есть подгруппа женщин с регулярными менструациями и повышенным уровнем ФСГ, у которых имеет место начальная яичниковая недостаточность, в то время как у других пациенток переходная стадия яичниковой недостаточности может проявляться олигоменореей и также повышением уровня ФСГ. В конечном счете гетерогенная совокупность поражений, приводящих к яичниковой недостаточности, развивается под действием двух основных механизмов — дисфункции фолликулов и истощения фолликулов [144]. У молодых женщин с повышенным уровнем секреции ФСГ точной мерой истощения пула фолликулов можно считать определение уровня антимюллерова гормона и подсчет числа антральных фолликулов [145].

Убедительные данные указывают на то, что яичниковая недостаточность может стать результатом аутоиммунных процессов, направленных против стероидогенных клеток яичниковых фолликулов [146]. Гистопатологические исследования яичников страдающих ранней яичниковой недостаточностью пациенток с высоким уровнем антител всегда указывают на наличие лимфоцитарного оофорита. По большей части инфильтрация яичников происходит за счет $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов и плазматических клеток [147]. Это напоминает другие деструктивные аутоиммунные эндокринопатии, такие как болезнь Аддисона. Микросомальные ферменты, катализирующие ключевые этапы синтеза стероидных гормонов, являются тканевыми антигенами-мишенями, выявляемыми методом иммунофлуоресценции. К этим ферментам-мишеням относят цитохром P450 21-гидроксилазу, специфический надпочечниковый антиген, цитохром P450 17-гидроксилазу и цитохром P450 — фермент, отщепляющий боковую цепь; эти ферменты присутствуют в коре надпочечников, гонадах и плаценте. Присутствие антител к стероидным клеткам может служить маркером яичниковой недостаточности у женщин с болезнью Аддисона, однако у некоторых женщин с ранней яичниковой недостаточностью антитела к яичникам выявляют и при отсутствии болезни Аддисона [148].

Исследование причин ранней яичниковой недостаточности может дать обнадеживающие ответы пациенткам, подавленным этим диагнозом. При сборе анамнеза может выясниться, что в прошлом женщина перенесла химиотерапию или лучевую терапию тазовой области; при цитогенетическом исследовании иногда выявляют синдром Шерешевского–Тёрнера и мозаичные причины яичниковой недостаточности. Необходимо также тщательно собрать семейный анамнез, чтобы выявить подобные случаи в семье, как и случаи других аутоиммунных заболеваний. При исследовании гормонального профиля, помимо анализов на ФСГ, ЛГ, эстрадиол и ТТГ, необходимо назначить анализ на антимюллеров гормон. Большинство клиницистов включают в набор лабораторных тестов анализы на кальций, фосфор и развернутый общий анализ крови. В качестве прогностического исследования назначают УЗИ яичников с целью обнаружения и оценки состояния антральных фолликулов. В настоящее время все чаще назначают анализы на надпочечниковые антитела, антитела к микросомальным ферментам семейства цитохромов P450, а также антитиреоидные антитела. Ценность скрининга неясна; однако клиницистам рекомендуется проявлять настороженность в отношении других эндокринопатий при лечении женщин с ранней яичниковой недостаточностью. Приблизительно у 25% молодых женщин с ранней яичниковой недостаточностью и обнаруженными при ультразвуковом исследовании антральными фолликулами наблюдают спонтанное возобновление яичниковой функции; в некоторых случаях такие женщины самостоятельно вынашивают беременность и рожают живых детей [31]. Поскольку наблюдается перемежающееся течение ранней яичниковой недостаточности, постольку следует избегать назначения кортикостероидов для подавления аутоиммунных реакций. Полезен также периодический мониторинг яичникового резерва в случаях, когда женщина желает использовать донорскую яйцеклетку для рождения ребенка.

Роль других аутоиммунных факторов в репродукции

Антитела против сперматозоидов

Сперматозоиды содержат антигены, чужеродные как для мужчин, так и для женщин. Антитела, связанные со сперматозоидами, обнаруживаются в семенной жидкости и/или в сыворотке крови у 50% всех мужчин после вазэктомии, так как во время этой процедуры разрушается гематотестикулярный барьер и антигены спермы могут быть представлены клеткам системного иммунитета. В этом случае обнаруженные антитела прикреплены к головке, телу или хвосту сперматозоидов. АСА остаются и после восстановления целости семявыносящего протока, и некоторые мужчины в этой ситуации могут становиться отцами; следовательно, образующиеся таким образом антитела отнюдь не всегда препятствуют оплодотворению.

Этиология иммунных реакций против сперматозоидов у женщин неизвестна; однако возможными причинами могут быть перекрестный иммунитет к микробным антигенам, прорыв или сенсибилизация местного иммунитета слизистых оболочек кишечника и опосредуемая интерфероном-гамма потенциация антисперматозоидного иммунного ответа у женщин, у чьих партнеров в семенной жидкости присутствуют аутоантитела к их собственной сперме [149]. Было высказано предположение, что АСА являются причиной необъяснимого женского бесплодия. Иммобилизация сперматозоидов, подавление проникновения на слизистую оболочку шейки матки и нарушение процессов, приводящих к связыванию сперматозоида с яйцеклеткой, — это некоторые из механизмов, посредством которых АСА могут препятствовать оплодотворению. Было также постулировано, что АСА могут препятствовать нормальному началу беременности за счет подавления имплантации эмбриона. Результаты нескольких исследований позволяют предположить, что связанные со сперматозоидами АСА снижают жизнеспособность эмбриона и процент успешных имплантаций. Однако в больших ретроспективных исследованиях эти данные воспроизвести не удалось.

World peace!

Обзор многочисленных ретроспективных и проспективных исследований частоты успешных беременностей у пар с циркулирующими АСА привел к постановке вопроса о прогностической ценности скрининга на АСА в диагностике бесплодия. Противоречивость и несогласованность результатов этих исследований можно объяснить гетерогенностью популяций АСА, колебаниями титров антител, разнообразием исследованных человеческих популяций, источников материала (сыворотка крови, слизистая оболочка шейки матки, семенная жидкость) и различиями в методах анализа [150]. Идентификация нескольких сперматозоидных антигенов, против которых могут быть направлены антитела, может помочь в объяснении того, почему исследование АСА с использованием проб от множества бесплодных пар не дает отчетливого объяснения специфической роли антител в нарушениях фертильности. В настоящее время признано, что не все АСА препятствуют оплодотворению или нарушают процесс оплодотворения на одних и тех же уровнях. Более эффективным подходом должна быть исходная идентификация антител, связывающихся со специфическими антигенами, что приводит к нарушению таких специфических процессов, как акросомальная реакция. До разработки таких специфических тестов не следует рекомендовать рутинное исследование на АСА членов бесплодных пар или женщин, страдающих повторными выкидышами. Однако у мужчин с астеноспермией, вторичной в отношении АСА, следует рассматривать возможность внутрицитоплазматического введения сперматозоидов, так как внутриматочное осеменение не исключает воздействия антител на матку или маточные трубы.

Антиглиадиновые антитела

Целиакия — это иммунная энтеропатия, развивающаяся у восприимчивых индивидов на фоне соблюдения глютен-содержащей диеты [151]. Определение целиакии или глютен-чувствительной энтеропатии включает следующие три признака:

- атрофию ворсин;
- симптомы нарушения всасывания — такие как стеаторея, потеря веса и/или другие признаки недостатка витаминов и упадка питания;
- разрешение поражений слизистой оболочки кишечника и всех симптомов после исключения глютена из пищевого рациона в течение нескольких недель или месяцев.

У больных с целиакией выявляют антитела против глиадина, тканевые IgA-антитела против трансглютаминазы и/или IgA-антитела к эндомизию [152]. Помимо присутствия одного или более из этих антител, в диагностике целиакии учитывают присутствие интраэпителиальных лимфоцитов внутри энтероцитов, полученных в ходе эндоскопической биопсии ткани двенадцатиперстной кишки. Целиакия сочетается с другими аутоиммунными эндокринными расстройствами. В проспективных исследованиях частоту встречаемости целиакии оценивали в 1–19% у больных сахарным диабетом 1-го типа, в 2–5% при аутоиммунных поражениях щитовидной железы и в 3–7% у больных с первичным билиарным циррозом печени. Патогенез сочетания целиакии с другими аутоиммунными заболеваниями неизвестен.

При отсутствии лечения целиакия сопровождается спонтанными прерываниями беременности. Соотношение между нелеченой целиакией и потерянной беременностью может зависеть от иммунной системы, так как собственная пластинка слизистой оболочки кишечника является самым крупным иммунным органом человека. У больных с целиакией наблюдают иммунный ответ на фракции глиадина в первую очередь в верхних отделах кишечника; этот ответ характеризуется появлением воспалительных клеток и атрофией ворсин в lamina propria и эпителии. Есть сообщения о том, что эти изменения коррелируют с повышенной частотой выкидышей. Лечение целиакии диетой, лишенной глютена (при исключении из рациона пшеницы, ячменя и ржи), предупреждает выкидыши. Правда, природа связи между целиакией, ассоциированными антителами и бесплодием неясна.

Рутинный скрининг женщин с бесплодием и повторными выкидышами на присутствие антител к глиадину, трансаминазам или эндомизию не рекомендуется, но пациенток с симптомами нарушения всасывания, такими как стеаторея, потеря веса и другие признаки нарушения питания, надо обследовать на предмет целиакии. Женщины, у которых диагностирована целиакия, должны воздерживаться от беременности до нормализации состояния на безглютеновой диете.

Антиядерные антитела

Антиядерные тела — это группа антител, мишенями которых являются ядерные и цитоплазматические антигены. Эти антигены крайне важны для осуществления клеточных функций, так как играют роль в транскрипции, трансляции и регуляции клеточных функций. Низкий титр АЯА (меньше 1:80) обнаруживается у 20–30% женщин детородного возраста, но это не вызывает никаких клинически значимых последствий. Однако высокие титры АЯА сочетаются со многими аутоиммунными заболеваниями, например с СКВ.

У пациенток с СКВ эти антитела, в частности anti-Ro/SSA, могут оказывать вредное воздействие на плод. Конкретно, частота врожденной сердечной блокады, например атриовентрикулярной блокады, диагностируемой *in utero*, при рождении или в неонатальном периоде (до 27-го дня после рождения), составляет у детей, рожденных женщинами с антителами anti-Ro/SSA, 1–2%. Более того, у 10–20% этих детей отмечают в неонатальном периоде типичную волчаночную сыпь [154]. Однако при отсутствии явного заболевания, например СКВ, неизвестно, как именно влияют АЯА на фертильность или частоту повторных выкидышей. В одном проспективном рандомизированном клиническом испытании была исследована эффективность лечения преднизоном и аспирином женщин с АЯА и повторными выкидышами; однако исследователи сделали вывод об отсутствии эффекта от такого лечения [155]. В том же исследовании было показано, что у женщин с повторными выкидышами, получавших преднизон во время беременности,

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

отмечалось повышение заболеваемости сахарным диабетом беременных и артериальной гипертонией, а дети рождались до срока и с пониженным весом.

На основании этих данных не рекомендуется скрининг женщин, страдающих повторными выкидышами или бесплодием, на АЯА при отсутствии других симптомов. Скрининг рекомендуется проводить женщинам с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе — такими как системная красная волчанка, ревматоидный артрит или синдром Рейно, так как у них антиядерные антитела могут повлиять на здоровье их новорожденных.

Иммунные ответы, связанные с эндометриозом

Эндометриоз — это доброкачественное гинекологическое заболевание, поражающее 5–10% женщин детородного возраста. Болезнь характеризуется наличием эктопических очагов ткани эндометрия, которые часто располагаются на брюшине в дугласовом пространстве и на поверхности яичников. Эндометриоз — семейное заболевание и, предположительно, является следствием семейной склонности к аутоиммунным ответам. Болезнь эта часто сочетается с хроническими воспалениями в полости таза и образованием спаек в этой области у многих женщин. Эндометриоз отчетливо сочетается с бесплодием и болями в области таза.

Несмотря на десятилетия интенсивных исследований, клеточные основы патогенеза эндометриоза остаются малоизученными. Хотя эндометриоз, по-видимому, является многофакторным заболеванием, наибольшей популярностью пользуется теория ретроградных менструаций. Эта теория предполагает, что у женщин, у которых развивается эндометриоз, имеет место либо иммунодефицит, вследствие чего иммунная система неспособна эффективно устранить эндометриальную ткань с поверхности брюшины, либо в иммунной системе развивается толерантность к ежемесячному истечению крови в брюшную полость. У женщин с эндометриозом в брюшной полости были обнаружены аномально высокие уровни таких иммунных клеток, как макрофаги, дендритные клетки и клетки естественные киллеры [156]. Однако эти клетки не в состоянии обнаруживать и элиминировать эктопические клетки эндометрия. В этом отношении показательны результаты нескольких исследований, в которых было обнаружено, что перитонеальные иммунные клетки у женщин с эндометриозом функционально несостоятельны и могут, таким образом, участвовать в развитии эндометриоза. Тем не менее роль иммунного надзора в патогенезе заболевания остается неясной [157]. В нормальном эндометрии женщин, страдающих эндометриозом, были обнаружены повышенные уровни IgG и IgA антител, а также повышенное число лимфоцитов. Предрасполагают ли иммунологические нарушения к развитию эндометриоза или просто ретроградное расположение эндометрия провоцирует воспалительный ответ, неизвестно. Несмотря на то что НПВС эффективно подавляют боль, обусловленную эндометриозом, в настоящее время отсутствуют методы иммуномодулирующей терапии, которые были бы эффективны в лечении бесплодия или в облегчении боли, связанной с эндометриозом. Более того, определение антител или иммунных клеток у женщин с эндометриозом можно рекомендовать только в исследовательских целях.

Заключение

Для успешного протекания беременности в организме матери должны сосуществовать ткани иммунологически и генетически чужеродные друг другу. В ходе имплантации местные и системные иммунные факторы, цитокины и ростовые факторы могут взаимодействовать с молекулами адгезии и другими ассоциированными с матриксом белками, гликопротеинами и пептидами [158]. На предмет положительного или отрицательного влияния на репродуктивную функцию были исследованы несколько аутоиммунных факторов. Аутоантитела могут много лет присутствовать в циркулирующей крови и служить маркерами предшествующей аутоиммунной реакции, но одно только их присутствие не говорит о текущем патологическом процессе. Мы только начинаем понимать всю сложность взаимодействий эндокринной и иммунной систем в предупреждении отторжения фетального аллотрансплантата.

Основная библиография

Kutteh WH, Mestecky J, Wira CR: Mucosal immunity in the human female reproductive tract. In Mestecky J, Lamm ME, McGhee JR, et al, editors: Mucosal Immunology, (vol 95). ed 3, Burlington, MA, 2005, *Elsevier Academic Press*, pp 163–1646.

Kutteh WH: Novel strategies for the management of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 33: 161–168, 2015.

Ernest JM, Marshburn PB, Kutteh WH: Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management. Semin Reprod Med 29: 522–539, 2011.

Nelson LM: Clinical practice. Primary ovarian insuffi ciency. *N Engl J Med* 360: 606–614, 2009.

Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, et al: Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest* 114: 744–754, 2004.

Nagamatsu T, Schust DJ: The immunomodulatory roles of macrophages at the maternal-fetal interface. *Reprod Sci* 17: 209–218, 2010.

Jackson DL, Schust DJ: The role of the placenta in autoimmune disease and early pregnancy loss. In Kay HH, Nelson DM, Wang Y, editors: The Placenta: From Development to Disease, Hoboken, NJ, 2011, WileyBlackwell, pp 215–221.

Kutteh WH: Antiphospholipid antibody syndrome and reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 26: 260–265, 2014.

Roberts RM, Fisher SJ: Trophoblast stem cells. *Biol Reprod* 84: 412–421, 2011.

Nagamatsu T, Schust DJ: The role of intrauterine immune privilege in perinatal infectious diseases. In Stein-Streilein J, editor: Infection, Immune Homeostasis and Immune Privilege, Basel, Switzerland, 2012, Springer Basel, pp 12–39.

Bulmer JN, Lash GE: The role of uterine NK cells in normal reproduction and reproductive disorders. *Adv Exp Med Biol* 868: 95–126, 2015.

Hyde KJ, Schust DJ: Immunologic challenges in human reproduction: an evolving story. *Fertil Steril* 106: 499–510, 2016.

Matzinger P: The danger model: a renewed sense of self. *Science* 296: 301–305, 2012.

Erlebacher A, et al: Constraints in antigen presentation severely restrict T cell recognition of the allogenic fetus. *J Clin Invest* 117: 1399–1411, 2007.

Kumar V: Innate lymphoid cells: new paradigm in immunology of infl ammation. *Immunol Lett* 157: 23–37, 2014.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

ГЛАВА 14

Менопауза и старение

Роджерио А. Лобо

Эпидемиология

- Возраст наступления менопаузы остается постоянным на протяжении нескольких последних столетий; он подвержен влиянию генетических, этнических и экологических переменных.
- Предсказание возраста наступления менопаузы, основанное на определении концентрации антимюллерова гормона (АМГ), возможно, но нецелесообразно с практической точки зрения.

Наступление *менопаузы* отсчитывают от момента последней менструации. Поскольку сроки прекращения менструаций вариабельны, а многие симптомы, которые, как считается, связаны с менопаузой, могут появиться до прекращения менструаций, постольку весьма затруднительно точно определить момент наступления менопаузы. Используются и другие термины, такие как *перименопауза*, для обозначения периода разной длительности, начинающегося за несколько лет до наступления менопаузы и заканчивающегося через несколько лет после этого события, или *климакс*, каковым термином обозначают время после полного подавления репродуктивной функции. В то время как терминами *менопауза* и *постменопауза* пользуются как синонимами, надо сказать, что первый термин менее корректен, так как «менопауза» — это время, близкое именно только к моменту прекращения менструаций.

Так как ожидаемая продолжительность жизни перешагнула рубеж 80 лет во всем мире, особенно в развитых странах, все бóльшая доля женского населения оказывается в состоянии постменопаузы. Если считать средним возрастом наступления менопаузы 51 год, то можно утверждать, что около трети своей жизни женщина проводит в состоянии менопаузы. В этом случае симптомы, обусловленные недостаточной продукцией эстрогенов, дополняются симптомами заболеваний, обусловленных естественным старением. Численность населения мира увеличивается, и все бóльшая его часть представлена людьми старше 50 лет, и по этой причине медицинские мероприятия, специфически касающиеся женщин в постменопаузе, приобретают особую важность для современной медицины. За период с 2000 до 2005 г. численность населения старше 60 лет увеличилась с 590 млн до 1 млрд. В США число женщин, достигших менопаузы, увеличилось за 30 лет (с 1990 по 2020 г.) почти вдвое (*табл. 14.1*) [1].

Возраст наступления менопаузы, который задается генетически, тем не менее подвержен вариациям. Этот возраст в западных странах (между 51 и 52 годами) [2, 3] коррелирует с изменениями состояния общего здоровья [4–6]. Социально-экономический статус сочетается с более ранним наступлением менопаузы [2]. С другой стороны, многочисленные роды оттягивают наступление менопаузы, делают его более поздним [7]. Было показано, что курение ускоряет наступление менопаузы на 1–2 года [3, 8]. Несмотря на то что прежде считалось, что избыточная масса тела связана с возрастом наступления менопаузы (чем больше масса, тем позднее наступает менопауза) [9], данные проведенных исследований неоднозначны. Недостаточное питание и соблюдение вегетарианской диеты приводят к более раннему наступлению менопаузы [10, 11]. Не было также доказано влияние физической активности и занятий спортом на срок наступления менопаузы.

Было установлено, что этническая принадлежность влияет на сроки наступления менопаузы. Так, показано, что в США менопауза наступает у женщин африканского и латиноамериканского происхождения в среднем на 2 года раньше, чем у женщин европейского происхождения [12, 13]. Несмотря на то что в остальном мире число рождений на одну женщину выше, чем в США, менопауза в остальном мире наступает раньше. У малайских женщин менопауза наступает в среднем в возрасте 45 лет, у тайских — 49,5 лет, а на Филиппинах

Табл. 14.1. Численность женщин, вступивших в период постменопаузы в возрасте 55–64 года в США в разные годы

Год	Численность (млн)
1990	10,8
2000	12,1
2010	17,1
2020	19,3

С изменениями из: US Bureau of the Census: Current population reports: Projections Of The Population Of The United States 1977 To 2050, *Washington, Dc*, 1993, US Government Printing Offic3.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

менопауза наступает в возрасте между 47 и 48 годами [14–16]. Менопауза у индийских женщин в среднем наступает в возрасте 46,2 года [17]. Менопауза наступает на 1–1,5 года раньше у женщин, живущих на больших высотах (в Гималаях, Андах) [18, 19]. Поскольку средний возраст наступления менопаузы в США составляет 51–53 года, причем по большей части это касается белых женщин, постольку менопауза, наступившая в возрасте до 40 лет, считается ранней. Напротив, к возрасту 58 лет менопауза наступает у 97% женщин.

Главным фактором, определяющим возраст наступления менопаузы, является генетическая наследственность. На основании изучения родословных было установлено, что наследуемость возраста менопаузы составляет 0,87 (иными словами, генетическими факторами можно объяснить 87% случаев колебаний этого возраста в популяции) [20]. Модели предсказания возраста наступления менопаузы основывались на скорости снижения продукции АМГ в течение жизни, о чем будет сказано ниже. Согласно результатам недавнего обзора литературы, возраст матери в момент рождения обладает предсказательной ценностью в отношении скорости изменения продукции АМГ, но сам АМГ все же является самым надежным маркером в моделях предсказания возраста наступления менопаузы [21].

В геномных исследованиях были идентифицированы многочисленные генные локусы, где расположены гены, отвечающие за сроки наступления естественной менопаузы и за развитие яичниковой недостаточности [22, 23]. В метаанализе 22 геномных исследований были идентифицированы гены-кандидаты, участвующие в репликации и репарации ДНК, в продукции и действии гормонов, а также в формировании иммунитета [23]. К этим генам относят *EXO1, HELQ, U1MC1, FAM175A, FANCI, TLK1, POLG, MCM8* и *PRIM1*, участвующие в репарации ДНК, и *ИЛ-11, NLR11* и *PRRC2A*, находящиеся в домене иммунных функций. Тем не менее, несмотря на прогресс, механизмы действия этих генов и их взаимодействий с факторами внешней среды и потенциально гонадотоксическими факторами, которые могут влиять на яичниковый резерв и продолжительность детородного периода, пока остаются невыясненными.

Преждевременная яичниковая недостаточность

- Преждевременная яичниковая недостаточность имеет место у 10% молодых женщин с аменореей; этиология может быть многообразной, хотя встречаются и идиопатические случаи.
- Лечение зависит от симптоматики.
- В некоторых случаях наблюдают спонтанные беременности; длительное лечение обязательно включает назначение заместительной терапии эстрогенами.

Преждевременную яичниковую недостаточность определяют как гипергонадотропную яичниковую недостаточность, развивающуюся в возрасте до 40 лет. Было предложено считать женщин с преждевременной яичниковой недостаточностью больными с преждевременным истощением яичниковой функции, чтобы подчеркнуть гетерогенность причин заболевания [24]. На практике, однако, оба термина употребляются как синонимы. Преждевременную яичниковую недостаточность диагностируют у 5–10% женщин, обратившихся к врачу по поводу аменореи [25]; таким образом, заболеваемость варьирует в зависимости от частоты аменореи в каждой данной популяции. По некоторым оценкам, частота преждевременной яичниковой недостаточности в общей женской популяции варьирует в пределах 0,3–0,9% [26, 27].

В течение жизни с возрастом нарастает частота атрезии ооцитов (см. главу 8). Так как этот процесс ускоряется при различных формах дисгенезии гонад на фоне поломок в Х-хромосоме, то одну из возможных этиологических причин нарастания частоты атрезии еще предстоит выяснить. Развитие преждевременной яичниковой недостаточности можно объяснить уменьшением резерва половых клеток или повышением скорости разрушения их [24]. Тем не менее могут остаться приблизительно 1000 (из исходных 2 млн) первичных фолликулов [28, 29]. Несмотря на то что многие из этих ооцитов являются дефектными, спонтанные беременности иногда имеют место у молодых женщин в течение нескольких лет после установления диагноза преждевременной яичниковой недостаточности.

У преждевременной яичниковой недостаточности может быть несколько этиологических причин (*вставка 14.1*). Дефекты в Х-хромосоме могут привести к развитию дисгенезии гонад различного типа, что обусловливает наступление преждевременной яичниковой недостаточности в разные сроки. Даже у больных с классической дисгенезией гонад (например, с генотипом 45,Х0) пубертат может протекать нормально, а в редких случаях может наступить спонтанная беременность [30–33], правда, это случается при мозаицизме. Для развития преждевременной яичниковой недостаточности иногда достаточно очень мелких поломок в Х-хромосоме [34]. Семейные формы преждевременной яичниковой недостаточности могут быть обусловлены аутосомно-доминантным или сцепленным с полом типом наследования [35–37].

Были описаны мутации в гене, кодирующем рецептор ФСГ (например, мутации в 7-м экзоне гена, расположенного на коротком плече 2-й хромосомы) [38], но они редко встречаются за пределами финской популяции, в которой и были описаны.

Расширение области повторов тринуклеотидных последовательностей в 1-м экзоне гена *FMR1* (Xq-27.3) приводит к развитию синдрома ломкой Х-хромосомы,

Вставка 14.1. Причины преждевременной яичниковой недостаточности

- Генетические.
- Ферментные.
- Иммунные.
- Связанные с дефицитом гонадотропинов.
- Связанные с поражениями яичников.
- Идиопатические.

Wolffbooks! (watermark)

что чаще встречается у мужчин [39]. Перестановки в ломкой Х-хромосоме, как было показано, сочетаются с развитием преждевременной яичниковой недостаточности [40, 41]. Существует обширный спектр данных, основанный на числе повторов в перестановках, и у женщин с «промежуточным» числом повторов наблюдают иногда сниженный яичниковый резерв, который выявляется при обследовании по поводу бесплодия.

Блефарофимоз-птоз-эпикантус-синдром 1-го типа — аутосомно-доминантное расстройство, возникающее вследствие мутаций фактора транскрипции FOXL2, включает и преждевременную яичниковую недостаточность [42]. Трисомия по Х-хромосоме сочетается с преждевременной яичниковой недостаточностью, так же как дистрофическая миотония, хотя механизм, лежащий в основе этих связей, неясен [43].

В категории ферментных нарушений, связанных с преждевременной яичниковой недостаточностью, первое место занимает галактоземия, состояние, при котором в организме женщины откладывается галактоза вследствие неспособности метаболизировать этот сахар. Преждевременная яичниковая недостаточность может возникать у таких женщин даже при соблюдении диеты, лишенной галактозы [44, 45]. Другим ферментным дефектом, связанным с преждевременной яичниковой недостаточностью, является дефицит 17α-гидроксилазы. Это редкое расстройство проявляется отлично от других, обсуждающихся здесь причин, потому что дефицит продукции половых стероидных гормонов приводит, кроме того, к половому инфантилизму и артериальной гипертонии [46–48].

Несмотря на то что женщины чаще, чем мужчины, страдают аутоиммунными заболеваниями, степень, в какой аутоиммунитет может влиять на возникновение преждевременной яичниковой недостаточности, остается неясной. В одном исследовании было показано, что частота сочетания может составлять около 17,5% случаев [49]. Было обнаружено, что почти все аутоиммунные заболевания могут приводить к преждевременной яичниковой недостаточности, включая такие полиэндокринопатии, как полиэндокринная, связанная с кандидозом эктодермальная дистрофия, которая вызывается мутациями в гене аутоиммунитета (*AIRE*), расположенном в локусе 21q22.3 [50]. Для нормального функционирования яичников, видимо, необходимо присутствие вилочковой железы, так как преждевременная яичниковая недостаточность наблюдается у больных с гипоплазией тимуса [51]. При гистологическом исследовании биоптатов яичников женщин, обследованных в связи с преждевременной яичниковой недостаточностью, обнаруживается лимфоцитарная инфильтрация тканей, окружающих фолликулы, а также у таких женщин отмечают возобновление менструаций после назначения иммунодепрессантов [52–55].

Иммунологические тесты с использованием антител, направленных против яичниковых антигенов, показали положительные результаты у некоторых пациенток с преждевременной яичниковой недостаточностью [56], хотя эти данные ожидают содержательной интерпретации. Аутоантитела к яичникам могут быть вторичным феноменом в отношении первичных, клеточно-опосредованных форм иммунитета. Мишенью аутоантител могут быть и отдельные ферменты, например 3β-гидроксистероиддегидрогеназа [57]. С практической точки зрения, имеет смысл скрининг, направленный на выявление распространенных аутоиммунных заболеваний, для всех женщин, страдающих преждевременной яичниковой недостаточностью. У 2–4% женщин с преждевременной яичниковой недостаточностью обнаруживают антиадреналовые антитела [58], т.е. у таких женщин относительно велик риск развития надпочечниковой недостаточности. Доступны диагностические наборы антител к 21-гидроксилазе, и результаты согласуются с результатами, полученными с помощью других антител к коре надпочечников [59]. Было предложено проводить скрининг с использованием дегидроэпиандростерона-сульфата, что также позволяет выявлять признаки надпочечниковой недостаточности.

Аномалии структуры гонадотропинов, их рецепторов и нарушения связывания рецепторов с гонадотропинами (больше с теоретической точки зрения) также могут играть роль в развитии преждевременной яичниковой недостаточности. В литературе есть сообщения о связи обнаружения в моче аномальных форм гонадотропинов с преждевременной яичниковой недостаточностью [60], но воспроизвести эти данные пока не удалось. Были описаны нарушения связывания ФСГ с рецепторами под действием сывороточного ингибитора [61]. Ранее было упомянуто о генетическом дефекте, способном привести к изменению структуры ФСГ-рецептора [38].

В категорию прямого поражения яичников, как причины преждевременной яичниковой недостаточности, можно включить поражения, вызванные ионизирующим излучением, химиотерапией или избыточно агрессивными операциями на яичниках. По неподтвержденным данным в развитии преждевременной яичниковой недостаточности может играть роль и вирусная инфекция, например при эпидемическом паротите [62]. Доза излучения в 400–500 рад может вызывать яичниковую недостаточность в 50% случаев [63, 64], а у пожилых женщин недостаточность в этой ситуации становится необратимой. Доза в 800 рад вызывает яичниковую недостаточность у 100% женщин [64, 65]. Яичниковую недостаточность (преходящую или необратимую) могут индуцировать химиотерапевтические средства, хотя у более молодых женщин прогноз является более благоприятным [65–67]. Наибольшей токсичностью отличаются алкилирующие средства, в частности циклофосфамид [68].

Методом исключения установлено, что в большинстве случаев женщины страдают идиопатической преждевременной яичниковой недостаточностью, так как у них не удается выявить никакой основной причины. Возможно, причиной являются минорные мутации генов, расположенных в Х-хромосоме или в не выявленных пока генах аутосом.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Лечение первичной яичниковой недостаточности

В диагностическое обследование женщин с преждевременной яичниковой недостаточностью моложе 30 лет необходимо включить скрининг на аутоиммунные заболевания и исследование кариотипа; доступны исчерпывающие руководства по обследованию таких больных [69]. Кроме того, для установления размеров яичников и оценки степени развития фолликулов полезно назначение трансвагинального ультразвукового исследования; некоторые обнаруженные в ходе УЗИ изменения могут указывать на иммунную природу нарушений.

Лечение обычно заключается в назначении заместительной терапии эстрогенами. Если желательно восстановление фертильности, но наиболее эффективным способом является донорская яйцеклетка. Различные попытки стимуляции яичников, как правило, оказываются безуспешными, и спорадические беременности возникают практически с той же частотой спонтанно (около 5%), так же как и при стимуляции [70, 71]. Такие спонтанные беременности, как правило, наступают на фоне заместительной гормональной терапии эстрогенами. Возникновение нерегулярных или несвоевременных кровотечений является важным признаком продукции эндогенных половых стероидов. Для определения, попадает ли больная в спектр преждевременной яичниковой недостаточности, можно воспользоваться анализом на АМГ.[72] Однако уровень АМГ не может служить предиктором наступления спонтанной беременности. На многочисленной когорте женщин ($n = 358$), которых наблюдали после установления диагноза преждевременной яичниковой недостаточности, было показано, что восстановление яичниковой функции происходит в 24% случаев обычно в течение года после установления диагноза. В этом лонгитудинальном наблюдении было, кроме того, показано, что у 4,4% женщин наступали спонтанные беременности [73].

Было надежно установлено, что преждевременная яичниковая недостаточность, так же как и двусторонняя оофорэктомия в возрасте до обычного срока наступления менопаузы сочетается с повышенным риском [74] сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности (*рис. 14.1*). Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний возрастает в 2–4 раза после ранней оофорэктомии, и проведенные наблюдения позволяют утверждать, что назначение заместительной гормональной терапии снижает этот риск. Недавний метаанализ работ, посвященных изучению женщин, страдающих преждевременной яичниковой недостаточностью, показал, что у них имеет место повышенный относительный риск также и общей смертности: 1,39 (1,1–1,77) [75]. Повышение риска общей смертности можно устранить ранним назначением приема эстрогенов, что будет обсуждаться ниже. Соответственно, если нет противопоказаний, эстрогены надо назначать всем молодым женщинам с преждевременной яичниковой недостаточностью, по крайней мере до наступления возраста естественной менопаузы.

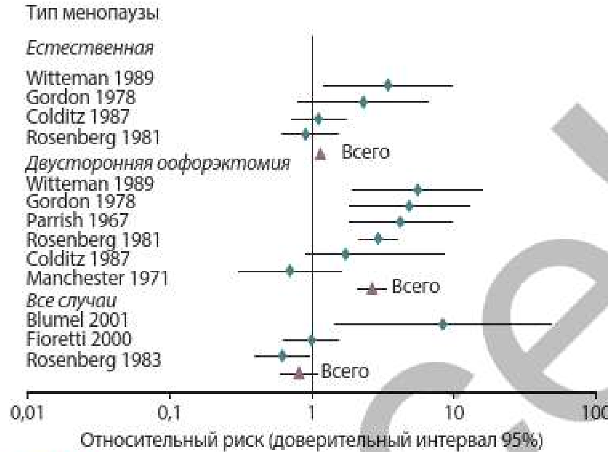


РИС. 14.1. Влияние типа «ранней» менопаузы на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Данные взяты из метаанализа (Из: Atsma F, Bartelink ML, Grabbee DE, et al: Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 13[2]:265–279, 2006 [review]. См. ссылку 68 в библиографии)

Переход к менопаузе (перименопауза)

- Во время, до и после последней менструации у женщин можно наблюдать самые разнообразные гормональные и менструальные изменения.
- Лучше всего эти изменения описаны в рекомендациях симпозиума по стадиям репродуктивного старения (STRAW, Stages of Reproductive Ageing Workshop).
- Проспективные данные были опубликованы в результате общенационального исследования женщин (Study of Women Across the Nation, SWAN); в этих данных описан временной ход повышения секреции ФСГ и снижения секреции эстрадиола на фоне менопаузы.

В 2001 г. был организован симпозиум для выработки консенсуса относительно описания различных стадий перехода к менопаузе [76]. Через 10 лет был созван следующий симпозиум для того, чтобы усовершенствовать систему стадий в соответствии с новыми данными [77]. Этот второй симпозиум, получивший название STRAW+10, упростил критерии ранней и поздней стадий перехода к менопаузе и модифицировал критерии для поздней репродуктивной стадии (стадия -3), а также для ранней постменопаузальной стадии (стадия +1; *рис. 14.2*). Далее была расширена поздняя репродуктивная стадия с включением в нее информации о снижении уровня АМГ и ингибина В, для того чтобы учесть полученные незадолго до этого данные о флуктуации уровней гормонов на фоне менопаузы, о чем будет сказано ниже.

Яичник заметно изменяется за период от рождения до наступления менопаузы (*рис. 14.3*) [78]. Наибольшее число примордиальных фолликулов насчитывают у плода *in utero* на 20-й неделе беременности, а затем происходит атрезия с постоянной скоростью до возраста в среднем 37 лет. После этого уменьшение числа примордиальных фолликулов ускоряется до наступления менопаузы (*рис. 14.4*), когда остается не больше 1000 примордиальных фолликулов [28]. Эти остающиеся фолликулы изначально являются атретическими.

World peace!

Менархе (стадия −5) — Последняя менструация (между стадиями −1 и +1a)

Стадия	−5	−4	−3b	−3a	−2	−1	+1a	+1b	+1c	+2
Терминология	РЕПРОДУКТИВНАЯ				ПЕРЕХОД К МЕНОПАУЗЕ		ПОСТМЕНОПАУЗА			
	Ранняя	Пик	Поздняя		Ранняя	Поздняя	Ранняя			Поздняя
					Перименопауза					
Длительность	*Вариабельная*				*Вариабельная*	1–3 года	2 года (1+1)		3–6 лет	*Остальной срок жизни*
ГЛАВНЫЕ КРИТЕРИИ										
Менструальный цикл	Вариабельный или регулярный	Регулярный	Регулярный	Небольшие колебания по объему кровопотери и продолжительности	*Вариабельная продолжительность* Чаще всего около 7 дней; разница в продолжительности следующих циклов	Эпизоды аменореи длительностью до 60 дней				
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ										
Эндокринные ФСГ АМГ Ингибин B			Низкий Низкий	Вариабельный* Низкий Низкий	↑ Вариабельный* Низкий Низкий	↑ >25 МЕ/л† Низкий Низкий	↑ Вариабельный Низкий Низкий		Стабилизация Очень низкий Очень низкий	
Число антральных фолликулов			Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий		Очень низкий	
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ										
Симптом						Вазомоторные симптомы *вероятны*	Вазомоторные симптомы *весьма вероятны*			Усиление проявлений атрофии структур мочеполового тракта

* Забор крови на анализ на 2–5-й день цикла ↑ – повышение.
† Ожидаемый приблизительный уровень на основании известных международных стандартных показателей деятельности гипофиза [67–69]

РИС. 14.2. Схема стадий репродуктивного старения у женщин по данным «Симпозиума по стадиям репродуктивного старения +10». АМГ — антимюллеров гормон (Из: Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al: Executive summary of the stages of reproductive ageing workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive ageing. *J Clin Endocrinol Metab* 97[4]:1159–1168, 2012)

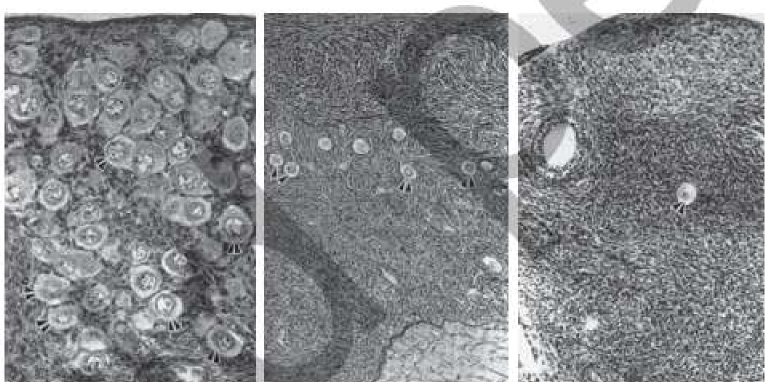


РИС. 14.3. Микрофотографии коры яичников при рождении, в возрасте 25 и 50 лет. Мелкие нерастущие примордиальные фолликулы (указаны *стрелками*) окружены слоем чешуйчатых гранулезных клеток (С изменениями из: Erickson CF: An analysis of follicle development and ovum maturation. *Semin Reprod Endocrinol* 4:233–254, 1986)

Типы изменений яичников

Несмотря на то что перименопаузальные изменения считаются по своей природе эндокринными, приводящими к изменению в менструальном цикле, заметное снижение репродуктивной способности предшествует этим явным изменениям на несколько лет. Этот упадок можно назвать *гаметогенной яичниковой недостаточностью*. Данная концепция диссоциации яичниковой функции является вполне приемлемой. Гаметогенная недостаточность характеризуется снижением секреции ингибина B в ранней фолликулярной фазе, повышением уровня ФСГ в сыворотке, уменьшением числа антральных фолликулов, обнаруживаемым на УЗИ, снижением уровня секреции АМГ и заметным снижением фертильности. Эти изменения могут иметь место на фоне сохранной менструальной функции и без заметных эндокринных нарушений, и у некоторых женщин эта фаза наступает уже в возрасте около 35 лет (за 10 и более лет до развития явной эндокринной недостаточности).

Данные, полученные в недавно проведенном лонгитудинальном общенациональном исследовании женщин (Study of Women Across the Nation, SWAN), показывают, что уровень секреции эстрогенов начинает снижаться за 2 года до последней менструации (*рис. 14.5*) [80]. Согласно старым данным, это происходит приблизительно за 6 месяцев до последней менструации [81]. Повышение секреции ФСГ происходит за несколько лет до наступления менопаузы, но самый значительный рост приходится на последние 2 года, а затем стабилизируется на одном уровне в течение

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

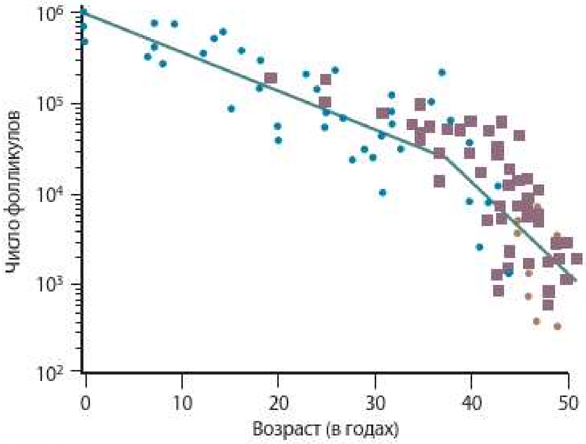


РИС. 14.4. Зависимое от возраста уменьшение общего числа примордиальных фолликулов в обоих яичниках от рождения до наступления менопаузы. В результате рекрутирования (инициации роста примордиальных фолликулов) число примордиальных фолликулов прогрессивно уменьшается от приблизительно 1 млн при рождении до 25 тыс. к 37 годам. По достижении этого возраста скорость рекрутирования резко увеличивается, к менопаузе число примордиальных фолликулов уменьшается до 1000 (к возрасту в среднем 51 года). *Примечание*: разными цветами на графике обозначены результаты разных исследований (С изменениями из: Faddy MJ, Gosden RJ, Gougeon A, et al: Accelerated disappearance of ovarian follicles in midlife: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 7:1342–1346, 1992)

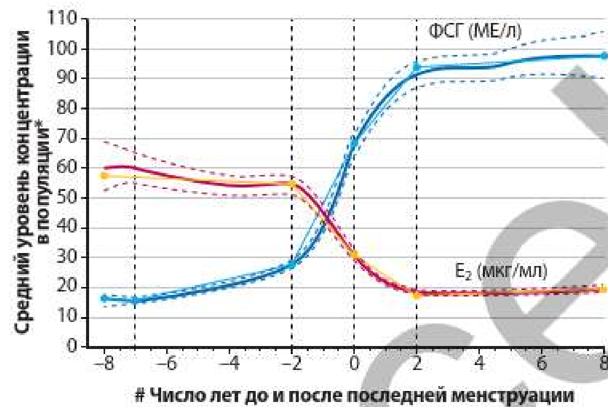


РИС. 14.5. Средние значения секреции гормонов в популяции (доверительный интервал 95%) — фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола в течение нескольких лет до и после последней менструации согласно данным SWAN (n = 1215). *E_2* — эстрадиол (С изменениями из: Randolf J: Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab* 96:746–754, 2011)

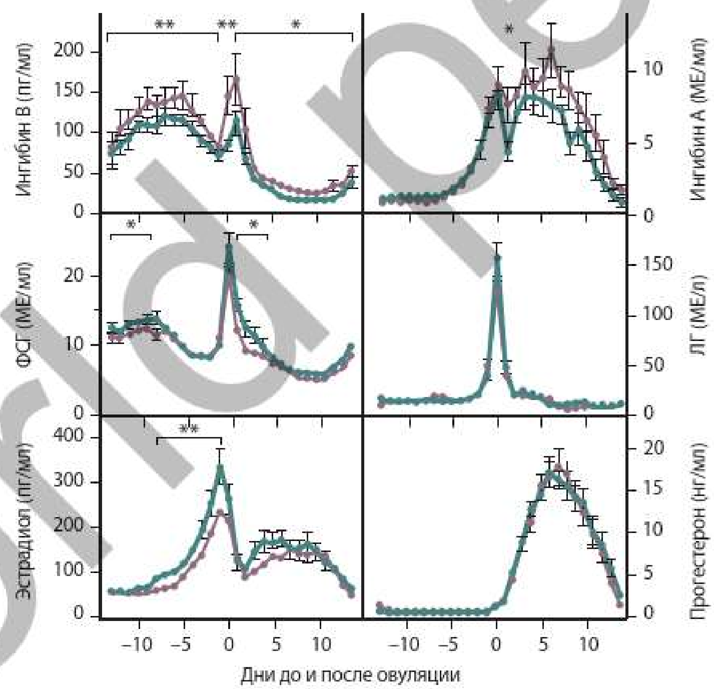


РИС. 14.6. Средние значения концентрации ингибина В, ФСГ, эстрадиола, ингибина А и прогестерона у женщин с нормальным циклом в возрасте 20–34 года (*фиолетовые* графики) и возрасте 35–46 лет (*зеленые* графики). Уровни гормонов приведены в соответствии с днями до и после овуляции (* P-критерий < 0,04; ** P-критерий < 0,02) в сравнении между двумя группами (С изменениями из: Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, Hall JE: Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab* 84:105–111, 1999)

следующих 2 лет [80]. Этот уровень затем снижается еще больше — на 7-м десятилетии жизни [80]. Происходит также медленное снижение продукции андрогенов (например, андростендиона и тестостерона), которые перестают определяться в крови к перименопаузе.

Продукты секреции гранулезных клеток играют наиболее важную роль в контроле секреции ФСГ по петле отрицательной обратной связи. По мере снижения функциональных резервов фолликулярных единиц снижается также и секреция соединений, подавляющих продукцию ФСГ. Примечательно, что уровень ингибина В снижается в ранней фолликулярной фазе у женщин в конце 4-го десятилетия жизни (*рис. 14.6*) [81, 82]. Действительно, уровень ФСГ выше в течение

World peace!

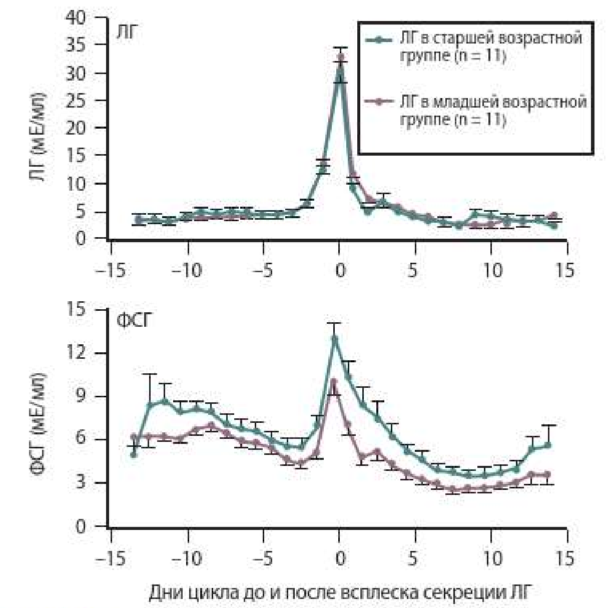


РИС. 14.7. Среднесуточные значения концентраций ФСГ и ЛГ в течение менструального цикла в двух группах (численностью 11 человек каждая) женщин (молодого и более зрелого возраста) (среднее значение ± среднеквадратичное отклонение). Паттерн секреции гонадотропинов у женщин старшей возрастной группы с нормальной репродуктивной функцией показан в отношении к монотропному повышению секреции ФСГ (С изменениями из: Klein NA, Battaglia DE, Clifton DK, et al: The gonadotropin secretion pattern in normal women of advanced reproductive age in relation to monotropic FSH rise. *J Soc Gynecol Investig* 3:27–32, 1996)

цикла у более старших овулирующих женщин, чем у женщин более молодого возраста (*рис. 14.7*) [83].

Функциональные резервы яичников снижаются еще больше при вступлении женщины в перименопаузальный период. При сохранении гонадотропной стимуляции, когда уровень эстрадиола у более зрелых женщин не слишком сильно отличается от его уровня у женщин более молодого возраста, общая продукция ингибина гранулезными клетками начинает снижаться с 35-летнего возраста [84]. С клинической точки зрения, небольшое повышение секреции ФСГ на 3-й день цикла или его повышение в ответ на прием кломифена коррелирует со снижением яичникового ответа на стимуляцию и со снижением фертильности [85, 86].

Несмотря на то что число ооцитов с возрастом снижается, ускорение атрезии происходит, как правило, в возрасте 37–38 лет (см. рис. 14.4) [28]. Хотя причина такого ускорения неясна, одно из возможных объяснений касается секреции активина. Так как активин, продуцируемый в гранулезных клетках, важен для стимуляции экспрессии ФСГ-рецепторов [87], повышение секреции ФСГ может приводить к повышению секреции активина, что в свою очередь усиливает действие ФСГ. Повышение уровня активина на фоне ослабления секреции ингибина В было обнаружено у более возрастных женщин (*рис. 14.8*) [88]. Это аутокринное действие активина, вызывающее усиление действия ФСГ, может ожидаемо привести к ускорению роста и дифференцировки гранулезных клеток. Далее было показано, что активин способствует увеличению пула преантральных фолликулов у крыс. В то же время эти фолликулы больше склонны к атрезии [89].

С клинической точки зрения, лечение женщин в перименопаузе должно быть направлено на коррекцию следующих нарушений: 1) нерегулярные кровотечения; 2) тягостные симптомы менопаузы, например приливы; 3) неспособность к зачатию.

Лечение нерегулярных кровотечений осложняется нестабильностью гормонального статуса. В ранней

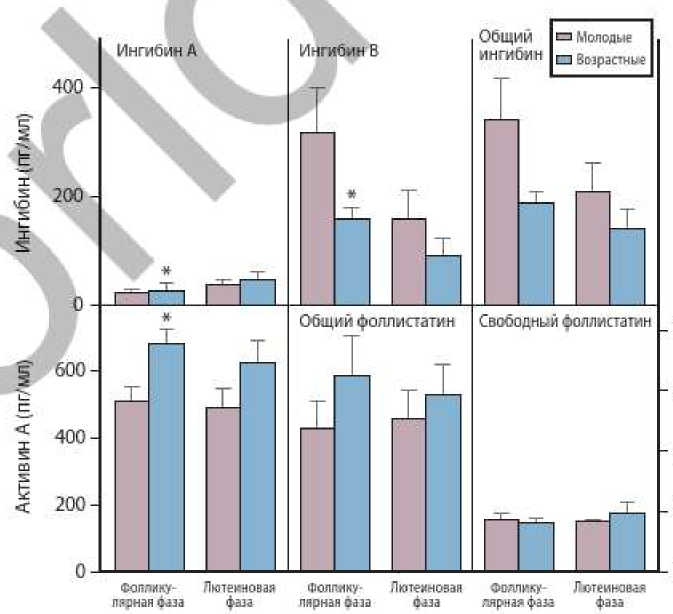


РИС. 14.8. Средние концентрации гонадных белков у тех же испытуемых. Общий ингибин вычисляли, как сумму концентрации ингибина А и ингибина В. * разница между группами; Р-критерий < 0,05. Результирующее повышение стимулирующих влияний за счет снижения секреции ингибина В и повышения секреции активина А может быть отчасти причиной повышения секреции ФСГ в фолликулярной фазе у менструирующих женщин более старшего возраста (С изменениями из: Reame NE, Wyman TE, Phillips DJ, et al: Net increase in stimulatory input resulting from a decrease in inhibin B and an increase in activin A may contribute in part to the rise in follicular phase follicle-stimulating of hormone of aging cyclic women. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3302–3307, 1998)

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

фолликулярной фазе уровень эстрогенов может быть выше нормы [80], а секреция прогестерона оставаться нормальной, хотя при этом не все циклы являются овуляторными. По этой причине короткий курс пероральных контрацептивов (например, 20 мкг этинилэстрадиола) может быть методом выбора в лечении некурящих и в остальном здоровых женщин, чтобы помочь им справиться с нерегулярными кровотечениями.

Ранние симптомы менопаузы, в частности вазомоторные нарушения, могут развиваться в результате флуктуации уровней гормонов. В этой ситуации для купирования симптомов, требующих лечения, можно назначать пероральные противозачаточные средства. Другим методом может быть просто назначение эстрогенов.

Восстановление репродуктивной функции требует более активного вмешательства, так как на фоне нарушений цикла может иметь место снижение фертильности. Если на 3-й день цикла уровень ФСГ повышен, а концентрация АМГ ниже общепринятой нормы (обычно ниже 0,4 нг/мл), то прогноз в отношении возможной беременности достаточно пессимистичен. Более детальное обсуждение значения уровня АМГ будет приведено в следующем разделе.

Гормональные изменения при установившейся менопаузе

На *рис. 14.9* приведены типичные уровни гормонов у женщин в менопаузе в сравнении с концентрациями гормонов у женщин с сохраненной овуляторной функцией в ранней фолликулярной фазе [90]. Наиболее значимыми данными являются заметные снижения концентраций эстрадиола (E_2) и эстрона (E_1). Уровень эстрадиола снижается в большей степени, чем уровень эстрона. С другой стороны, сывороточный эстрон продуцируется в первую очередь за счет ароматизации андрогенов, уровень которого снижается медленнее в зависимости от возраста. В среднем концентрация эстрадиола составляет 15 пг/мл (диапазон концентраций от 10 до 25 пг/мл), но составляет 10 пг/мл или меньше у женщин, перенесших оофорэктомию. Концентрация эстрона равна в среднем 30 пг/мл, но может быть выше у женщин с ожирением, так как скорость ароматизации возрастает с увеличением объема жировой ткани.

Эстрона сульфат является эстрогенным конъюгатом, который служит стабильным циркулирующим резервуаром эстрогенов, и именно уровень сульфата эстрона является самым высоким из всех других форм эстрогенов у женщин в постменопаузе. До наступления менопаузы концентрация сульфата эстрона в сыворотке составляет около 1000 пг/мл, а после наступления менопаузы — около 350 пг/мл.

Что касается секреции гипофизарных гормонов, то изменяются только уровни ЛГ и ФСГ — отмечается их повышение. Повышение секреции ФСГ на стадии –3 начинается уже в возрасте 38 лет (см. рис. 14.2), секреция подвержена сильным колебаниям в течение приблизительно 4 лет после наступления менопаузы, когда значения ФСГ удерживаются на уровне 20 мМЕ/мл. Остаются нормальными уровни гормона роста, ТТГ и АКТГ. Уровень пролактина может быть немного снижен, потому что его секреция зависит от уровня концентрации эстрогенов.

В постменопаузе яичники и кора надпочечников продолжают продуцировать андрогены. В яичниках продолжается продукция андростендиона и тестостерона, но практически прекращается продукция эстрадиола [91, 92]. Синтез и секреция андрогенов, по крайней мере отчасти, зависят от влияния ЛГ. Уровни андростендиона и тестостерона в постменопаузе ниже у женщин, перенесших двустороннюю оофорэктомию, со значениями в среднем 0,8 и 0,1 нг/мл соответственно. Надпочечники продолжают продуцировать

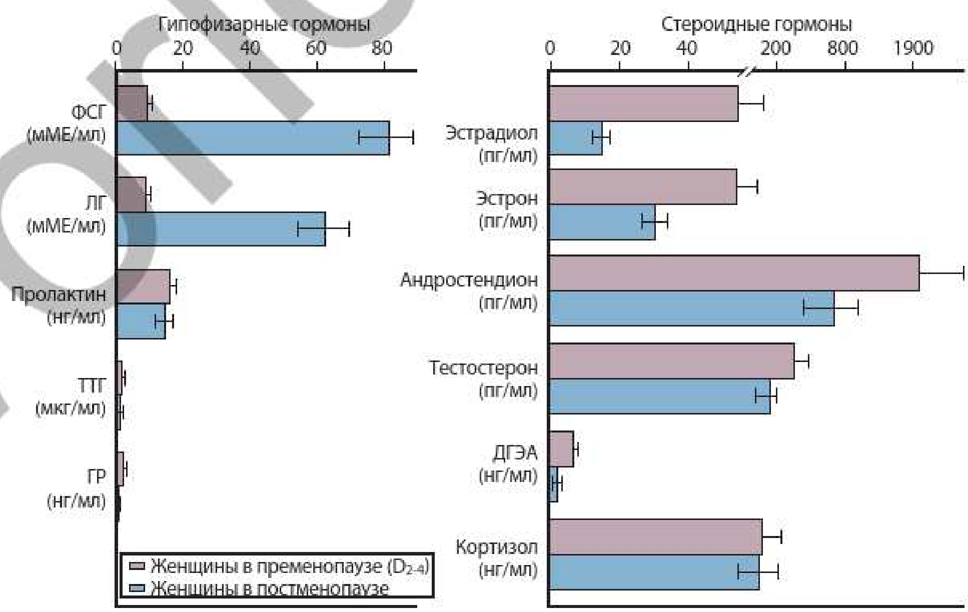


РИС. 14.9. Уровни циркулирующих гипофизарных и стероидных гормонов у женщин в постменопаузе в сравнении с уровнями тех же гормонов у женщин в пременопаузе в течение первой недели (дни со 2-го по 4-й [D_{2-4}]) менструального цикла (С изменениями из: Yen SSC: The biology of menopause. *J Reprod Med* 18:287, 1977)

World peace!

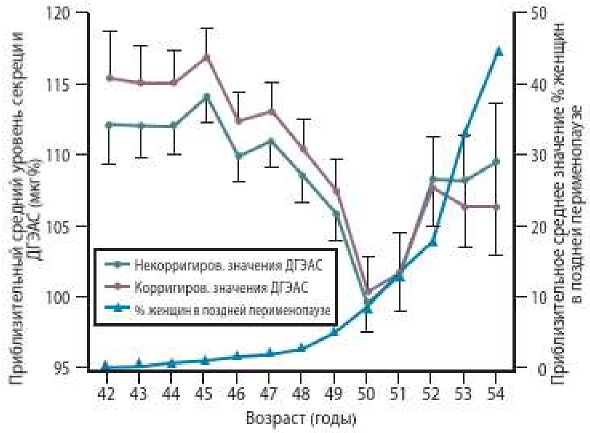


РИС. 14.10. Среднее (± стандартное отклонение) значение концентрации циркулирующего дегидроэпиандростерона-сульфата в каждый год возраста женщин исследованной популяции до и после введения поправок на возраст, отношение к курению, менопаузальный статус, значение индекса массы тела (ИМТ), этническую принадлежность, место проживания и взаимосвязь между этнической принадлежностью и ИМТ. На каждый год возраста показана также доля женщин в перименопаузе в процентах, перешедших в ее позднюю фазу (С изменениями из: Lasley BL, Santoro N, Randolf JF, et al: The relationship of circulating dehydroepiandrosterone, testosterone, and estradiol to stages of the menopausal transition and ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3760–3762, 2002)

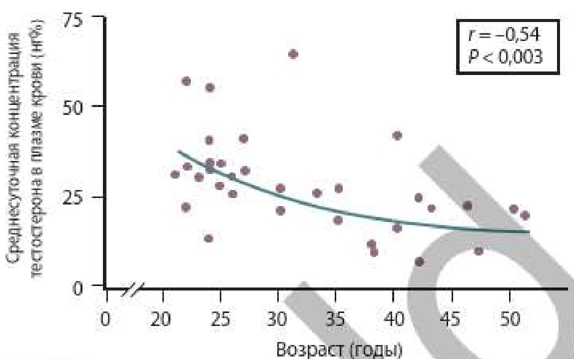


РИС. 14.11. Среднее значение суточной концентрации тестостерона в плазме крови в зависимости от возраста здоровой женщины. Уравнение регрессии: T (тестостерон) (нмоль/л) = 37,8 x возраст (в годах)[-1,12] (r = –0,54; P < 0,003) (С изменениями из: Zumaff B, Strain GW, Miller LK, et al: Twenty four hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1429–1430, 1995)

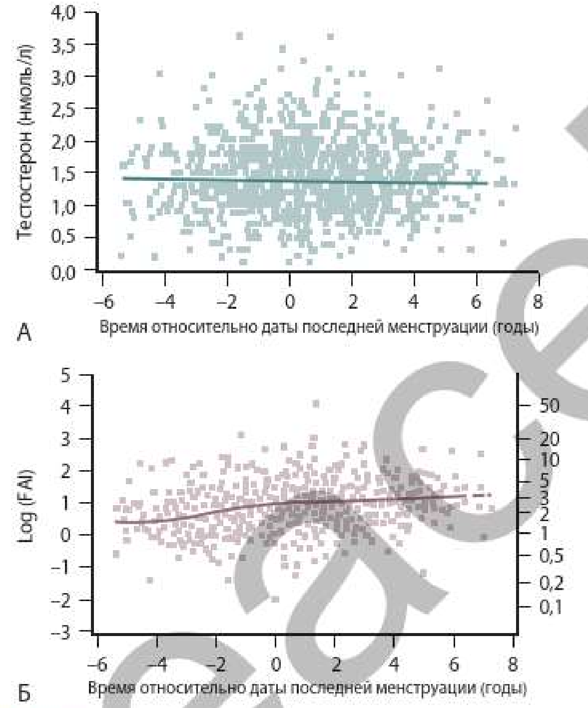


РИС. 14.12. А. Модель линейной регрессии: наблюдаемые концентрации тестостерона и средние ее значения за время перехода в менопаузу; Б. Двойная логарифмическая модель: наблюдаемый индекс свободных андрогенов (FAI) и приведенные средние значения уровня FAI в течение перехода в менопаузу. Левая и правая оси показывают уровни FAI в логарифмической и антилогарифмической шкалах соответственно. На горизонтальной оси отложены года относительно даты последней менструации; отрицательные и положительные числа указывают года до и после последней менструации (Из: Burger HG, Dudley EC, Cui J, et al: A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2832–2838, 2000)

андростендион, ДГЭА и ДГЭА-С; по мере старения их секреция несколько снижается (адренопауза), но секреция кортизола остается неизменной. Некоторые данные указывают на то, что большая часть «яичникового» тестостерона может секретироваться на самом деле корой надпочечников [93]. Вероятно, продукция тестостерона обеспечивается непрямым механизмом — превращением предшественников (ДГЭА и андростендиона) надпочечникового происхождения.

Несмотря на то что уровень ДГЭА-С снижается с возрастом (приблизительно на 2% в год) [94], недавно полученные данные позволяют предполагать, что в постменопаузе его концентрация временно повышается в перименопаузе и только после этого снова продолжает снижаться (*рис. 14.10*) [95]. В исследовании SWAN были получены интересные данные о том, что уровень ДГЭА-С наиболее высок у женщин китайского происхождения, а самый низкий — у женщин афроамериканского происхождения [95].

С возрастом также снижается и концентрация в крови тестостерона, что лучше всего демонстрируется снижением среднесуточной концентрации его в плазме (*рис. 14.11*) [95]. Благодаря роли надпочечников в уровне секреции тестостерона после наступления менопаузы [93], адреналэктомия или лечение дексаметазоном приводит к снижению секреции тестостерона до неопределяемых величин. В сравнении с уровнем общего тестостерона представляется более информативным определение концентрации биологически доступного, «свободного» тестостерона в крови менопаузальных женщин. После наступления менопаузы снижается уровень глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG), что приводит к повышению концентрации биологически доступного тестостерона и повышению индекса свободных андрогенов (*рис. 14.12*) [97]. У женщин, принимающих эстрогены внутрь, уровень концентрации циркулирующего свободного тестостерона чрезвычайно низок, потому что у них повышается уровень SHBG. Какое отношение это имеет к назначению андрогенов женщинам в менопаузе, мы обсудим в этой главе ниже.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

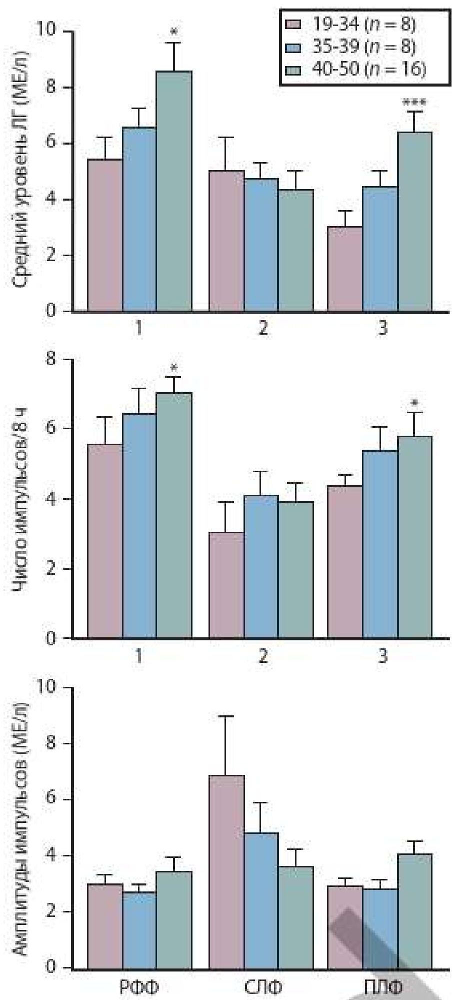


РИС. 14.13. Влияние возраста на характеристики импульсной секреции ЛГ (группы испытуемых составлены по годам возраста). Все испытуемые находились в одинаковых фазах менструального цикла. * P < 0,05; *** P < 0,001 (С изменениями из: Reame NE, Kelche RP, Beitins IZ, et al: Age effects on follicle-stimulating hormone and pulsatile LH secretion across the menstrual cycle of pre-menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1512–1518, 1996)

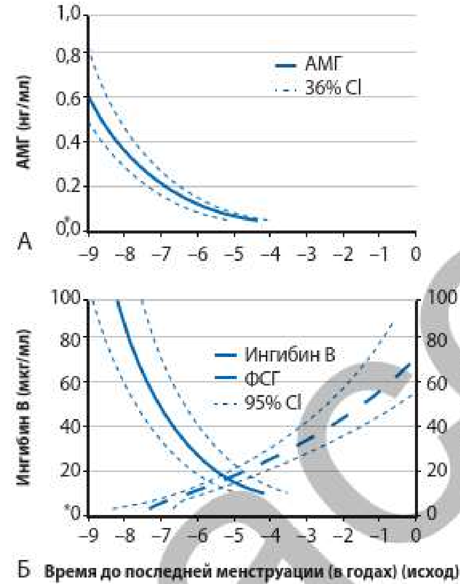


РИС. 14.14. Данные о концентрациях АМГ, ингибина В и ФСГ в течение периода, предшествующего менопаузе: А. Концентрация АМГ снижается до практически неопределяемых величин (0,05 нг/мл) за 5 лет до последней менструации, а концентрация ингибина В снижается до столь же низкого уровня (10 пг/мл) за 4 года до последней менструации; **Б.** Быстрое снижение АМГ в процессе старения до неопределяемой величины до наступления менопаузы (С изменениями из: McConnell D, et al: Anti-müllerian hormone and inhibin in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 93[9]:34768–34783, 2008)

Повышение уровня концентрации гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) происходит вследствие снижения секреции эстрадиола и ингибина, как было описано выше. Эстрогены чрезвычайно важны в регуляции продукции матричной РНК гонадотропин-рилизинг-гормона в нейронах I типа [98, 99]. Кроме того, повышение продукции гонадотропинов, наблюдаемое в менопаузе, усиливается дополнительно за счет субстанции Р [100], тахикининов, продуцируемых в гипертрофированных нейронах [101, 102], увеличение размеров которых происходит в результате снижения концентрации эстрадиола.

В отличие от грызунов, у которых, согласно экспериментальным данным, есть гипоталамический фактор, отвечающий за старение яичников [5, 104, 105], у женщин такой фактор пока не обнаружен. Согласно гипотезе, предложенной Wise, процессы старения головного мозга влияют на системы мозговых нейротрансмиттеров, регулирующих секрецию ГнРГ, чем нарушается генез фолликулов в яичнике и ускоряется наступление старости. Таким образом, ускорение потери фолликулов в конце 4-го десятилетия жизни происходит, согласно гипотезе, в результате нарушения ритмичности секреции ГнРГ[105].

Несмотря на то что какое-то влияние головного мозга на процессы старения, вероятно, существует, есть также множество данных о том, что менопауза индуцируется процессами в яичниках. В то время как у грызунов импульсная секреция ЛГ замедляется в процессе старения, у женщин частота и амплитуда импульсной секреции ЛГ возрастают по мере приближения менопаузы (*рис. 14.13*) [106]. У женщин в постменопаузе наблюдали изменение импульсной динамики секреции ГнРГ, а именно неспособность к увеличению амплитуды импульсов в ночное время [107]. Есть данные о том, что высокая частота и амплитуда импульсов ЛГ, наблюдаемая в первые несколько лет постменопаузы, сменяется замедлением в поздней менопаузе [108]; ясно, что этот эффект обусловлен старением *per se*.

Старение яичников — феномен генетически запрограммированный, и возобновление атрезии, ускоряющейся в среднем после 37,5 лет, до наступления естественной менопаузы, как было показано, почти в точности также происходит у шимпанзе [109]. С точки зрения гормонального статуса старение яичников лучше всего характеризуется небольшим повышением уровня ФСГ в сыворотке в начале менструального цикла (2–3-й день), снижением уровня ингибина В, а также крутым снижением содержания в крови АМГ, о чем было сказано выше (*рис. 14.14*) [110]. Было подтверждено, что после того как уровни ингибина В и АМГ становятся неопределяемыми, менопауза, как правило, наступает

через 4–5 лет (см. рис. 14.14, А). Были предложены несколько моделей предсказания возраста наступления естественной менопаузы, основанные на учете уровня АМГ. Выполненный недавно метаанализ показал, что АМГ является достаточно надежным предиктором с отношением риска 5,6–9,2 [21]. Тем не менее абсолютно надежных методов предсказания пока не существует, а кроме того, спорно, что это предсказание имеет какую-то практическую ценность.

АМГ является очень полезным и практичным детерминантом, так как претерпевает меньшие колебания от цикла к циклу в сравнении с ФСГ или ингибином В, и измерять его можно в любой фазе цикла [111]. Надо однако помнить, что пероральный прием контрацептивных средств может снизить уровень АМГ приблизительно на 20% [112].

Влияние на органы и системы

- Эстрогены оказывают мощное воздействие на анатомическое строение и функцию головного мозга, действуя через специфические рецепторы.
- Характерными симптомами снижения уровня эстрогенов во время менопаузы являются приливы или вазомоторная неустойчивость.
- Недавно полученные данные указывают на то, что в нейронах KNDy гипоталамуса, связанных с терморегулирующим центрами мозга, во время менопаузы происходят существенные изменения.
- После менопаузы уменьшается количество коллагена в тканях, что по меньшей мере отчасти является следствием падения уровня эстрогенов в крови.
- После менопаузы учащаются жалобы на поражения вульвы и влагалища — эта патология хорошо известна и описана.
- Лечение сглаживает симптомы, в том числе и боль во время полового акта.
- Остеопороз после наступления менопаузы усиливается в результате активации факторов воспаления в ответ на снижение концентрации эстрогенов в крови.
- Существуют несколько биохимических и рентгенологических методов определения обмена в костной ткани, но для выявления риска переломов первостепенное значение имеет определение прочности костей.
- Для предупреждения и лечения этих состояний в настоящее время имеется множество средств.
- Дегенеративный артрит — заболевание, характерное для пожилого возраста, но, возможно, он связан с дефицитом эстрогенов.
- Ведущей причиной смерти у пожилых женщин являются сердечно-сосудистые заболевания, риск которых повышается после наступления менопаузы.
- Эстрогены защищают от развития атеросклероза до наступления менопаузы, а у молодых женщин и после наступления менопаузы — до момента развития выраженного атеросклероза.
- Назначение эстрогенов молодым здоровым женщинам после наступления ранней менопаузы предупреждает развитие ишемической болезни сердца (ИБС) и снижает смертность от нее, но неэффективно при назначении пожилым женщинам и может даже оказаться вредным.
- Риск острого нарушения мозгового кровообращения повышается с возрастом и усугубляется ожирением и артериальной гипертонией.
- У более молодых женщин особенно велик риск ишемических инсультов, и этот риск еще больше повышается под влиянием факторов тромбоза.

Центральная нервная система

Эстрогены оказывают мощное влияние на головной мозг за счет воздействия на α- и β-рецепторы к эстрадиолу, а также за счет непосредственного действия на клеточные мембраны нейронов. Многие данные указывают на нейропротективные эффекты эстрогенов, а полученные ранее данные указывали на эффективность назначения эстрогенов в постменопаузе для предупреждения деменции и болезни Альцгеймера; однако в проспективных исследованиях эти данные не подтвердились. В основе приливов, наиболее яркого симптома наступления менопаузы, лежат хорошо изученные физиологические и гормональные изменения. Этиологию приливов объясняли сужением зоны терморегуляции, но новые данные указывают на то, что причиной могут быть изменения активности кисспептиновых, нейротензиновых и динорфиновых (KNDy) нейронов во время наступления менопаузы.

Головной мозг в большой степени восприимчив к действию эстрогенов и является также местом их образования [113]. Активность эстрогенов в головном мозге реализуется через ЭРα и ЭРβ. В настоящее время активно обсуждается вопрос о существование других, мембранных эстрогенных рецепторов [114]. Однако уже сейчас ясно, что в мозге работают геномные и негеномные механизмы действия эстрогенов. На *рис. 14.15* показано преобладание ЭРβ в коре головного мозга (теменной и лобной) и в мозжечке — на основании исследований мозга крыс [115, 116]. В то время как 17β-E_2 является специфическим лигандом для рецепторов обоих типов, некоторые синтетические эстрогены обладают большей аффинностью к ЭРβ.

Воздействие эстрогенов на головной мозг отличается большим разнообразием, согласно обзору Гендерсона (*вставка 14.2*) [117]; таким образом, у эстрогенов есть многочисленные функции, связанные с поддержанием общего здоровья, а также, в частности, с когнитивными способностями и настроением. Характерным признаком снижения концентрации эстрогенов в крови являются приливы, которые называют, кроме того, эпизодами вазомоторной лабильности.

Приливом обычно называют остро возникающее ощущение горячего тепла, в то время как вазомоторная лабильность включает в себя изменение восприятия этого ощущения, а также другие изменения, включая чрезвычайно сильную потливость. Приливы обычно удерживаются в течение 2 лет после стабилизации низкого уровня эстрогенов, но могут продолжаться и больше — до 10 и более лет [118, 119]. Недавнее лонгитудинальное исследование SWAN показало, что медианное значение продолжительности этого периода составляет 7,4 года [120]. У 10–15% женщин эти симптомы принимают мучительный характер и нарушают

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

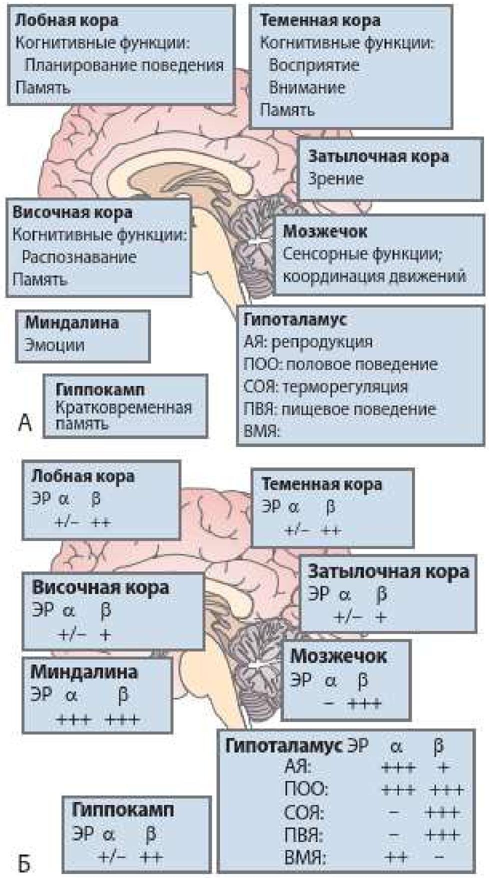


РИС. 14.15. Функциональные области головного мозга и распределение в них эстрогенных рецепторов у крыс: А. Каждая область головного мозга отвечает за специфические мозговые функции. Оптимальная активность мозга поддерживается за счет интеграции деятельности различных областей связывающими их нейронными путями; **Б.** Распределение мРНК ЭРα и ЭРβ в головном мозге крысы ([Б] С изменениями из: Cela V, Naftolin F: Clinical effects of sex steroids on the brain. In Lobo RA, editor: The treatment of postmenopausal women: basic and clinical aspects, ed 2, Philadelphia, 1999, Lippincott & Wilkins, pp. 247–262)

качество жизни [118, 121]. В США выраженность этих симптомов варьирует в зависимости от этнической принадлежности. Сильнее всего эти симптомы выражены у латиноамериканских и афроамериканских женщин, промежуточное положение занимают белые женщины, а в наименьшей степени они выражены у женщин азиатского происхождения (*рис. 14.16*) [122].

Снижение концентрации эстрогенов усугубляет тяжесть вазомоторных симптомов. Несмотря на то что конкретная причина приливов остается неясной, эти приступы являются результатом гипоталамического ответа (вероятно, опосредованного катехоламинами) на изменения эстрогенного статуса. Физиологические механизмы развития приливов изучены достаточно хорошо. Вызывается прилив рассеянием тепла, что доказывается повышением температуры на периферии (пальцы рук и ног); снижением электрического сопротивления кожи в сочетании с повышенной потливостью и снижением внутренней температуры тела (*рис. 14.17*). Есть и гормональные корреляты приливов, такие как повышение концентрации ЛГ в крови и повышение содержания в плазме проопиомеланокортиновых

Вставка 14.2. Влияние эстрогенов на функции головного мозга

1. Влияние на организацию функций.
 - Влияние на число нейронов, их морфологию и связи в критические фазы развития.
2. Нейротрофное действие
 - Дифференцировка нейронов.
 - Рост нейритов.
 - Образование синапсов.
 - Взаимодействие с нейротрофинами.
3. Нейропротективное действие
 - Защита от апоптоза.
 - Антиоксидантное действие.
 - Противовоспалительное действие.
 - Усиление мозгового кровотока.
 - Повышение транспорта глюкозы в мозге.
 - Ослабление кортикостероидного ответа на стресс.
 - Взаимодействие с нейротрофинами.
4. Влияние на нейротрансмиттеры
 - Ацетилхолин.
 - Норадреналин.
 - Серотонин.
 - Допамин.
 - Глютамин.
 - Гамма-аминомасляная кислота.
 - Нейропептиды.
5. Влияние на глиальные клетки
 - Влияние на белки, участвующие в патогенезе болезни Альцгеймера.
 - Предшественник амилоидного белка.
 - Тау-белок.
 - Аполипопротеин E.

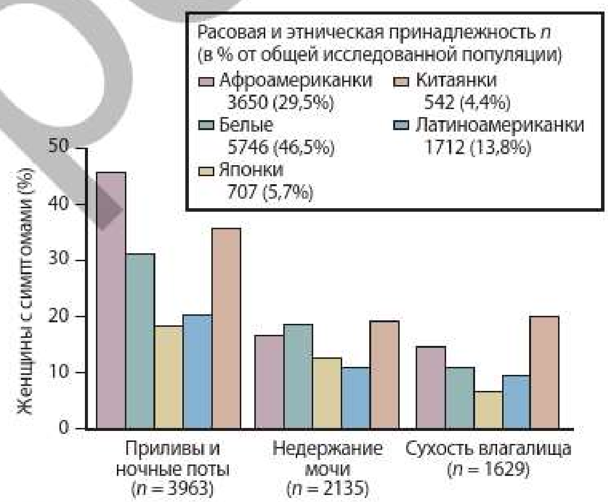


РИС. 14.16. Общенациональное исследование женского здоровья (SWAN): тяжесть симптомов (С изменениями из: Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, et al: Relation of demographic and lifestyle factors in symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40–55 years of age. *Am J Epidemiol* 152:463, 2000)

пептидов (АКТГ, β-эндорфина) во время прилива [124], но эти изменения можно считать эпифеноменами, а не причинами приливов. Тем не менее, как мы увидим ниже, возможно, имеет место взаимодействие в гипоталамусе между центрами терморегуляции и высвобождением ГнРГ и ЛГ.

Данные, опубликованные Freedman, показывают, что главной находкой у женщин в постменопаузе (независимо от наличия или отсутствия приливов) является сужение температурных порогов озноба и потливости (*рис. 14.18*) [125]. Эта идея была положена в основу

World peace!

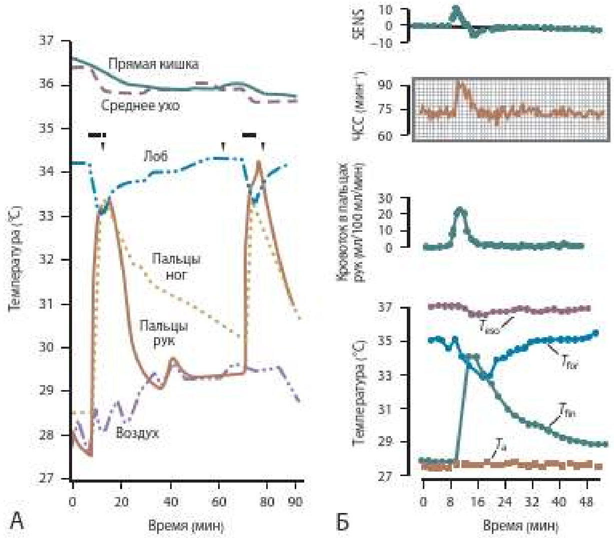


РИС. 14.17. Температурные реакции на два спонтанных прилива и один спровоцированный. Направленные вниз стрелки — моменты укола для забора крови из пальца. *Серые прямоугольники* указывают время начала прилива (Данные из: Molnar GW: Body temperature during menopausal hot flashes. *J Appl Physiol* 38:499–503, 1975)

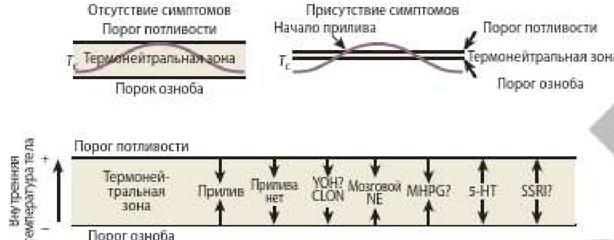


РИС. 14.18. Сужение термонейтральной зоны у женщин с клинически явными симптомами приливов (Данные из: Freedman RR: Menopausal hot flashes. In Lobo RA, editor: Treatment of the postmenopausal woman, ed 3, New York, 2007, Academic Press, pp.187–198)

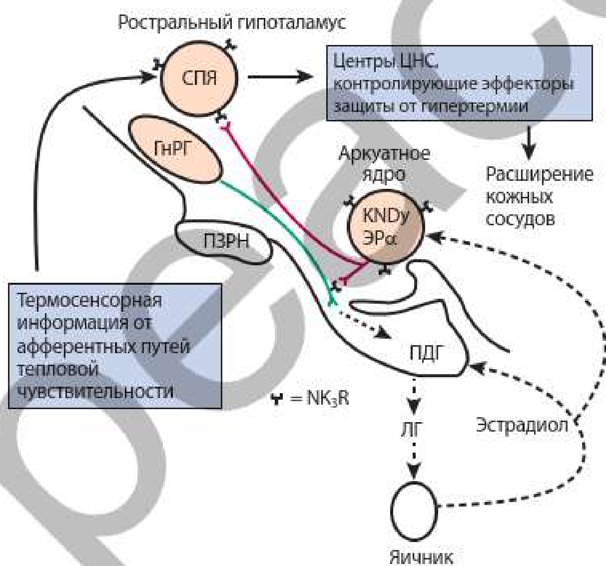


РИС. 14.19. На схеме (на модели крысиного мозга) показано, что нейроны KNDy не только влияют на импульсное высвобождение ГнРГ и секрецию гонадотропинов, но и взаимодействуют с термосенсорными и терморегуляторными центрами головного мозга. В менопаузе развивается гипертрофия KNDy-нейронов (С изменениями из: Mittleman-Smith MA, Williams H, Krajewski-Hall SJ, McMullen NT, Rance NE: Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin [KNDy] neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:19846–19851, 2012)

объяснения приливов, имеющих место в условиях дефицита эстрогенов; однако полученные недавно данные позволяют утверждать, что при этом происходят изменения в модуляции нейронной активности в мозге. Нейроны KNDy в гипоталамусе активируют кисспептиновые и другие рецепторы на ГнРГ-нейронах, чем активируют высвобождение ГнРГ. В то же самое время KNDy-нейроны воздействуют на терморегуляторные центры гипоталамуса. Дефицит эстрогенов, как было показано, приводит к увеличению размеров KNDy-нейронов и активации генов, кодирующих нейрокинин В и кисспептин, как показано на рис. 14.19 [126]. В эксперименте было показано, что нейрокинин В, активируя нейрокинин 3, индуцирует приливы у женщин в постменопаузе [127]. Активация нейронной системы KNDy приводит также к высвобождению ГнРГ и ЛГ, что и наблюдают при приливах. Следовательно, существует достаточная вероятность того, что специфические антагонисты нейрокининов (существуют препараты для перорального приема) могут подавлять приливы у женщин в менопаузе.

Одной из основных жалоб женщин, страдающих приливами, является жалоба на нарушение сна. Они часто по несколько раз просыпаются среди ночи, и им приходится менять постельное белье из-за профузной потливости. Нарушения ночного сна были исследованы с помощью непрерывной регистрации ЭЭГ (электроэнцефалографии) [129]. У женщин с приливами в менопаузе нарушается эффективность сна и наблюдается задержка перехода в фазу быстрых движений глаз в сравнении с женщинами, не страдающими приливами [118, 129]. Прерывистый сон приводит к повышенной утомляемости и раздражительности в течение дня. На фоне лечения эстрогенами частота пробуждений и приступов жара и потливости заметно снижается (*рис. 14.20*) [128, 131, 132]. Сон нарушается даже в тех случаях, когда женщина не осознает своих пробуждений. В одной серии наблюдений мониторинг ЭЭГ показал, что частота нарушений сна коррелирует с интенсивностью вазомоторных реакций.

У женщин в менопаузе назначение эстрогенов улучшало настроение, независимо от того, было ли угнетенное состояние основной жалобой или нет [133–139]. (Критики такой точки зрения утверждают, что на настроение влияют тягостные симптомы и нарушения сна.) Слепые исследования, проведенные с участием здоровых женщин, также подтверждают пользу подобного лечения [138]. При дефиците эстрогенов, например в менопаузе, часто наблюдают учащение случаев депрессии (клинической или субклинической). Однако сама по себе менопауза не вызывает депрессии, и несмотря на то что эстрогены смягчают ее симптомы, эстрогены нельзя назначать для лечение психических расстройств. Тем не менее в прошлом для лечения психических расстройств определенных типов применяли очень высокие фармакологические дозы эстрогенов

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

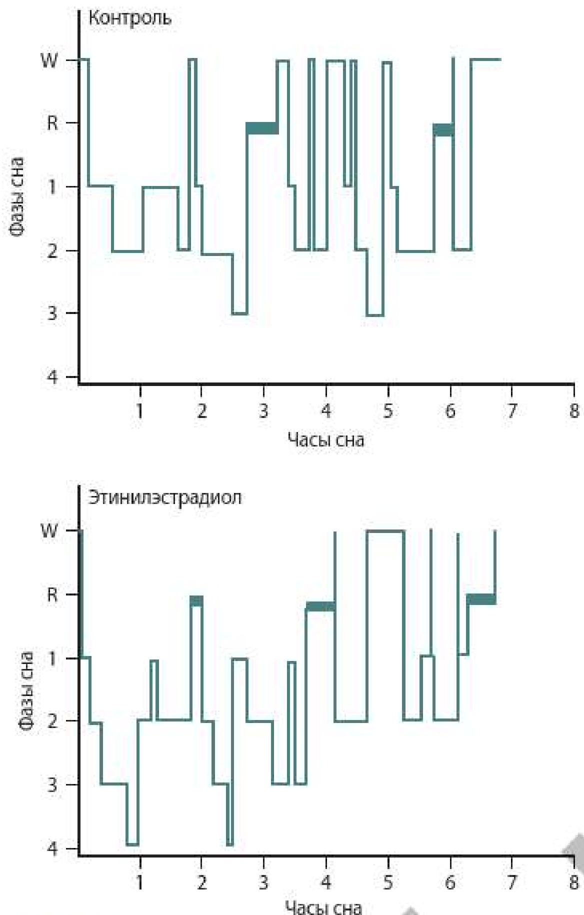


РИС. 14.20. Сомнограммы, зарегистрированные у пациентки с нарушениями сна до и после 30-дневного приема этинилэстрадиола в дозе 50 мкг 4 раза в день (С изменениями из: Erik Y, Tataryn IV, Meldrum DR, et al: Association of waking episodes with menopausal hot flushes. *JAMA* 245:1741–1744, 1981)

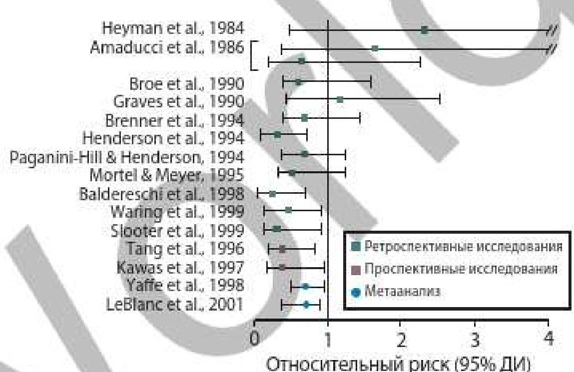


РИС. 14.21. Эстрогенная и гормональная заместительная терапия в отношении к риску развития болезни Альцгеймера (С изменениями из: LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD: Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 285:1489–1499, 2001)

[140–142]. Прогестерон, как правило, ослабляет влияние эстрогенов на настроение, хотя это воздействие является в высшей степени вариабельным [143–144].

Когнитивные расстройства у женщин в постменопаузе связаны как со старением, так и с дефицитом эстрогенов. Данные литературы варьируют относительно эффективности назначения эстрогенов для улучшения когнитивных способностей. В недавно проведенных исследованиях было показано, что назначение эстрогенов приводит к улучшению вербальной памяти [145–148] и сопровождается значительными изменениями на МРТ, свидетельствующими о заметной активации работы головного мозга [147–149].

Частота деменции у женщин нарастает с возрастом, и самой частой ее формой является болезнь Альцгеймера. Несколько нейротрофических и нейропротективных факторов, перечисленных во вставке 14.2, могут иметь отношение к тому, как дефицит эстрогенов может нарушать защиту от развития болезни Альцгеймера. Кроме того, эстрогены играют позитивную роль в усилении функций нейротрансмиттеров, которые страдают у женщин с болезнью Альцгеймера. Эта функция эстрогенов чрезвычайно важна для работы холинергической системы, которая в первую очередь страдает при болезни Альцгеймера [150, 151].

В обсервационных исследованиях было показано, что назначение эстрогенов после наступления менопаузы снижало вероятность развития или задерживало наступление болезни Альцгеймера (*рис. 14.21*) [152–163]. Однако пока на эту тему не были выполнены рандомизированные проспективные исследования. Ясно, однако, что если эстрогены играют благотворную роль, то только у тех женщин, которые принимают эстрогены на фоне наступления менопаузы; у женщин более старшего возраста назначение эстрогенов может причинить вред. В недавнем краткосрочном исследовании не удалось показать положительный эффект в отношении когнитивных способностей как у женщин, принимавших эстрогены в период до 6 лет после наступления менопаузы, так и у женщин, принимавших их в период на 10 лет позже [166]. Правда, другие, недавно проведенные исследования позволили предположить, что у женщин, получавших эстрогены в ранний период после наступления менопаузы, наблюдали меньше амилоидных отложений, в особенности у носительниц аллеля Apo-E, который считается фактором риска развития болезни Альцгеймера [167]. Если болезнь Альцгеймера уже развилась, то назначение эстрогенов едва ли окажется полезным [168]. В исследовании, проведенном в рамках «Инициативы во имя здоровья женщин», у женщин старше 65 лет, в первый раз получавших эстрогены и прогестерон, наблюдали снижение когнитивных способностей [169], что было статистически недостоверно у женщин, получавших только эстрогены [170]. Тем не менее к настоящему времени не получены убедительные данные, подтверждающие наблюдения, согласно которым у относительно молодых женщин в постменопаузе эстрогены оказывают благотворное действие, предупреждая снижение когнитивных способностей и уменьшая риск развития болезни Альцгеймера.

Коллаген

Эстроген оказывает положительное влияние на *коллаген*, являющийся важным компонентом костей и кожи, и служит главной опорной тканью в структурах таза

и мочевого тракта. В фибробластах кожи обнаруживаются рецепторы к эстрогенам и андрогенам. Приблизительно 30% коллагена кожи теряются в течение первых 5 лет после наступления менопаузы, а в течение первых 10 лет после наступления менопаузы потери коллагена составляют приблизительно 2% в год [171]. Эта статистика, которая касается также потери массы костей в постменопаузе, говорит о тесной связи между толщиной кожи, степенью потери костной массы и риском остеопороза [172].

Несмотря на то что данные литературы несколько противоречивы, терапия эстрогенами в целом повышает содержание коллагена после наступления менопаузы и существенно увеличивает толщину кожи через 2 года лечения [171, 173–177]. Вероятно, в этом случае имеет место бимодальный эффект, так как высокие дозы эстрогенов приводят к уменьшению толщины кожи [171–178]. Эффект поддержания синтеза коллагена эстрогенами оказывает важное влияние на состояние гомеостаза костей и структур таза после наступления менопаузы. Ослабление коллагеновой поддержки и атрофия слизистой оболочки влагалища и мочеиспускательного канала может играть важную роль в появлении таких симптомов, как выпадение влагалища и недержание мочи [179, 180].

Симптомы недержания мочи и раздраженного мочевого пузыря наблюдают у 20–40% женщин в перименопаузе и постменопаузе [181–183]. Склонность к выпадению матки и другим гинекологическим расстройствам, возникающим вследствие ослабления коллагеновой поддержки, так же как осложнения со стороны мочевыводящих путей, можно успешно лечить назначением эстрогенов [184–186]. Эстрогены способствуют смягчению симптомов, хотя объективные показатели уродинамики значимо не изменяются [187, 188]. Назначение эстрогенов также существенно снижает частоту повторных инфекций мочевого тракта [189]. Эти данные были получены при местном, вагинальном, а не системном введении эстрогенов. Парадоксально, но системное введение эстрогенов может привести к усугублению связанного со стрессом недержания мочи, а местное применение служит методом профилактики такого императивного недержания [190].

В Швеции было показано, что восстановление контроля за деятельностью мочевого пузыря у пожилых женщин на фоне применения эстрогенов позволило снизить частоту направления таких женщин в дома престарелых [191]. Эстрогены, возможно, также играют важную роль в заживлении ран. В этих ситуациях проявляется усиливающее действие эстрогенов на эффекты факторов роста, таких как ТФР-β [192, 193].

Атрофия гениталий

На фоне дефицита эстрогенов часто проявляются симптомы со стороны вульвы и влагалища. В перименопаузе симптомы сухости и атрофии наблюдают у 21 и 15% женщин соответственно. Эти симптомы быстро прогрессируют, и через 4 года показатели возрастают до 47 и 55% соответственно [194, 195]. На фоне этих изменений чаще возникают жалобы сексуального характера; частота болей во время полового акта возрастает до 41% у сексуально активных женщин в возрасте 60 лет [196]. Дефицит эстрогенов приводит к истончению и побледнению слизистой оболочки влагалища. Снижается влажность слизистой оболочки, возрастает pH (как правило, до значений выше 5), а на самой слизистой возникают признаки воспаления и небольшие петехии.

На фоне лечения эстрогенами изменяется цитология влагалищного мазка, доминирование парабазальных клеток сменяется увеличением числа поверхностных клеток. Наряду с этими изменениями снижается pH в среде влагалища, возрастает вагинальный кровоток, увеличивается разность потенциалов между наружным и внутренним слоем слизистой оболочки влагалища до уровня, характерного для женщин в пременопаузе [197]. Недавние исследования показали, что интравагинальное применение ДГЭА (в виде мазей 0,25–1%) эффективно влияет на клеточный состав слизистой оболочки и устраняет симптомы атрофии, вероятно, за счет усиления конверсии ДГЭА в другие андрогены и эстрогены [198]. Этот препарат (прастерон), в настоящее время доступный в аптеках, был одобрен FDA для назначения при симптомах диспареунии у женщин в постменопаузе.

Потеря костной ткани

Надежно установлено, что дефицит эстрогенов является причиной потери костной ткани. Эту потерю можно впервые обнаружить, когда в перименопаузе нарушается регулярность менструаций. В течение полутора лет до и в течение полутора лет после наступления менопаузы минеральная плотность костей позвоночника снижается на 2,5% в год в сравнении с 0,13% ежегодного снижения в пременопаузе [199, 200]. При эстрогенной недостаточности потери костной ткани в трабекулах (в позвоночнике) выше, чем потери в компактном веществе кортикального слоя костей.

Потеря костной ткани в постменопаузе, ведущая к остеопорозу, является существенной проблемой здравоохранения. 35% белых женщин в постменопаузе страдают остеопорозом, по данным исследования минеральной плотности костей [201]. Риск переломов у этих женщин равен 40% [202]. Заболеваемость остеопорозом и связанная с ней экономическая нагрузка на здравоохранение подтверждены многочисленными наблюдениями [203]. Интересно в этой связи отметить, что остеопорозом страдают и 19% белых мужчин.

Потеря костной массы в значительной мере обусловлена действием половых стероидов по механизму, который более подробно будет описан ниже в этой главе. Достижение пика костной массы к концу 2-го десятилетия жизни (*рис. 14.22*) [204] является главным условием того, что последующая потеря костной массы на фоне старения и эстрогенной недостаточности не приведет к раннему развитию остеопороза. Эстрадиол, совместно с гормоном роста и инсулиноподобным фактором роста 1, обеспечивает удвоение костной

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

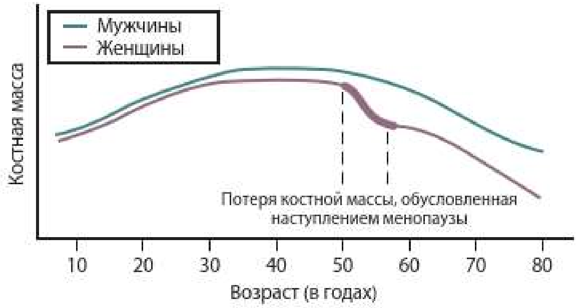


РИС. 14.22. Динамика изменения костной массы в зависимости от пола и возраста (С изменениями из: Finkelstein JS. In Cecil RL, Bennett JC, editors: Cecil textbook of medicine, ed 21, Philadelphia, 1999, Saunders, pp 1366–1373; and Riggs BL, Melton LJ: Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 314:1676–1686, 1986)

массы ко времени пубертата [205], закладывая начало достижению ее пика. Дефицит эстрогенов в постпубертатном периоде (аменорея различного происхождения) существенно снижает пик значения костной массы в дальнейшем. Важными детерминантами достижения адекватного пика костной массы являются полноценное питание и достаточный уровень потребления кальция. Эстроген играет важную роль в наращивании массы костей как у женщин, так и у мужчин, в то время как тестостерон важен для укрепления надкостницы, поэтому у мужчин кортикальный слой костей толще и прочнее, чем у женщин [206, 207].

Эстрогенные рецепторы присутствуют на остеобластах [208, 209], остеокластах [210, 211] и остеоцитах [212, 213]. В кортикальном слое костей присутствуют как ЭРα, так и ЭРβ, в то время как ЭРβ преобладают в губчатой кости и в трабекулах [214]. Считают, однако, что самую важную роль в реализации действия эстрогенов на кости играют ЭРα.

Эстрогены подавляют процессы обмена в костной ткани и поддерживают постоянную скорость образования костной ткани [215]. Кость ремодулируется в пределах функциональных единиц, называемых *остеонами*, где уравновешены процессы резорбции и формирования костной ткани [216]. В течение жизни множество участков костного скелета проходят процесс активного обмена. Эстрогены подавляют активность остеокластов, стимулируя их апоптоз, а следовательно, уменьшая продолжительность их жизни [217]. Влияние эстрогенов на остеобласты выяснено хуже, но известно, что эстрадиол выступает антагонистом глюкокортикоидов, которые стимулируют апоптоз остеобластов [215, 218]. Дефицит эстрогенов усиливает активность ремоделирования в остеонах, удлиняет фазу резорбции и укорачивает фазу образования костной ткани [215]; кроме того, эстрогены стимулируют рекрутирование остеокластов в остеоны и, следовательно, приводят к преобладанию резорбции над образованием костной ткани.

Молекулярные механизмы действия эстрогенов на кость включают подавление продукции воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли, что подавляет процессы резорбции костной ткани. Лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B (RANKL), цитокин семейства фактора некроза опухоли, отвечает за дифференцировку и действие остеокластов [219–221]. Схема взаимодействия всех этих факторов была предложена Риггсом (*рис. 14.23*) [217].

Риггс предположил, что у женщин потеря костной ткани происходит в две фазы. В первой фазе на фоне падения уровня эстрогенов с наступлением менопаузы наблюдают ускорение потери костной ткани главным образом в губчатой кости трабекул. В течение 4–8 лет может произойти потеря 20–30% губчатой кости и 5–10% кортикальной костной ткани [222]. После этого наступает замедленная фаза с потерей 1–2% костной ткани в год; в ходе этой фазы теряется пропорционально больше кортикальной костной ткани. Считают, что резорбция костной ткани в этой фазе индуцируется преимущественно вторичным гиперпаратиреозом [223]. Разрушение костной ткани в первой

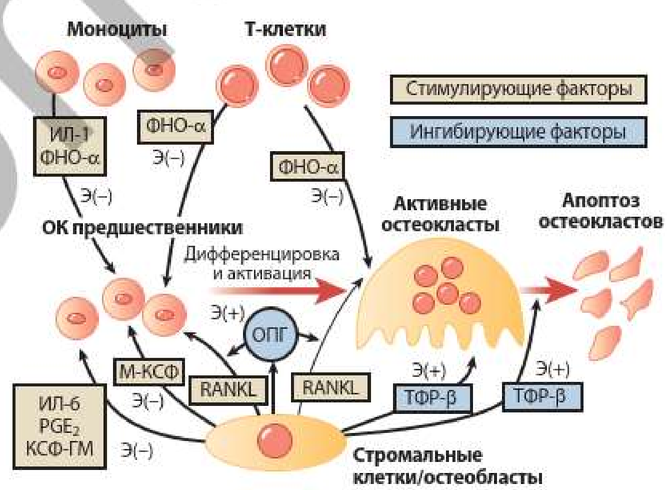


РИС. 14.23. Модель реализации эффектов эстрогенов (Э) на образование и функцию остеокластов за счет цитокинов в среде костного мозга. Стимулирующие факторы указаны *оранжевым цветом*, а ингибирующие — *синим*. Положительные (+) и отрицательные (–) эффекты Э на эти регуляторные факторы показаны *красным*. Согласно приведенной модели, регуляция осуществляется множеством согласованно действующих цитокинов. *КСФ-ГМ* — колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов; *ИЛ* — интерлейкин; *М-КСФ* — колониестимулирующий фактор моноцитов; *ОК* — остеокласты; *ОПГ* — остеопротегерин; PGE_2 — простагландин E_2; *ТФР-β* — трансформирующий фактор роста β; *ФНО-α* — фактор некроза опухоли α (С изменениями из: Riggs BL: The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest*, 106:1203–1204, 2000)

World peace!

Табл. 14.2. Способы оценки остеопении

Методика	Анатомическое место исследования	Точность *in vivo* (%)	Время исследования и анализа (мин)	Эквивалентная доза облучения (мкЗв)
Обычная рентгенография	Позвоночник, тазобедренный сустав	–	< 5	2000
Радиограмметрия	Кисть	1–3	5–10	< 1
Рентгеновская абсорбциометрия	Кисть	1–2	5–10	< 1
Одноэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия	Предплечье, пятка	1–2	5–10	< 1
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия	Позвоночник, тазобедренный сустав, предплечье, тотальная всего скелета	1–3	5–20	1–10
Количественная компьютерная томография	Позвоночник, предплечье, тазобедренный сустав	2–4	10–15	50–100
Количественное УЗИ	Пятка, кисть, голень	1–3	5–10	Отсутствует

С изменениями из: van Kuijk HK: Detection of osteopenia. In Lobo RA, editor. Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinical aspects, ed 2, Philadelphia, 1999, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 287–292.

фазе усугубляется на фоне эстрогенной недостаточности уменьшением объема растяжений и механических нагрузок, которые способствуют сохранению гомеостаза костной ткани [224–226].

Генетические влияния более важны в достижении пика костной массы (вклад наследственных факторов составляет от 50 до 70%), чем в потере костной ткани. В скорости потери массы костей играют роль полиморфизмы гена, кодирующего рецепторы к витамину D, гена ТФР-β и сайта связывания Sp1 на клетках коллагена типа AI [227].

Тестостерон играет важную роль в образовании костной ткани, но даже у мужчин роль эстрогенов является не менее значимой [228–230]. Было показано, что масса костной ткани увеличивается у мужчин с дефицитом ароматазы после введения эстрогенов [231].

Массу костной ткани можно оценить с помощью различных рентгенологических методов (*табл. 14.2*) [232]. *Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия* стала стандартом диагностики остеопении и остеопороза. Для определения стандартизованного отклонения величины костной массы пациента от средней величины костной массы здорового молодого взрослого человека используют показатель T (T-score). Остеопению диагностируют при отклонении, равном –1 ÷ –2,5 стандартных отклонений; остеопороз, соответственно, диагностируют при T-показателе, меньшем –2,5. Так как масса костной ткани не вполне отражает прочность кости, которая одна важна в определении риска переломов, были предприняты несколько попыток создать критерии оценки именно прочности костей. Представляется важным определение биохимических процессов, происходящих в костной ткани, в дополнение к определению массы костной ткани. Одним из новых методов является определение микроскопической архитектоники костной ткани, так называемая виртуальная биопсия, за счет использования периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения (*рис. 14.24*) [233]. Эта методика используется для оценки прочности и хода образования костной ткани для диагностики половых различий в росте и развитии костной ткани у мальчиков

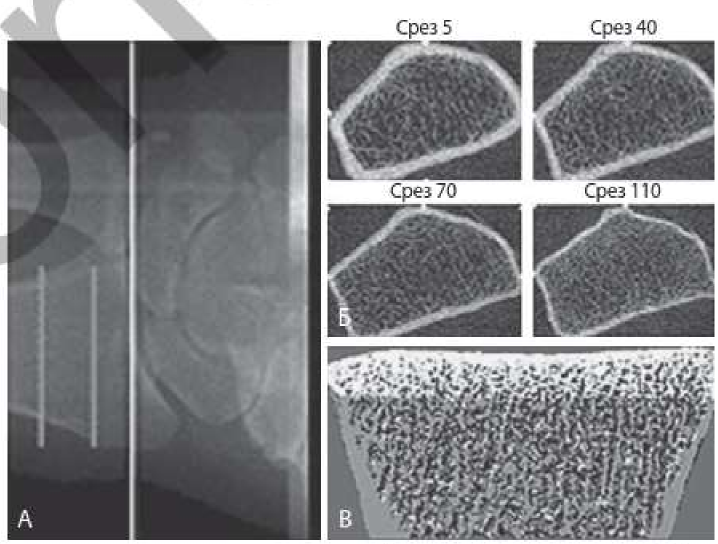


РИС. 14.24. Периферическая количественная компьютерная томография высокого разрешения: А. Рентгенограмма дистального отдела лучевой кости; линиями указаны границы исследуемого участка; **Б.** Репрезентативные изображения срезов томографической картины; **В.** Репрезентативное трехмерное изображение (С изменениями из: Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, et al: Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res* 21:124–131, 2006)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

и девочек и оценки риска переломов в этих группах [234]. Для оценки резорбции и образования костной ткани используют также определение различных биохимических маркеров в крови и моче (*табл. 14.3*). В настоящее время эти биохимические методы чаще всего используют для оценки эффективности терапии, направленной на уменьшение резорбции костной ткани. Биохимические анализы позволяют получить функциональную информацию, полезную для оценки прочности костей, а также быстрее отслеживать изменения в соотношении резорбции и образования костной ткани, чем это позволяют методы рентгеновской визуализации. Правда, результаты биохимических методов слабо коррелируют с результатами измерения плотности костной ткани.

К настоящему времени разработано много средств для профилактики остеопороза. Целесообразность назначения эстрогенов зависит от наличия или отсутствия других показаний для их назначения, а также от наличия противопоказаний. Было показано, что эстрогены снижают риск развития остеопороза, а также уменьшают частоту связанных с остеопорозом переломов. В исследовании WHI было показано, что частота переломов шейки бедра, а также переломов другой локализации уменьшалась при назначении конъюгированных лошадиных эстрогенов (КЛЭ) в сочетании с медроксипрогестероном, а также при назначении одних только лошадиных эстрогенов; такое профилактическое действие наблюдают в группах женщин, не страдающих остеопорозом. Действительно, когда продолжали наблюдать когорту женщин, прекративших прием эстрогенов после окончания исследования, выяснилось, что риск перелома шейки бедра повысился у таких женщин в сравнении с женщинами, которые продолжили прием [236, 237].

Раньше считали, что для предупреждения остеопороза необходимо назначать дозу лошадиных эстрогенов не ниже 0,625 мг, но теперь известно, что достаточно дозы 0,3 мг в сочетании с прогестинами (эта комбинация эффективно предупреждает потерю костной ткани) [238, 239], хотя данных о влиянии этого сочетания на частоту переломов пока нет. Неясно, увеличивает ли добавление в схему лечения прогестинов, которые стимулируют образование костной ткани, ее массу. Возможно, в эффективности терапии играют роль андрогенные свойства некоторых прогестинов, например нортиндрона ацетата [240].

Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (SERM), такие как ралоксифен, дролоксифен и тамоксифен, как было показано, снижают скорость резорбции костной ткани. В масштабном проспективном исследовании было показано, что ралоксифен снижает частоту переломов позвоночника [241]. Было также показано, что тиболон является эффективным средством лечения остеопороза. Тиболон (недоступен в США) обладает свойствами SERM, но не является, строго говоря, средством этой группы, так как благодаря своим метаболитам обладает эстрогенными, антиэстрогенными, андрогенными и прогестиновыми свойствами. Тиболон не стимулирует пролиферацию клеток матки и молочной железы и благотворно

Табл. 14.3. Маркеры обмена в костной ткани

Маркер	Биологическая жидкость для анализа
Маркеры резорбции костной ткани	
Поперечно связанный N-телопептид типа 1 коллагена (NTX)	Моча, сыворотка крови
Поперечно связанный С-телопептид типа 1 коллагена (CTX)	Моча (αα и ββ формы), сыворотка крови (ββ форма)
Продуцируемый под действием матриксных металлопротеиназ телопептид типа 1 коллагена (ICTP или CTX-MMP)	Сыворотка крови
Дезоксипиридинолин, свободный и связанный с белком (fDPD, DPD)	Моча, сыворотка крови
Гидроксипролин (OHP)	Моча
Гликозил-гидроксилизин (GylHyl)	Моча, сыворотка крови
Пиридинолин, свободный и связанный с белком (fPYD, PYD)	Моча, сыворотка крови
Спиральный пептид (HelP)	Моча
Устойчивая к винной кислоте кислая фосфатаза, 5b изоформа, характерная для остеокластов (TRACP 5b)	Сыворотка крови, моча
Катепсин К	Моча, сыворотка крови
Фрагменты остеокальцина (*u*OC)	Моча
Маркеры образования костной ткани	
Остеокальцин	Сыворотка крови
С-конца пропептид проколлагена типа 1 (PICP)	Сыворотка крови
N-конца пропептид проколлагена типа 1 (PINP)	Сыворотка крови
Костная щелочная фосфатаза (bone ALP)	Сыворотка крови

Данные взяты из: Eastell R, Yannon RA: Biochemical markers of bone turnover. In Lobo RA, editor: Treatment of the menopausal woman basic and clinicalaspects, 3 ed, St Louis, 2007, Elsevier Academic Press, pp. 337–350.

действует на симптомы вазомоторной неустойчивости. Он предупреждает развитие остеопороза, а также эффективен в лечении уже диагностированного остеопороза [242, 243].

Было показано, что бисфосфонаты проявляют высокую эффективность в профилактике и лечении остеопороза. При назначении средств этого класса (этидронат, алендронат, резидронат, ибандронат и золедроновая кислота) происходит включение бисфосфоната в гидроксиапатиты костей, что увеличивает их массу. Время полувыведения бисфосфонатов в костной ткани может достигать 10 лет [244]. Большая часть данных была получена на фоне приема алендроната, который в суточной дозе 5 мг (35 мг в неделю) предупреждает потери костной ткани; при назначении дозы 10 мг в сутки (70 мг в неделю) алендронат является эффективным средством лечения диагностированного остеопороза; было показано, что лечение в такой дозе вызывает снижение частоты переломов позвоночника и шейки бедра [245]. Ибандронат назначают внутрь в дозе 150 мг в месяц или в виде инъекций (3 мг) каждые 3 месяца. В первую очередь это лечение

World peace!

эффективно в плане предупреждения переломов позвоночника. Золедроновая кислота отпускается в виде раствора для внутривенного введения — 5 мг в виде инфузии в течение 15 минут.

Высказывались опасения относительно препаратов этого класса, так как было показано, что в результате их резорбтивного воздействия на костную ткань повышается частота переломов длинных трубчатых костей (например, бедренной) в результате развития «хрупкости» костей [246]. Такие осложнения имеют место только на фоне длительного приема (не меньше 7 лет), а частота переломов не превышает 3,2–50 на 100 тыс. женщин [246]. Высказывались также опасения в связи с развитием остеонекроза нижней челюсти, но это осложнение по большей части имеет место при плохом состоянии зубов, а в прочих случаях встречается с частотой не более 1 на 100 тыс. женщин [247]. При длительном лечении наблюдают также фибрилляцию предсердий, хотя и это осложнение встречается весьма редко [248]. Эти побочные эффекты являются типичными для бисфосфонатов. Тем не менее так как эти осложнения встречаются редко, то нет надежных данных, полученных даже при наблюдении пациенток, получающих бисфосфонаты 10 и более лет. По этой причине бисфосфонаты не рекомендуется назначать относительно молодым женщинам до наступления естественной менопаузы, и их нельзя назначать женщинам, планирующим беременность.

Было показано, что подкожные ежедневные инъекции кальцитонина в дозе 50 МЕ или ежедневное интраназальное введение в дозе 200 МЕ подавляют резорбцию костной ткани. Было также установлено уменьшение частоты переломов позвоночника [249, 250] на фоне лечения кальцитонином. Длительная эффективность в долгосрочной перспективе пока не установлена.

В лечении женщин с остеопорозом применяли также фториды, так как они отчетливо повышают плотность костной ткани [251]. В настоящее время фторид натрия назначают в низкой дозе (50 мкг ежедневно) (для предупреждения развития гастрита); такое лечение, как было показано, эффективно предупреждает переломы позвоночника [252, 253].

Деносумаб является моноклональным антителом, направленным против RANKL — фактора, секретируемого остеобластами и приводящего к резорбции костной ткани (см. рис. 14.22). Это очень мощное антирезорбтивное средство. Деносумаб в дозе 60 мг вводится подкожно 1 раз в 6 месяцев, а поскольку он является прежде всего средством профилактики, то его обычно назначают как средство второго ряда в трудных случаях. Деносумаб эффективен как в отношении переломов позвоночника, так и переломов шейки бедра [254], но в отличие от бисфосфонатов обладает более коротким действием и быстро вымывается из костей, не связываясь с ними, как это происходит с длительно действующими бисфосфонатами. Кроме того, деносумаб лишен и других побочных эффектов бисфосфонатов (переломы трубчатых костей, остеонекроз и др.), описанных выше. Благодаря этим свойствам и благоприятному воздействию на прочность костей позвоночника и таза, деносумаб стал популярным средством лечения. Тем не менее долговременные последствия его применения неизвестны, так как это новое средство иммунной терапии.

Ингибитор катепсина К, оданакатиб, также эффективно подавляет резорбцию костной ткани, и в клинических испытаниях было показано его благотворное действие на состояние костей позвоночника и других частей скелета [255]. Однако для применения в клинической практике оданакатиб пока недоступен.

Промежуточный паратиреоидный гормон (PTH 1–34, терипаратид) является лекарством, которое увеличивает массу костей у женщин с остеопорозом. В рандомизированном клиническом испытании длительностью 3 года было показано увеличение плотности костей позвоночника и бедренной кости и снижение частоты переломов [256]. Это лечение доступно в США в стандартной дозе 20 мкг в сутки в виде подкожных инъекций. Курс не должен длиться больше 18 месяцев. Лечение дорогое и должно назначаться в трудных случаях женщинам с переломами в анамнезе [257].

Другим лекарством, обладающим свойством стимулировать образование костной ткани, является моноклональное антитело, направленное против склерозина. Склерозин является ингибитором нормального формирования костной ткани и активируется сигнальной системой Wnt. В то время как это моноклональное антитело, ромосозумаб, продемонстрировало свою высокую эффективность в стимуляции образования костей [258], повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанное с его применением, оказалось неприемлемо высоким; маловероятно, что это средство будет разрешено к клиническому применению.

Дополнительным средством предупреждения остеопороза являются кальций, витамин D и физические нагрузки. Прием кальция с витамином D повышает плотность и массу костей только у пожилых и старых пациентов [259]. Назначение этих препаратов в виде единственной терапии не считается эффективным средством лечения остеопороза. Суточный прием кальция женщинами, не получающими препараты, подавляющие резорбцию костей, должен составлять 1200–1500 мг; одновременно надо принимать ежедневно 400–800 МЕ витамина D. Концентрация в сыворотке крови 25-гидроксивитамина D является аномально низкой (< 20 нг/мл) в большой популяции женщин, особенно в регионах с низкой инсоляцией. Занятия спортом и физические нагрузки способствуют увеличению массы мышц и костей, а также предупреждают высокую частоту падений [260, 261]. Инструкции по лечению остеопороза были опубликованы Национальным фондом остеопороза, последние дополнения и исправления были внесены в 2013 г. (www.nof.org). Последний анализ ситуации показал, что в лечении, направленном на профилактику переломов, нуждаются 37% женщин [262]. ВОЗ также опубликовал инструкции для оценки индивидуального риска развития остеопороза, основанной на анамнезе, антропометрии и данных о минеральной плотности костей. Эту инструкцию, которая называется Fracture Risk Assessment Tool, можно найти на сайте www.shef.ac.uk/FRAX.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Дегенеративный артрит

Хронический артрит часто является причиной инвалидности у женщин в постменопаузе, и так как он часто сочетается с пожилым и старческим возрастом, можно полагать, что в развитии этого заболевания определенную роль играет дефицит эстрогенов. Было показано, что введение эстрогенов после наступления менопаузы подавляет разрушение хондроцитов, каковое является ключевым звеном в развитии артрита [263, 264]. В исследовании WHI было показано, что назначение одних только эстрогенов значительно снижает заболеваемость остеоартритом [264, 265]. Тем не менее этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Давно и отчетливо доказано, что после наступления менопаузы у женщин возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Данные Фремингемского исследования [266] показали, что заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями у женщин до наступления менопаузы в 3 раза меньше, чем у мужчин (3,1 случай на 1000 женщин в возрасте от 45 до 49 лет). В возрасте от 75 до 79 лет заболеваемость мужчин и женщин приблизительно равна (53 и 50,4 случая на 1000 в год соответственно). Этот тренд также распространяется и на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от пола. ИБС является ведущей причиной смерти у женщин, а риск смерти в постменопаузе от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 31% в сравнении с риском смерти от рака молочной железы (3%) [267].

В то время как сердечно-сосудистые заболевания превалируют в заболеваемости у женщин только спустя годы после наступления менопаузы, преждевременное прекращение функции яичников (до наступления возраста естественной менопаузы) представляет собой более значимый риск. Ранняя менопауза, наступающая до достижения возраста 35 лет, повышает риск инфаркта миокарда в 2–3 раза, а оофорэктомия, выполненная до этого возраста, повышает риск в несколько раз [268].

Был проведен анализ нескольких исследований на эту тему [269], результаты которого представлены на *рис. 14.25*; в этих данных отражено влияние ранней менопаузы на заболеваемость и тип сердечно-сосудистых заболеваний. На основании этих данных можно предполагать, что двусторонняя оофорэктомия повышает смертность, даже если операцию выполняют после наступления менопаузы, до возраста приблизительно 60 лет. Это изменение общей смертности происходит из-за повышения заболеваемости сердечными болезнями, а это позволяет предположить, что протективный эффект яичников продолжает проявляться и после наступления естественной менопаузы [270].

При исследовании конкретных причин повышения сердечно-сосудистых заболеваний было выяснено, что самой частой причиной является резкое повышение уровня концентрации холестерина у женщин в постменопаузе. Изменения веса тела, артериального давления и уровня глюкозы крови по мере старения, хотя и играют важную роль, не являются столь важными факторами, как повышение уровня холестерина, что отличает женщин от мужчин. Повышение уровня общего холестерина объясняется повышением концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-Х). Повышается также уровень окисления ЛПНП-Х, так же как и уровень липопротеинов очень низкой плотности (ЛРОНП). Проявляется также тенденция к снижению уровня концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), но это изменение проявляется медленно и несравнимо по величине с изменением ЛПНП-Х [271].

Свертываемость крови меняется незначительно, так как имеет место действие противодействующих факторов. Происходит повышение активности некоторых

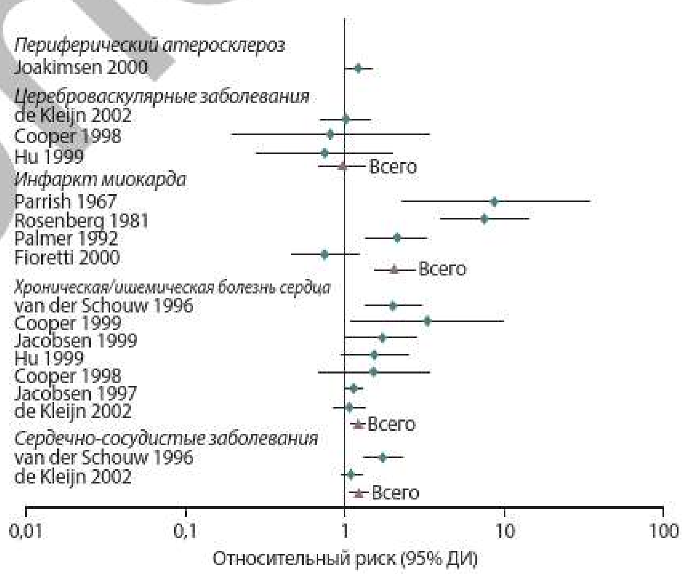


РИС. 14.25. Влияние «ранней» менопаузы на сердечно-сосудистые заболевания разных типов (Из: Atsma F, Bartelink ML, et al: Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 13[2]:265–279, 2006 [review]. See reference 68 for data sources)

World peace!



РИС. 14.26. Ранняя стадия атеросклероза и стадия эстерифицированных атеросклеротических бляшек, и благотворный и отрицательный эффект терапии эстрогенами в каждой из этих стадий. МКА — молекула клеточной адгезии; СОХ-2 — циклооксигеназа-2; ЭР — эстрогенный рецептор; ГЗТ — гормональная заместительная терапия; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; БХМ — белок хемоаттракции моноцитов; ММП — матриксная металлопротеиназа; ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа; СГМК — сосудистая гладкомышечная клетка (Из: Mendelsohn ME, Karas RH: Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 308[5728]:1583–1587,2005 [review])

факторов свертывания (фактора VI, фибриногена и ингибитора активатора плазминогена 1), но одновременно происходит и повышение активности антикоагулянтов, таких как антитромбин III, плазминоген, протеин С и протеин S [272]. Повышается уровень маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок и цитокины; после менопаузы уменьшается скорость кровотока во всех сосудистых бассейнах. Снижается продукция простациклинов, повышается уровень эндотелина, а вазомоторный ответ на ацетилхолин становится констриктивным в связи со снижением активности синтазы окиси азота. На фоне приема эстрогенов все эти показатели нормализуются, а коронарные сосуды начинают реагировать расширением на действие ацетилхолина, что сочетается с соответствующим увеличением кровотока [273–280]. На фоне приема эстрогенов также происходит увеличение содержания нитритов и нитратов в плазме крови, но зато снижается содержание ангиотензин-превращающего фермента. В тканях сосудов обнаруживаются эстрогенные и прогестероновые рецепторы, в том числе и в коронарных артериях (преимущественно ЭРβ). Кроме того, имеют место мембранные эффекты, опосредуемые эстрогенами; эти эффекты могут быть, а могут не быть связанными со стимуляцией ЭРα или ЭРβ [281, 282]. Вышесказанное имеет отношение к влиянию эстрогенов на относительно нормальные коронарные артерии (т.е. лишь незначительно пораженные атеросклерозом). В случаях значительного поражения коронарных артерий атеросклеротическими бляшками благоприятный эффект эстрогенов не проявляется (*рис. 14.26*) [283].

Прямое действие эстрогенов на сосуды считается таким же или еще более важным, чем изменения профиля липидов и липопротеинов после наступления менопаузы. Хотя раньше считали, что заместительная терапия эстрогенами является полезной и эффективной в отношении описанных выше механизмов, благотворное влияние на артерии выявляют только у более молодых женщин (стадия +1 менопаузы). У женщин, страдающих выраженным атеросклерозом или имеющих значимые факторы риска, благоприятного ответа, как это было показано в клинических исследованиях по вторичной профилактике атеросклероза, на заместительную терапию не наблюдают (см. рис. 14.26) [284–288]. Отчасти это отсутствие эффекта можно объяснить усилением метилирования в промоторной области гена ЭРα, которое наблюдают на фоне старения и развития атеросклероза [289].

Другое объяснение разницы в действии эстрогенов при их раннем и позднем назначении заключается в тормозящем действии эндогенного 27-гидроксихолестерина. Концентрация этого эндогенного метаболита холестерина возрастает параллельно повышению уровня холестерина, и этот метаболит конкурирует с эстрадиолом за связывание с ЭР в эндотелии. Таким образом, когда концентрация холестерина повышена, высокое содержание 27-гидроксихолестерина может препятствовать действию эстрогенов (*рис. 14.27*) [290].

У здоровых, не страдающих ожирением женщин в постменопаузе толерантность к глюкозе тоже снижается в результате повышения инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность, однако, уменьшается под действием эстрогенов, во всяком случае отчасти [291]. В менопаузе назначение эстрогенов может предупредить возникновение сахарного диабета.

Биофизические и нейрогормональные ответы на стресс (стрессовая реактивность) усиливаются у женщин в постменопаузе в сравнении с женщинами в пременопаузе, и эта повышенная реактивность смягчается назначением эстрогенов [292]. Неизвестно, влияют ли эти изменения на риск сердечно-сосудистых заболеваний, но ясно, что лечение эстрогенами

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

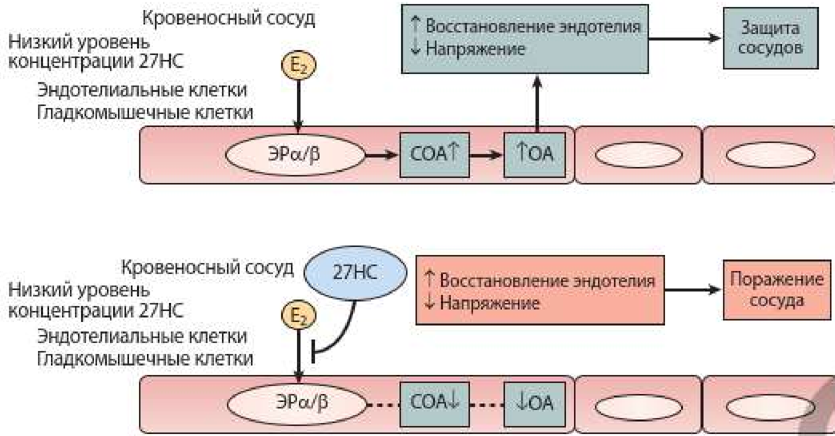


РИС. 14.27. Гипотеза о том, как повышение концентрации 27-гидроксихолестерина может влиять на влияние эстрадиола (E_2). ЭР — эстрогенный рецептор; ОА — окись азота; СОА — синтаза окиси азота (Из: Umetani M, Domato H, Gormley AK, et al: 27-Hydroxycholesterol as endogenous SERM that inhibits the cardiovascular effect of estrogen. *Nat Med* 13[10]:1185–1192, 2007)

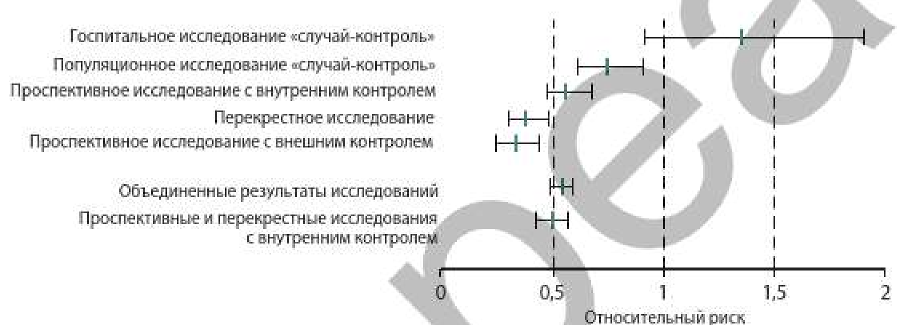


РИС. 14.28. Заместительная терапия эстрогенами и ИБС. Соотношение относительного риска и типа исследования (С изменениями из: Stampfer MJ, Colditz CA: Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 20:47–63, 1991)

возвращает многие физиологические показатели женщин, находящихся в ранней постменопаузе, к величинам, характерным для женщин в пременопаузе.

Эти обоснованные научными и клиническими данными наблюдения, касающиеся защитного действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, вкупе с эпидемиологическими данными о благотворном воздействии эстрогенов (*рис. 14.28*) [293] привели к убеждению в том, что эстрогены надо назначать для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Однако рандомизированные клинические испытания, проведенные с участием женщин, находящихся в стадии далеко зашедшего заболевания, показали отсутствие у них такого благотворного эффекта, и мало того, назначение эстрогенов таким женщинам только ухудшало их состояние. Результаты нескольких рандомизированных испытаний метода «вторичной профилактики», проведенных среди женщин с клинически выраженной ИБС [294–296], показали отсутствие положительного эффекта, и более того, у них отметили учащение приступов стенокардии и инфарктов миокарда на фоне первого в их жизни назначения стандартных доз эстрогенов [296].

Эта тенденция к учащению проявлений ИБС у женщин более старшего возраста или у женщин с подтвержденными поражениями коронарных артерий («ранние поражения») [284, 296] происходит в первые 1–2 года. Считается, что происходит это потому, что принимаемые внутрь эстрогены повышают концентрацию циркулирующих металлопротеиназ, которые растворяют часть желатинозной бляшки, расположенной в стенке пораженной атеросклерозом коронарной артерии, что приводит к нестабильности бляшки и ее разрыву, а это в свою очередь становится причиной коронарного тромбоза [297]. Клиническое испытание, проведенное под эгидой WHI, в котором сравнивали действие сочетанной терапии конъюгированным лошадиным эстрогеном и медроксипрогестероном с эффектом плацебо, показало наличие этого эффекта у более пожилых женщин [298]. Предполагалось, что данное исследование будет посвящено изучению эффективности первичной профилактики, но, хотя средний возраст участниц исследования укладывался в диапазон от 63 до 79 лет, в него были привлечены и женщины в возрасте старше 50 лет, а большая частота ишемических эпизодов была объяснена участием в когорте более пожилых женщин.

Защитный эффект эстрогенов был продемонстрирован в исследовании, проведенном в рамках Исследования здоровья медицинских сестер (см. рис. 14.28)

World peace!

Табл. 14.4. Основные показатели участниц Исследования здоровья медицинских сестер и исследования «Инициатива во имя здоровья женщин»

Показатель	ЗМС	ИЗЖ
Средний возраст при вступлении в исследование, лет	30–55	63
Курение (в прошлом и на фоне исследования), %	55	49,9
ИМТ (среднее значение), кг/м²	25,1	28,5*
Прием аспирина, %	43,9	19,1
Режим гормональной терапии	Добровольный или после начала исследования	Длительный сочетанный
Симптомы менопаузы (приливы)	Часто	Редко

*У 34,1% ИМТ превышал 30 кг/м².
ИМТ — индекс массы тела; ИЗМС — Исследование здоровья медицинских сестер; ИЗЖ — «Инициатива во имя здоровья женщин». (Данные из: Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, et al: A prospective study of parental history of myocardial infarction and coronary heart disease in women. *Am J Epidemiol* 123:48–58, 1986; Grodstein F, Manson JF, Colditz GA, et al: A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 133:933–941, 2001; Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JF, et al: Postmenopausal estrogen and progestin use and risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 335:453–461, 1996; Writing Group for WHI Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 288:321–333, 2002.)

[293], а также в других обсервационных исследованиях, оценка которых была дана в метаанализах; защитный эффект имел место, потому что был проведен на контингенте преимущественно молодых здоровых женщин, у которых симптомы появились впервые и на фоне приема эстрогенов, назначенных в связи с симптомами менопаузы.

В *табл. 14.4* приведены данные о возрасте, факторах риска и принимаемых лекарствах участниц исследований WHI и здоровья медицинских сестер. Исследования, проведенные на обезьяньих моделях, показывают, что защитный эффект эстрогенов в отношении атеросклероза коронарных артерий проявляется в 50–70% случаев, если эстрогены назначают сразу после оофорэктомии, независимо от атерогенности диеты; задержка с началом заместительной терапии всего на 2 года устраняет этот эффект (у обезьян) (*рис. 14.29*) [299–303]. Полагают, что у женщин назначение эстрогенов может быть эффективным при начале терапии в пределах 6 лет после наступления менопаузы.

К настоящему времени установлено, что позднее начало лечения стандартными дозами эстрогенов женщин в менопаузе может оказаться вредным и не обеспечивает защиту коронарных артерий. Эти данные подтверждены в разных исследованиях на основании частоты проявлений ИБС и результатов ангиографических исследований, как было сказано выше; результаты не изменяются при различных схемах лечения и путях введения препаратов. Это утверждение остается справедливым независимо от того, были у женщины клинически явные симптомы ИБС или нет. Заболеваемость атеросклерозом зависит от возраста, и даже если у женщины нет клинических проявлений ишемии миокарда, то она все равно страдает атеросклерозом артерий (*рис. 14.30*) [303]. Как следует из рис. 14.30, у более чем 70% женщин, участвовавших в исследовании WHI, можно ожидать атеросклеротическое поражение сосудов.

Как было сказано выше, «ранний вред», наблюдаемый в тех случаях, когда эстрогены в первый раз назначают пожилым женщинам, связан с нестабильностью и разрывом бляшек. Согласно некоторым сообщениям, этот эффект не наблюдали у женщин, которые одновременно принимали статины [304]. Как известно, статины способствуют стабилизации атеросклеротических бляшек. У женщин, длительное время принимавших эстрогены, наблюдали снижение смертности от перенесенных инфарктов миокарда [305]. У молодых женщин, начавших принимать эстрогены в течение первых нескольких лет после наступления менопаузы, отсутствует риск, описанный выше. В клинических испытаниях было показано отсутствие учащения клинических проявлений ИБС у молодых здоровых женщин, страдающих этой болезнью, в течение первых 2 лет эстрогенной терапии при различных схемах назначения гормональных препаратов [306].

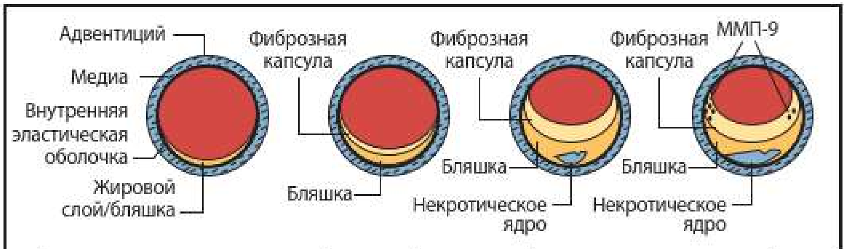
В соответствии с мнением о том, что эстрогены производят лечебный эффект, если их назначают в ранней менопаузе (и относительно молодым женщинам), эти



РИС. 14.29. Важность временных параметров лечебного вмешательства для эффективности назначения эстрогенов в предупреждении атерогенеза у обезьян. КЛЭ — конъюгированный лошадиный эстроген (С изменениями из: Clarkson TB, Anthony MS, Jerome CP: Lack of effect of raloxifene on coronary artery atherosclerosis of postmenopausal monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 83:721–726, 1998; Adams MR, Register TC, Golden DL, et al: Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effect of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:217–221, 1997; Clarkson TB, Anthony MS, Morgan TM: Inhibition of postmenopausal atherosclerosis progression: a comparison of the effects of conjugated equine estrogens and soy phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 86:41–47, 2001; Williams JK, Anthony MS, Honore EK, et al. Regression of atherosclerosis in female monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:827–836, 1995)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/



Годы после наступления менопаузы	<5	от 5 до 10	от 10 до 15	≥15
% участниц исследования WHI	17%	19%	21%	43%

РИС. 14.30. Соотношение между числом лет, прошедших с наступления менопаузы, и развитием атеросклероза, на материале участниц исследования WHI. *ММП-9* — матриксная металлопротеиназа 9 (С изменениями из: Clarkson TB: The new conundrum: Do estrogens have any cardiovascular benefits? *Int J Fertil* 47:61–68, 2002)

данные были проанализированы для группы женщин в возрасте 50–59 лет, принимавших участие в исследовании WHI, и у тех, кто находился в постменопаузе меньше 10 лет. Определение менопаузы в исследовании WHI было не вполне точным, и большинство женщин в группе 50–59 лет были старше 55 лет. Данные контрастировали с результатами всей группы (две трети членов которой были старше 60 лет). В исследовании WHI, участницы которого получали только эстрогены (женщины, перенесшие гистерэктомию) — 0,625 мг КЛЭ, в группе пациенток в возрасте 50–59 лет частота клинических проявлений ИБС уменьшилась до пограничного уровня с достоверной статистической значимостью [307]. При анализе 20 характеристик у более молодых женщин, участвовавших в исследовании WHI, были показаны статистически значимое уменьшение частоты клинических проявлений ИБС [308] и снижение смертности от нее [309, 310]. У молодых женщин, принимавших только эстрогены в рамках исследования WHI, отмечали также уменьшение отложения кальция в коронарных артериях [308]. Результаты 10-летнего наблюдения участниц исследования, в котором испытуемые получали только эстрогены, были опубликованы в 2011 г. Они подтвердили, что в группе 50-летних женщин имело место значительное снижение заболеваемости ИБС, а также снижение общей смертности [311]. Последние данные о результатах наблюдения женщин, получавших только эстрогены, и женщин, получавших эстрогены и прогестагены, были опубликованы в 2013 г. (*рис. 14.31*) [312]. Понятно, что показатели для женщин в возрасте 50–59 лет и женщин, находившихся в постменопаузе меньше 10 лет, оказались лучше, чем у более возрастных женщин. Эффективность назначения одних только эстрогенов приведена в *табл. 14.5*. Стоит, однако, заметить, что даже совместное назначение КЛЭ и медроксипрогестерона ацетата (МПА) при 13-летнем наблюдении обеспечивает отсутствие повышения заболеваемости ИБС как в целой группе, так и в возрастных группах, рассмотренных по отдельности. Эти данные полностью противоречат более ранним публикациям 2002 г., в которых отмечалось повышение заболеваемости во всех группах [312].

Можно, конечно, согласиться с тем, что применение сочетанной терапии эстрогенами и медропрогестерон-ацетатом несколько нивелировало положительное влияние на заболеваемость ИБС в результатах исследования WHI, но в его рамках проводили сразу несколько разных исследований с участием разных популяций женщин. Тем не менее есть и данные о том, что применение некоторых прогестагенов и использование отличных схем лечения может и не оказывать такого нивелирующего влияния, как это показали исследования, проведенные в Дании и Финляндии, в которых параллельно группам женщин назначали либо только эстрадиол, либо эстрадиол в сочетании с норэтиндрона ацетатом [313–315]. WHI проводила обсервационное испытание параллельно с рандомизированными клиническими испытаниями. Результаты обсервационных исследований совпадают с результатами более старых исследований, в которых был подтвержден положительный эффект в отношении ИБС и отсутствие отрицательного эффекта в отношении заболеваемости инсультами [316, 317]. Эти данные и сообщения WHI подкрепляют идею о том, что раннее начало лечения и его длительность влияют на исход [307, 318].

Метаанализ, основанный на применении байесовой теоремы, проведенный в отношении рандомизированных исследований и данных обсервационных исследований с участием молодых женщин, позволил подтвердить снижение общей смертности на 30% (*рис. 14.32*) [319], что полностью согласуется с прежними данными.

Табл. 14.5. Сводные данные по группе исследования Woman Health Initiative, участницы которого получали только эстрогены в течение 13 лет в группе в возрасте 50–59 лет (абсолютный риск и относительный риск)

Хроническая ИБС	0,65 (0,44–0,96)	–11/10 000 Число женщин; годы
Инфаркт миокарда	0,60 (0,39–0,91)	–11/10 000 Число женщин; годы
Рак молочной железы	0,76 (0,52–1,11)	–7/10 000 Число женщин; годы
Рак иной локализации	0,80 (0,64–0,99)	–18/10 000 Число женщин; годы
Общий показатель	0,83 (0,82–0,98)	–26/10 000 Число женщин; годы
Смертность	0,78 (0,59–1,03)	–12/10 000 Число женщин; годы

Взято из: Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al: Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 310:1353–1368, 2013.

World peace!

	Испытание с назначением КЛЭ + МПА					Испытание с назначением только КЛЭ				
	Число значимых проявлений (%)[z]					Число значимых проявлений (%)[z]				
	КЛЭ + МПА (n = 8506)	Плацебо (n = 8102)	Разница/10 000 PY[a]	КО (95%ДИ)	P для тренда[c]	КЛЭ (n = 5310)	Плацебо (n = 5429)	Разница/10 000 PY[b]	КО (95%ДИ)	P для тренда[c]
Первичный результат										
Ишемическая болезнь сердца										
50–59 лет	93 (0,26)	69 (0,21)	5	1,27 (0,93-1,74)		42 (0,21)	64 (0,32)	–11	0,65 (0,44-0,96)	
60–69 лет	201 (0,44)	199 (0,46)	–2	0,97 (0,79-1,18)	0,99	183 (0,67)	188 (0,67)	0	1,00 (0,82-1,23)	0,12
70–79 лет	193 (0,98)	162 (0,84)	14	1,17 (0,95-1,44)		138 (1,03)	141 (1,03)	0	1,01 (0,80-1,28)	
Инвазивный рак молочной железы										
50–59 лет	132 (0,37)	93 (0,28)	9	1,34 (1,03-1,75)		46 (0,23)	61 (0,30)	–7	0,76 (0,52-1,11)	
60–69 лет	198 (0,43)	149 (0,34)	9	1,27 (1,02-1,57)	0,72	80 (0,29)	105 (0,37)	–8	0,78 (0,58-1,05)	0,70
70–79 лет	104 (0,53)	81 (0,42)	11	1,25 (0,94-1,67)		42 (0,31)	50 (0,36)	–5	0,85 (0,56-1,28)	
Другие результаты в общем индексе										
Инсульт										
50–59 лет	52 (0,15)	35 (0,10)	4	1,37 (0,89-2,11)		33 (0,16)	36 (0,18)	–1	0,96 (0,60-1,55)	
60–69 лет	168 (0,36)	138 (0,32)	5	1,16 (0,92-1,45)	0,40	134 (0,49)	114 (0,40)	9	1,25 (0,97-1,60)	0,87
70–79 лет	156 (0,79)	138 (0,72)	8	1,10 (0,87-1,38)		111 (0,82)	103 (0,75)	7	1,12 (0,85-1,46)	
Тромбоэмболия легочной артерии										
50–59 лет	35 (0,10)	26 (0,08)	2	1,24 (0,74-2,06)		22 (0,11)	21 (0,10)	1	1,06 (0,58-1,93)	
60–69 лет	79 (0,17)	65 (0,15)	2	1,14 (0,82-1,58)	0,46	59 (0,21)	42 (0,15)	7	1,45 (0,97-2,15)	0,43
Смертность от всех причин										
50–59 лет	141 (0,39)	149 (0,44)	–5	0,88 (0,70-1,11)		90 (0,45)	115 (0,56)	–12	0,78 (0,59-1,03)	
60–69 лет	452 (0,97)	429 (0,97)	–1	0,99 (0,87-1,13)	0,23	301 (1,08)	308 (1,07)	1	1,02 (0,87-1,19)	0,10
70–79 лет	418 (2,07)	388 (1,97)	9	1,04 (0,91-1,20)		313 (2,26)	302 (2,15)	11	1,06 (0,90-1,24)	
Общий индекс										
50–59 лет	431 (1,27)	377 (1,17)	10	1,08 (0,94-1,24)		214 (1,10)	264 (1,36)	–26	0,82 (0,68-0,98)	
60–69 лет	999 (2,33)	906 (2,21)	11	1,05 (0,96-1,15)	0,83	637 (2,47)	637 (2,40)	8	1,03 (0,92-1,15)	0,01
70–79 лет	768 (4,36)	714 (4,12)	24	1,06 (0,96-1,17)		523 (4,23)	496 (3,90)	33	1,10 (0,97-1,25)	

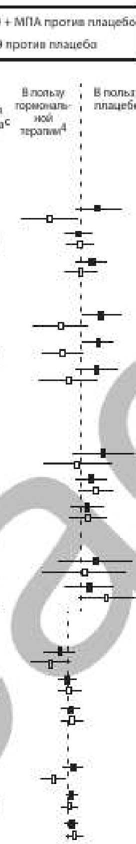


РИС. 14.31. Кумулятивные данные об исходах 13-летнего наблюдения женщин, получавших конъюгированные лошадиные эстрогены (КЛЭ) с медроксипрогестероном-ацетатом (МПА) или только КЛЭ в разных возрастных группах в ходе исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (ИЗЖ). Результаты более благоприятны у более молодых женщин, получавших лечение только КЛЭ (Данные взяты из: Manson JE: Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 310:1353–1368, 2013)

Метаанализ Кохрейнской организации также привел к заключению о том, что назначение эстрогенов молодым женщинам оказывает благотворное влияние на течение ИБС и общую смертность [320]. В *табл. 14.6* приведены данные о снижении смертности от общих причин и от ИБС в группах молодых и пожилых женщин.

Несмотря на то что «временная» гипотеза утверждает, что у более молодых женщин, получающих гормональную терапию с момента наступления менопаузы, наблюдают снижение заболеваемости ИБС, в то время как назначение гормонов пожилым женщинам может причинить им вред, этот вопрос до сих пор не исследовали путем строгих рандомизированных клинических исследований. Так как сердечно-сосудистые поражения редко встречаются у более молодых женщин, для демонстрации эффекта необходимы очень длительные наблюдения. Таким образом, в наблюдениях продолжительностью 4–5 лет можно изучить лишь промежуточные результаты — например, утолщение интимы и медии сонных артерий и отложение кальция в коронарных артериях, что может обусловить серьезные клинически явные заболевания, сопровождающиеся инфарктами миокарда и повышением общей смертности; хотя это и не обязательно.

Табл. 14.6. Изменения смертности: анализ метаанализа проспективных испытаний гормональной терапии «Кохрейновским сотрудничеством»

Смертность	Показатель
От сердечно-сосудистых заболеваний среди всех женщин* на фоне приема плацебо	0,96 (0,78–1,18)
От ИБС среди женщин, находящихся в постменопаузе больше 10 лет	1,07 (0,96–1,20)
От всех причин** среди женщин, находящихся в постменопаузе меньше 10 лет	0,70 (0,52–0,95)
От ИБС среди женщин, находящихся в постменопаузе меньше 10 лет	0,52 (0,29–0,96)

*Все первичные и вторичные испытания; **В отношении плацебо. (Данные из: Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al: Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* (3);CD002229, 2015.)

Исследование ранней эстрогенной профилактики «Кронос» (Kronos Early Estrogen Prevention Study, KEEPS) и исследование «Сравнение раннего и позднего лечения» (Early versus Late Intervention Trial, ELITE) — это испытания, проведенные недавно с целью прояснения этого вопроса.

Однако KEEPS нельзя в полном смысле назвать проверкой «временной» гипотезы, так как в нем принимали участие только более молодые женщины, в нем не

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

События в возрастных группах, лет	Число событий (%): КЛЭ	Число событий (%): Плацебо	КО (95% ДИ)	P-значение для взаимодействия
ИБС				
50–59	33 (0,18)	56 (0,31)	0,59 (0,38–0,90)	
60–69	161 (0,65)	168 (0,65)	1,00 (0,80–1,24)	0,05
70–79	125 (1,01)	121 (0,95)	1,06 (0,82–1,36)	
Общее число ИМ				
50–59	27 (0,15)	50 (0,27)	0,54 (0,34–0,86)	
60–69	126 (0,51)	124 (0,48)	1,05 (0,82–1,35)	0,007
70–79	101 (0,82)	84 (0,66)	1,23 (0,92–1,65)	
Инсульт				
50–59	29 (0,16)	28 (0,15)	1,09 (0,65–1,83)	
60–69	114 (0,46)	94 (0,36)	1,27 (0,97–1,67)	0,91
70–79	92 (0,74)	84 (0,66)	1,13 (0,84–1,53)	
Тромбоз глубоких вен				
50–59	20 (0,11)	28 (0,15)	0,71 (0,40–1,26)	
60–69	57 (0,23)	49 (0,19)	1,20 (0,82–1,76)	0,16
70–79	40 (0,32)	33 (0,26)	1,26 (0,79–1,99)	
Тромбоэмболия легочной артерии				
50–59	19 (0,10)	16 (0,09)	1,20 (0,62–2,33)	
60–69	47 (0,19)	31 (0,12)	1,57 (1,00–2,48)	0,19
70–79	21 (0,17)	29 (0,22)	0,74 (0,42–1,29)	
Инвазивный рак молочной железы				
50–59	43 (0,24)	54 (0,30)	0,80 (0,53–1,19)	
60–69	68 (0,27)	95 (0,37)	0,73 (0,54–1,00)	0,96
70–79	40 (0,32)	50 (0,39)	0,81 (0,53–1,23)	
Рак толстой и прямой кишки				
50–59	14 (0,08)	18 (0,10)	0,80 (0,40–1,61)	
60–69	37 (0,15)	43 (0,16)	0,90 (0,58–1,39)	0,04
70–79	38 (0,30)	21 (0,16)	1,83 (1,08–3,12)	
Перелом шейки бедра				
50–59	8 (0,04)	5 (0,03)	1,55 (0,51–4,75)	
60–69	38 (0,15)	45 (0,17)	0,87 (0,57–1,35)	0,61
70–79	68 (0,54)	77 (0,61)	0,90 (0,65–1,25)	
Смерти (от всех причин)				
50–59	65 (0,35)	89 (0,48)	0,73 (0,53–1,00)	
60–69	254 (1,00)	253 (0,96)	1,04 (0,88–1,24)	0,04
70–79	258 (2,02)	239 (1,83)	1,12 (0,94–1,33)	
Общий показатель				
50–59	184 (1,04)	217 (1,22)	0,85 (0,70–1,03)	
60–69	544 (2,29)	559 (2,29)	1,00 (0,89–1,13)	0,009
70–79	466 (4,04)	423 (3,56)	1,15 (1,01–1,32)	

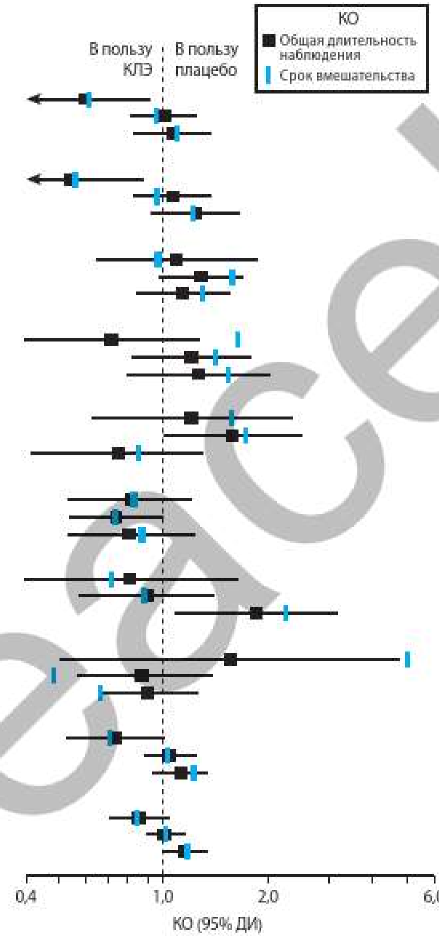


РИС. 14.32. Десятилетнее наблюдение женщин, получавших лечение только эстрогенами в рамках исследования WHI в возрастной группе 50–59 лет, в которой наблюдали статистически значимое снижение заболеваемости ИБС и общей смертности. КЛЭ — конъюгированные лошадиные эстрогены; КО — коэффициент опасности; ИМ — инфаркт миокарда

исследовали женщин, которые начали получать эстрогены спустя значительное время после наступления менопаузы [321]. В ходе четырехлетнего исследования KEEPS сравнивали три группы исследования — группы, получавшие 0,45 мг КЛЭ внутрь, внутрикожное введение эстрадиола в дозе 50 мкг и плацебо. При сравнении не было выявлено преимущество в отношении толщины интимы и медии сонных артерий (IMT) ни в одной из групп, хотя при этом наблюдали другие полезные эффекты введения эстрогенов [321]. На фоне лечения эстрогенами наблюдали уменьшение интенсивности отложения кальция в коронарных артериях (*рис. 14.33*). Можно предположить, что у этих молодых здоровых женщин не наблюдалось значительное прогрессирование атеросклероза в течение 4 лет, достаточное для того, чтобы проявилась разница между воздействиями эстрогенов и плацебо.

ELITE — исследование, позволившее по-настоящему проверить истинность «временной» гипотезы. Результаты исследования были опубликованы в 2016 г. [322]. Это 5-летнее проспективное исследование женщин, получавших 1 мг эстрадиола либо через 6 лет после наступления менопаузы, либо получавших такое лечение в течение 10 лет после наступления менопаузы. Главной целью была оценка IMT сонных артерий, и у молодых женщин прием эстрогенов оказался благотворным в сравнении с приемом плацебо, но не у женщин, у которых с момента наступления менопаузы прошло 10 лет (*рис. 14.34*) [322]. Изменения в отложении кальция в коронарных артериях оказались сходными в обеих группах, а это означает, что, вероятно, требуется более длительное наблюдение. В соответствии с «временной» гипотезой в Дании было показано, что прием эстрогенов в течение 10 лет после наступления менопаузы приводит к значительному снижению смертности от ишемической болезни сердца и улучшению исходов ИБС по результатам исследования продолжительностью 16 лет (*рис. 14.35*) [313].

При сведении воедино результатов всех этих исследований и метаанализов представляется убедительным, что более молодые женщины получают преимущество в плане профилактики ИБС и снижения общей смертности. Данные согласуются с описанными выше данными более старых исследований. Это привело к предположению о том, что назначение эстрогенов можно рассматривать как профилактическую меру среди женщин, находящихся в ранней постменопаузе [323]. На самом деле это означает, что круг замкнулся,

World peace!

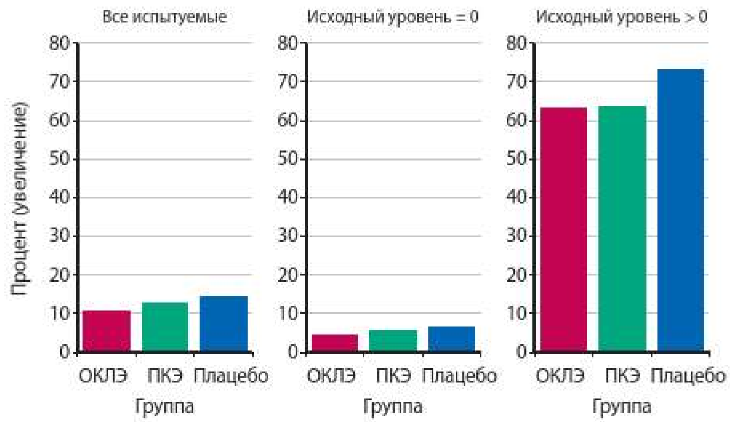


РИС. 14.33. Данные исследования KEEPS, позволяющие предположить, что у женщин, получающих гормональную терапию, происходит уменьшение отложения кальция в коронарных артериях (изменение статистически не значимо); наблюдали очень низкую степень отложения кальция в коронарных артериях (Из: Harman M: Primary findings of the KEEPS. 23rd annual meeting of the North American Menopause Society, Oct. 3, 2001 [предоставлено автором])

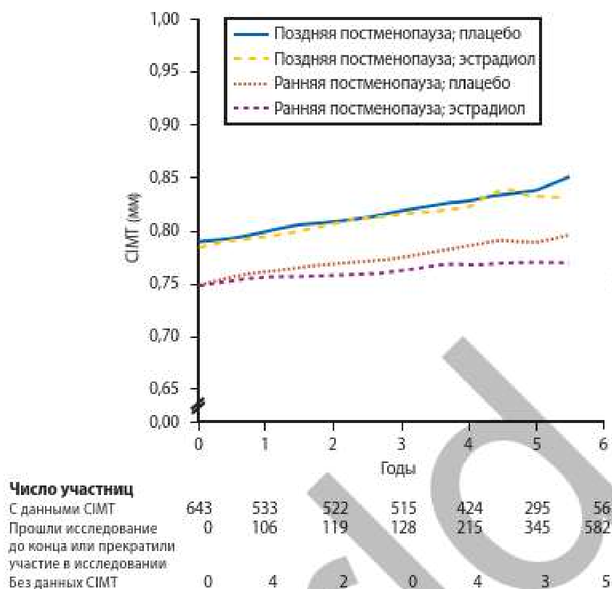


РИС. 14.34. Прогрессирующее увеличение толщины интимы и медии сонных артерий (CIMT) в зависимости от группы испытуемых и от стадии постменопаузы. У женщин в ранней постменопаузе, получавших ежедневно 1 мг эстрадиола, наблюдали значительное замедление увеличения CIMT в сравнении с женщинами той же категории, получавшими плацебо; назначение эстрадиола женщинам в поздней менопаузе было неэффективным (Данные из: Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al: Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 374:1221–1231, 2016)

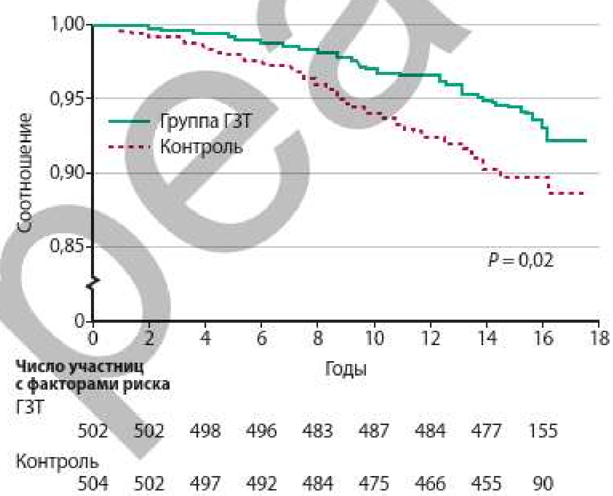


РИС. 14.35. Шестнадцатилетнее наблюдение женщин, случайным образом отобранных для ГЗТ, показало, что терапия снижает число смертей, а также снижает заболеваемость сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда (С изменениями из: Schierbeck L: Effect of hormone replacement on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ* 345:e6409, 2012)

и мы пришли к выводу о пользе назначения эстрогенов после наступления менопаузы (*рис. 14.36*) [323]. Важно отметить, что данное предположение подкрепляется отсутствием эффективности других профилактических стратегий, применяемых у мужчин, например назначения аспирина или статинов, которые у женщин не снижают смертность [324–331]. Было показано, что значимое влияние на заболеваемость среди женщин оказывает только изменение образа жизни, и величина этого эффекта (10–16% снижения риска) [332] составляет половину от наблюдаемого на фоне эстрогенной терапии снижения, о чем было сказано выше.

Острое нарушение мозгового кровообращения

У женщин острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является третьей по значимости причиной смерти; некоторое время специалисты интенсивно изучали взаимосвязь между гормональным статусом и риском ОНМК у женщин.

В отчетах об исследовании WHI было показано, что частота инсультов значительно увеличивается у женщин, принимающих КЛЭ-МПА или одни только КЛЭ. Однако в группе более молодых женщин заболеваемость инсультами была близка к пограничным значениям, а инсульты наблюдали весьма редко. В постменопаузе на вероятность развития инсульта в значительно степени (и это очевидно) влияют возраст и артериальная гипертония; помимо этого, на частоту и тяжесть инсультов влияют дозы и схемы

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

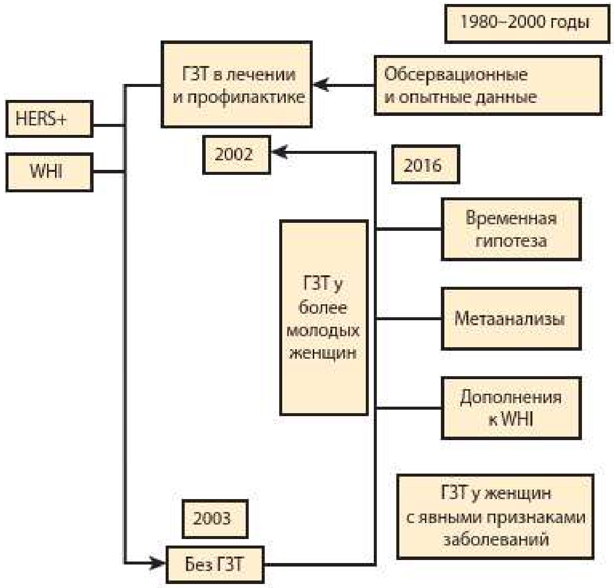


РИС. 14.36. Схема, показывающая, что в отношении гормональной заместительной терапии мы за прошедшие 30 лет совершили полный круг. До 2002 г. ГЗТ на основании эпидемиологических данных и метаанализов назначали для лечения и профилактики. После публикации данных рандомизированных клинических испытаний интерес к ГЗТ заметно снизился. Затем он снова появился около 2006 г. *Стрелками* указано, как на основании новых данных наше отношение к ГЗТ снова стало положительным; круг замкнулся. HERS — Heart and Estrogen/progestin replacement study (состояние сердца и заместительная терапия эстрогенами и прогестинами); WHI — исследование Women's Health Initiative (Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC, Mack WJ, Hodis HN: Back to the future: hormone replacement therapy as part of a preventive strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis* 254:282–290, 2016)

введения эстрогенов [333]. Гормональная терапия воздействует на частоту только ишемических, но не геморрагических инсультов.

При обследовании больших контингентов женщин как метаанализы [334], так и обсервационные исследования [335] показывали небольшое, но статистически значимое увеличение риска ишемического инсульта при назначении гормональной заместительной терапии в стандартных дозах. Относительное повышение составляет около 30% (RR = 1–3), так как у более молодых женщин в постменопаузе риск инсульта составляет от 6 до 8 на 10 тыс. человеко-лет, а абсолютный риск не превышает 1–2 случаев на 10 тыс. человеко-лет, что на самом деле очень редко. Недавно проведенный нами анализ показал, что эти редкие поражения у более молодых женщин в постменопаузе обусловлены чаще всего тромбозами, которые наблюдают у молодых женщин, принимающих пероральные контрацептивные средства [337], а не являются следствием атеросклероза, который служит частой причиной у женщин более старших возрастных категорий. В соответствии с этим выводом находится наблюдение, согласно которому изменение способа введения [334] (транскутанно) и снижение дозы [335] еще больше снижают риск ишемического инсульта.

Ранее считали, что пероральный прием эстрогенов повышает риск венозного тромбоза и тромбоэмболий у женщин, находящихся в менопаузе. Этот эффект в слабой степени проявляется рано — уже в первые 1–2 года терапии, а затем заметно усиливается, если у женщины имеется наклонность к тромбофилии (в этом случае риск возрастает приблизительно в 15 раз) [338]. Однако в отсутствие информативного семейного анамнеза или тромбозов в анамнезе пациентки скрининг в поисках мутации фактора V (Лейден) или иных аномалий, как правило, не проводят. Несмотря на достаточно широкий размах RR (2–3), частота тромбозов весьма мала, особенно в более молодой популяции. Например, риск тромбоэмболии легочной артерии может на фоне гормональной терапии возрастать от 20 до 40 случаев на 100 тыс. человеко-лет, но это ниже риска тромбозов при беременности (60 на 100 тыс. человеко-лет). Размах венозных тромбозов и эмболий, наблюдавшийся в WHI, как указано выше, составлял 2–3, но у женщин, перенесших гистерэктомию и получавших только эстрогены, этот показатель не достигал статистически значимой величины. Большую заболеваемость можно было бы ожидать в группе женщин, страдающих ожирением, но существуют и две другие возможности. Во-первых, приблизительно 50% исследованных женщин принимали эстрогены в прошлом, а значит, эта популяция уже не подвергалась воздействию эстрогенов в первые годы терапии, когда женщины наиболее подвержены венозным тромбозам и эмболиям. Во-вторых, существует возможность, что добавление прогестерона (МПА) к КЛЭ еще более повышает риск. В масштабном, проведенном во Франции исследовании было показано, что выбор конкретного прогестагенного препарата влиял на риск развития венозных тромбозов и эмболий, причем назначение природного прогестерона не влияло на величину риска [339]. Далее у участниц той же когорты в исследовании ESTHER было показано, что при транскутанном введении эстрогенов риск тромбозов и эмболий не возрастал [340, 341]. В нескольких других исследованиях тоже было показано, что транскутанное введение эстрогенов более безопасно, чем их прием внутрь, даже у пациенток из группы высокого риска, при условии, что дозы эстрогенов не превышают 50 мкг в сутки (*рис. 14.37*) [340–343].

Как уже было сказано выше, после наступления менопаузы у женщин увеличивается заболеваемость артериальной гипертонией, что в свою очередь приводит к повышению частоты сердечно-сосудистых заболеваний. Если отвлечься от врожденной гипертонической реакции на эстрогены, которую наблюдают в очень редких случаях, влияние их на артериальное давление является нейтральным, включая и женщин с исходной артериальной гипертонией. Результаты противоречивы, ибо в одних исследованиях показывают повышение давления крови, в других отсутствие изменений, а в третьих — снижение артериального давления даже у женщин, страдающих артериальной гипертонией [344]. При отсутствии лечения артериальная гипертония у женщин в менопаузе является значимым фактором риска острого нарушения мозгового кровообращения, и этот риск может стать выше на фоне гормональной терапии.

World peace!

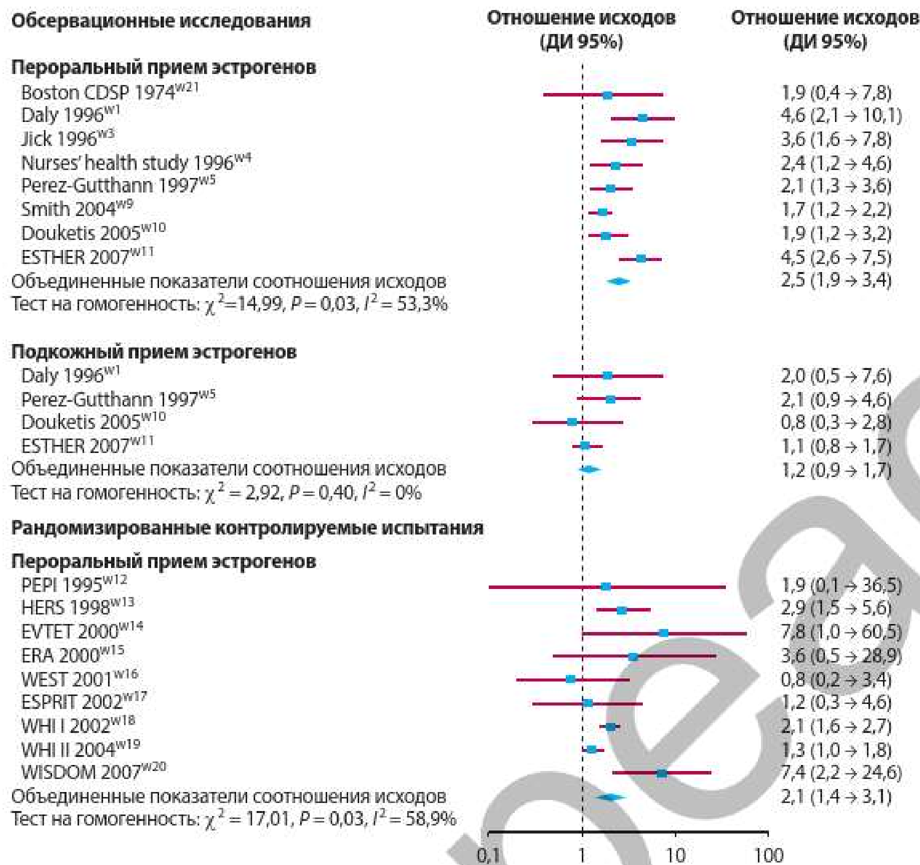


РИС. 14.37. Метаанализ различных исследований, показывающих отсутствие возрастания риска тромбоза при транскутанном введении эстрогенов (С изменениями из: Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY: Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systemic review and meta-analysis. *BMJ* 336:1227–1231, 2008)

Рак молочной железы

- После наступления менопаузы риск заболевания раком молочной железы растет с возрастом, и по большей части эти опухоли реагируют на воздействие эстрогенов.
- Монотерапия эстрогенами не повышает риск за счет стимулирующего эффекта за исключением длительного приема высоких доз.
- Есть данные о том, что смертность от рака молочной железы ниже у женщин, принимающих эстрогены.
- Эстрогены в сочетании с синтетическими прогестинами, действительно, увеличивают риск в зависимости от дозы и продолжительности приема.
- Многие эндогенные факторы риска превосходят факторы, связанные с проведением гормональной терапии.

В связи с огромной важностью этого вопроса, рак молочной железы и его связь с гормональной терапией рассматриваются отдельно в контексте соотношения риска и пользы, которое обсуждается ниже (см. также главу 29).

В *табл. 14.7* приведены приблизительные значения заболеваемости раком молочной железы по десятилетиям жизни; понятно, что возраст является одной из важнейших детерминант риска. Более подробно основные факторы риска обсуждаются в главах 11 и 29. К счастью, однако, рак молочной железы у женщин в постменопаузе не сочетается с такой же высокой летальностью, как, скажем, рак легких или сердечно-сосудистые заболевания. На *рис. 14.38* приведена возрастная смертность и показано, что летальность от рака молочной железы снижается после наступления менопаузы, в то время как летальность от рака легких повышается именно после наступления менопаузы, а летальность от сердечно-сосудистых заболеваний повышается в еще большей степени. Влияние гормональной терапии на заболеваемость раком молочной железы изучается уже в течение почти 30 лет, но только недавно в этом вопросе появилась относительная ясность [345]. По большей части данные на эту

Табл. 14.7. Число женщин, рискующих заболеть раком молочной железы: риск в зависимости от возраста

Десятилетие жизни	Частота
Третье	1 из 250
Четвертое	1 из 77
Пятое	1 из 42
Шестое	1 из 36
Седьмое	1 из 34
Восьмое	1 из 45

С изменениями из: Lobo RA: Treatment of the postmenopausal woman: where we are today. In Lobo RA, editor. Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinical aspects, ed 2, Philadelphia, 1999, *Lippincott Williams & Wilkins*, pp. 655–659.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/



РИС. 14.38. Риск смерти от рака молочной железы и рака легких в сравнении с риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в различных возрастных группах (С изменениями из: Phillips KA, Glendon G, Knight JA: Putting the risk of breast cancer in perspective. *N Engl J Med* 340:141–144, 1999)

тему были получены на основании анализов случаев заболевания и обсервационных исследований соответствующих когорт испытуемых. Были проведены несколько крупномасштабных рандомизированных клинических испытаний, например в рамках исследования WHI (по крайней мере в отношении двух наиболее употребительных схем лечения) [346, 347], которые будут представлены отдельно.

В целом рандомизированные клинические испытания показывают меньший риск в сравнении с результатами обсервационных исследований и демонстрируют небольшое повышение риска на фоне приема одних только эстрогенов [345–347]. В исследованиях WHI и в обсервационных исследованиях было показано снижение степени риска [347, 348], а в других, в том числе в «Исследовании миллиона женщин», было показано некоторое повышение риска [349]. Это последнее исследование, несмотря на его массовость, было подвергнуто серьезной критике в связи со многими методологическими погрешностями. Дополнительное исследование в рамках Исследования здоровья медицинских сестер не показало роста риска заболевания в ходе 20-летнего наблюдения женщин, перенесших гистерэктомию и принимавших КЛЭ в дозе 0,625 мг [348]. Как показано в *табл. 14.8*, риск несколько повышается за 15–20 лет приема эстрогенов, главным образом у худощавых женщин. У полных женщин (при том, что ожирение само по себе является фактором риска рака молочной железы) дополнительное неблагоприятное влияние эстрогенов выявлено не было.

Довольно давно на основании патолого-анатомических исследований было известно, что частота скрытого или недиагностированного рака молочной железы достигает 15,6%. Время удвоения объема таких опухолей колеблется от 70 до 350 дней, а выявляются они на маммографии по достижении 0,88–1,66 см в диаметре. На основании итеративного анализа и математического моделирования было предположено, что из опухолей, возникших на фоне приема эстрогенов и прогестинов в одной группе исследования WHI, 93,3% были скрытыми растущими опухолями, а 6,7% возникли *de novo*. Таким образом, прием эстрогенов и прогестинов сокращал время удвоения объема опухоли с 200 до 150 дней, что позволяло обнаруживать их на маммографии к концу исследования [350]. В группе WHI, в которой испытуемые получали только эстрогены, была выявлена противоположная картина на фоне апоптоза в некоторых опухолях, приводившего к удлинению времени удвоения; т.е. на фоне приема

Табл. 14.8. Риск развития инвазивного рака молочной железы в зависимости от длительности эстрогенной терапии у всех перенесших гистерэктомию женщин, находящихся в постменопаузе, в сравнении с женщинами, страдавшими только раком и положительных по эстрогенным и прогестероновым рецепторам*

	Все женщины в постменопаузе, перенесшие гистерэктомию				Только рак у женщин ЭР+/ПР+			
	Все		Когорта, прошедшая скрининг**		Все		Когорта, прошедшая скрининг**	
ЭТ и ее длительность (в годах)	случаи	риск	случаи	риск	случаи	риск	случаи	риск
Не перенесшие гистерэктомию и не получавшие ЭТ	226	1,00	104	–	87	–	48	–
<5	99	0,96 (0,75–1,22)	59	1,06 (0,76–1,47)	38	1,00 (0,67–1,49)	26	1,04 (0,64–1,70)
5–9,9	145	0,90 (0,73–1,12)	95	0,91 (0,68–1,21)	70	1,19 (0,86–1,66)	50	1,08 (0,72–1,62)
10–14,9	190	1,06 (0,87–1,30)	141	1,11 (0,85–1,44)	85	1,27 (0,93–1,73)	77	1,29 (0,89–1,86)
15–19,9	129	1,18 (0,95–1,48)	95	1,19 (0,89–1,58)	61	1,48 (1,05–2,07)	58	1,50 (1,02–2,21)
≥ 20	145	1,42 (1,13–1,77)	127	1,58 (1,20–2,07)	69	1,73 (1,24–2,43)	74	1,83 (1,25–2,68)
P для текущего тренда	–	<0,001	–	<0,001	–	<0,001	–	<0,001

* Все случаи представлены в абсолютных числах; риски представлены в форме мультивариантного относительного риска (ДИ 95%), контроль по возрасту (континуальный), возрасту в момент наступления менопаузы (континуальный), возрасту наступления менархе (континуальный), ИМТ (в квинтилях), наличие в анамнезе доброкачественных заболеваний молочной железы (да или нет), наличие рака молочной железы у родственниц первой степени (да или нет), среднее ежедневное употребление алкоголя (0; 0,5–5; 5–10, 10–20 или больше 20 г/сут), число родов/ возраст первой беременности > 25 (нерожавшие; 1–2 ребенка и возраст первых родов не более 22 лет; не меньше 3 детей и возраст первых родов 23–25 лет; не меньше 3 детей и возраст первых родов больше 25 лет).
** Когорта, прошедшая скрининг, определяется как когорта с участием женщин, присоединившихся к исследованию в 1988 г. и прошедших либо профилактическую маммографию, либо клиническое исследование состояния молочных желез за предыдущие 2 года. Исключены все случаи до 1988 г.
ИМТ — индекс массы тела; ДИ — доверительный интервал; ЭР+/ПР+ — положительны относительно присутствия эстрогенных и прогестероновых рецепторов; ЭТ — эстрогенная терапия, моно.
(Из: Chen WY, Manson JF, Hankinson SE, et al: Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 166:1027–1032, 2006.)

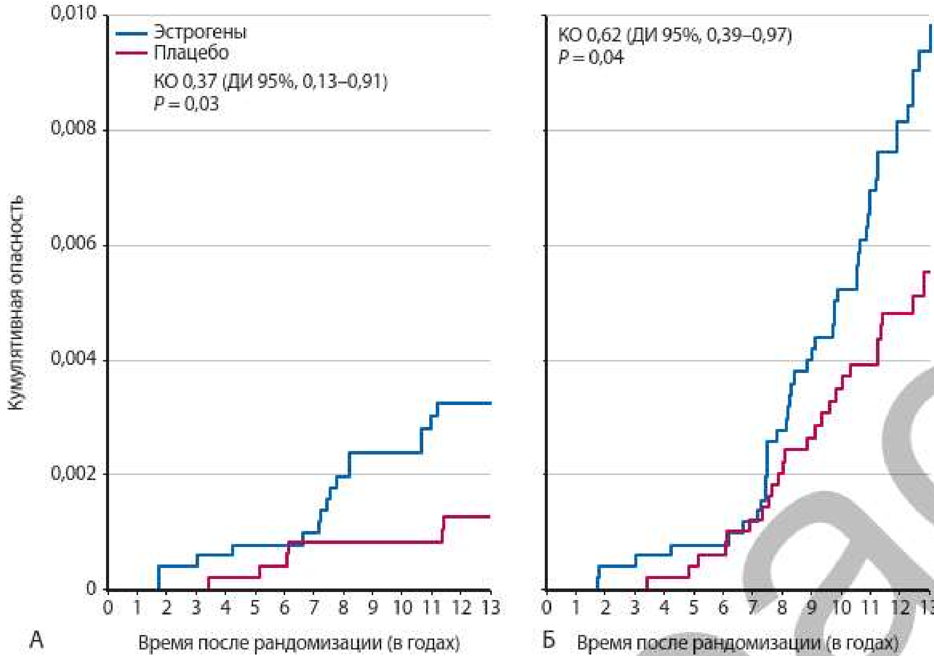


РИС. 14.39. Из женщин, страдающих раком молочной железы, значительно более низкая летальность наблюдается у женщин, принимающих эстрадиол: А. От рака молочной железы; **Б.** Общая смертность (С изменениями из: Anderson G, Chlebowski RT, Aragaki A, et al: Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomized placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 13:476–486, 2012)

эстрогенов выявляемость опухолей была ниже, чем на фоне приема плацебо [350].

В когорте испытуемых, получавших только эстрогены в рамках исследования WHI, было выявлено значимое пограничное снижение риска заболевания раком молочной железы, касавшееся женщин, неукоснительно принимавших КЛЭ, и рака протоков [347]. Эти данные вселяют оптимизм в отношении пренебрежимо малого влияния одних только эстрогенов на риск заболевания раком молочной железы, но это не следует понимать как защитное воздействие эстрогенов в отношении данного рака.

Полученные данные подкрепляют, как представляется, повышение риска заболевания под влиянием сочетанного назначения эстрогенов и прогестинов на протяжении больше 5 лет. Риск оценивается величинами в диапазоне 1,2–1,7 и зависит от дозы, а возможно, и от типа прогестина [351], а также от длительности приема. Однако не была показана разница между длительным комбинированным лечением и прерывистым последовательным назначением прогестинов. По данным менее известной группы исследования WHI, в которой были сделаны поправки на другие факторы риска рака молочной железы, общий риск назначения КЛЭ в сочетании с МПА оказался невысоким, на уровне 1,20 (0,94–1,53) [346]. Важными представляются данные о том, что у женщин, никогда не получавших гормональную терапию (70% испытуемых), диапазон риска в среднем составлял 1,02 (0,77–1,36) [346]; т.е. тенденция к повышению риска обусловлена предыдущим приемом и кумулятивным эффектом сочетанного приема эстрогенов и прогестинов [346]. Было также высказано предположение о том, что сочетанная терапия эстрогенами и прогестинами повышает относительную частоту лобулярного рака, который встречается, как правило, реже, но является более дифференцированным и менее агрессивным. Это предположение, однако, пока остается недоказанным.

Среди испытуемых исследования WHI, получавших только эстрогены и наблюдавшихся в течение 10 лет, было подтверждено снижение заболеваемости раком молочной железы [352]. Более того, в том, что касается смертности от рака, выяснилось, что она ниже среди женщин, принимавших эстрогены, как об этом было сказано выше. Это исследование также подтвердило статистически значимое снижение общей смертности среди женщин, принимавших эстрогены (*рис. 14.39*) [352]. В другом недавнем исследовании, проведенном в Финляндии, была также показана более низкая смертность от рака молочной железы среди женщин, получавших гормональную терапию [353]. Если мы согласимся с данными, полученными в исследовании WHI относительно длительного (больше 5 лет) приема стандартной сочетанной дозы эстрогенов и прогестинов, в соответствии с которыми риск заболевания раком молочной железы возрастает на 24% (RR, 1,24), то как перевести это в абсолютные величины? Если исходный риск заболевания в возрасте между 50 и 60 годами равен 2,8% (2,8 женщины из 100 заболеют раком в течение этого десятилетия жизни), то на фоне гормональной терапии этот показатель возрастет до 3,4% (т.е. прирост заболеваемости не превышает 1%). Ясно, что, вероятно, нет возрастания риска у женщин, получавших терапию в течение до 5 лет, особенно если дозы были ниже стандартных. Кроме того, данные обсервационных исследований, проведенных во Франции, позволяют предположить, что прогестерон и дидрогестерон не повышают риск заболевания в отличие

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

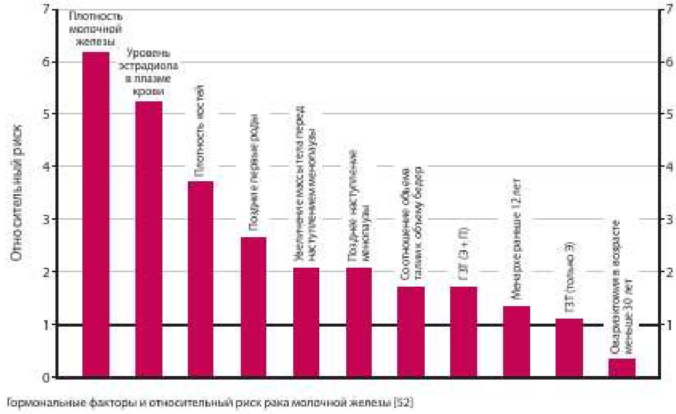


РИС. 14.40. Риск развития рака молочной железы в зависимости от различных экзогенных и эндогенных факторов, в частности повышенной плотности ткани молочной железы. Э — эстрогены; П — прогестагены (С изменениями из: Gompel A, Santen RJ: Hormone therapy and breast cancer risk 10 years after the WHI. *Climacteric* 15:241–249, 2012)

от синтетических прогестинов [351]. Однако эти данные нуждаются в подтверждении.

Этот относительный риск в диапазоне от 1,2 до 1,6 в течение 5 лет приема эстрогенов и прогестагенов, как уже было сказано выше, надо сравнивать с другими показателями, например соотношением объема талии и бедер, бóльшим 0,8:3,3 (1,1 до 10,4), или с профессией, например с профессией стюардесс, у которых относительный риск равен 1,87 (1,15–2,23). Существует много факторов, помимо этих, которые увеличивают риск развития рака молочной железы [354].

В сравнении с небольшим увеличением заболеваемости раком молочной железы на фоне приема стандартных доз эстрогенов и прогестагенов, выявленным в исследовании WHI, есть и более значимые факторы экзогенного и эндогенного риска (*рис. 14.40*) [355]. Самый высокий относительный риск наблюдают у женщин с высокой плотностью молочной железы, у которых выявление опухолей методом маммографии представляет значительные трудности. Так как назначение и прием эстрогенов и прогестагенов приводит к увеличению плотности молочных желез, то неясно, влияет ли именно это обстоятельство на дополнительный риск рака молочной железы; понятно также, что такое индуцированное увеличение плотности является обратимым.

Отмечаемая в последнее время тенденция к снижению заболеваемости раком молочной железы в США, возможно, является следствием меньшей частоты приема гормонов после WHI и сообщений о результатах других подобных исследований [356]. Есть, однако, и несколько других объяснений, включающих уменьшение числа маммографий и другие факторы. Интересно, что снижение заболеваемости раком молочной железы наблюдают в США также и у женщин в возрасте 60–70 лет (не принимающих гормоны), чего не наблюдают во многих других странах [355], где тоже стали реже назначать гормональную терапию. Трехлетнее наблюдение женщин после окончания гормональной терапии в рамках исследования WHI показало, что риск заболевания раком молочной железы продолжает сохраняться (хотя и незначительно) в течение всего периода наблюдения [357].

Решение назначить эстрогены

- Это решение в каждом случае является индивидуальным; при назначении эстрогенов необходимо учесть многие обсуждаемые ниже факторы.
- Соотношение риска и пользы в высшей степени благоприятно у более молодых женщин в возрасте меньше 60 лет или находящихся в менопаузе не больше 10 лет.

Большинство хронических заболеваний начинаются у женщин в течение 10 и более лет после наступления менопаузы. К таким заболеваниям относят сердечно-сосудистые болезни, остеопороз, когнитивные расстройства, метаболические расстройства и рак. Таким образом, важной задачей на перспективу является разработка профилактического лечения, которое следовало бы начать при наступлении менопаузы, чтобы предупредить или оттянуть развитие этих заболеваний. Сама по себе менопауза является возможностью оценить предрасположенность всех женщин к развитию хронических заболеваний и начать профилактическое лечение. Эта перспектива и возможные стратегии были очерчены в обзоре, подготовленном Международным менопаузальным обществом к Всемирному дню менопаузы в 2014 г. [358]. Как уже было сказано выше, поскольку существуют убедительные данные о том, что эстрогены предупреждают развитие ИБС и снижают смертность от всех причин среди молодых женщин, то можно рассматривать возможность назначения эстрогенов сразу после наступления менопаузы [323] даже при отсутствии явных клинических проявлений [323, 358], хотя эта точка зрения разделяется не всеми специалистами.

Назначение гормональной терапии должно быть сугубо индивидуальным, принимаются во внимание симптомы, факторы риска, а также индивидуальные предпочтения и потребности женщины. Основное показание к назначению эстрогенов — это наличие явной клинической симптоматики (вазомоторные симптомы, а также нарушения в области вульвы и влагалища).

Надо рассматривать и альтернативы. Если выбор сделан в пользу гормональной терапии, то в определении схемы лечения стоит проявлять гибкость, так

World peace!

как не существует идеальных схем, пригодных для всех женщин, — у каждой женщины риск и показания являются сугубо индивидуальными.

Поскольку гормональная терапия является наиболее эффективным средством устранения симптомов, ее надо рассматривать как метод первого выбора. Так как результаты исследования WHI были неверно истолкованы и обобщены для всех женщин, то большинство женщин и врачей решили отказаться от гормональной терапии. В свете всего этого представляется важным, что авторитетные медицинские сообщества объединили усилия и вынесли окончательное решение по этому вопросу теперь, через 10 лет после публикации первых результатов WHI. Это заявление о согласии «экспертов», выступающих в интересах женщин, недвусмысленно говорит о том, что эстрогены можно назначать более молодым здоровым женщинам после наступления менопаузы [339]; в большинстве случаев в этой ситуации польза перевешивает риск. Этот вопрос мы подробнее рассмотрим ниже, включая обсуждение возможности применения гормонов для профилактики общей заболеваемости и снижения смертности от всех причин, во всяком случае для некоторых женщин.

Оценка соотношения риска и пользы

Недавно были сформулированы инструкции относительно проведения гормональной терапии, они периодически обновляются. В них подчеркивается относительная безопасность такого лечения у женщин с явными симптомами заболеваний; кроме того, постоянно указывают на необходимость назначения как можно более низких доз, необходимость индивидуализации лечения и недопустимости предварительного решения о длительности терапии [360–362]. Неясно, является ли только одна профилактика остеопороза достаточным показанием для назначения гормональной терапии, но она рекомендуется женщинам с высоким риском обусловленных остеопорозом переломов [363]. Помимо этого, назначение эстрогенов для профилактики молодым здоровым женщинам в постменопаузе также представляется возможным даже при отсутствии явных симптомов [323], хотя этот подход разделяют не все специалисты. В двух руководствах говорится о том, что показанием для гормональной терапии должно быть нечто более значительное, нежели приливы *per se* [361, 362]; действительно, у менопаузы намного больше проявлений, чем одни только приливы.

В заявлении Эндокринологического общества [361] и алгоритмах Северо-Американского общества менопаузы [364] предлагается скрининг женщин с приливами после наступления менопаузы для выявления признаков сердечно-сосудистых заболеваний и оценки степени риска заболевания раком молочной железы. Для оценки результатов скрининга предлагаются методы расчета риска, предложенные Американским кардиологическим колледжем и Американской кардиологической ассоциацией, при этом женщинам с умеренным риском (5–10% риска появления кардиологических симптомов в течение 10 лет) рекомендуется транскутанное введение небольших доз эстрогенов, а женщинам с более высоким риском (больше 10% в течение 10 лет) гормональную терапию назначать не рекомендуется. Помимо этого, Национальный институт прогрессивных методов лечения рекомендует транскутанное введение эстрогенов, особенно женщинам, страдающим ожирением [362].

Использование оценки вероятности развития рака молочной железы в качестве показания к назначению гормональной терапии рекомендуют также Эндокринологическое общество и САОМ [361, 364]. Если, согласно критериям Национального института рака, риск является промежуточным (от 1,67 до 5% в течение 5 лет), то гормональную терапию можно с осторожностью назначать, а если риск выше (больше 5% в течение 5 лет), то гормональной терапии следует избегать.

Определение риска в качестве инструмента установления показаний к гормональной терапии является неоднозначным и не обладает истинной предсказательной силой. В то время как женщин с высоким риском надо лечить гормонами с осторожностью, неясно все же, как именно определять показания и противопоказания в каждом конкретном клиническом случае. Для некоторых молодых женщин с факторами риска, а также для тех, у кого имеется явная симптоматика, имеет смысл назначить гормональную терапию, используя низкие дозы эстрогенов и их парентеральное введение, особенно если женщина уже получает иное лечение, например статины, которые стабилизируют атеросклеротические бляшки. Что касается рака молочной железы, то надо сказать, что большинство моделей предсказания риска являются результатами экстраполяции результатов исследований с химиопрофилактикой рака, поэтому их выводы не годятся для общей популяции. Помимо этого, если у женщины уже есть повышенный риск рака молочной железы, то нет никаких данных за то, что назначение эстрогенов в еще большей степени повышает этот исходно повышенный риск. Здесь важен индивидуальный подход, а методом выбора является назначение низких доз эстрогенов.

В алгоритме САОМ [364] предлагается в случае отсутствия умеренных и сильно выраженных приливов и вагинальных симптомов не прибегать к гормональной терапии. Эта рекомендация противоречит показаниям к назначению гормональной терапии, включая другие симптомы менопаузы, риск остеопороза, а также современному взгляду, согласно которому эстрогены следует назначать и для профилактики [323].

Идея, согласно которой рассматривается применение эстрогенов в комплексе профилактического лечения молодых женщин после наступления менопаузы, получает подкрепление благодаря возможности предупреждать развитие заболеваний сразу после наступления менопаузы [323, 358], а также в связи с тем, что эффективные у мужчин средства профилактики (статины, аспирин) не снижают смертность среди женщин, как об этом уже было сказано выше [324–331]. Благотворными являются лишь изменения образа жизни, диеты и степени физической активности, но их эффекты слабы и лишь в 2 раза менее эффективны, чем назначение эстрогенов [332]. На рис. 14.28

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

представлена диаграмма эффектов эстрогенов в течение длительного времени. До проведения различных рандомизированных клинических испытаний у более пожилых женщин считали, что гормональная терапия может играть значимую роль в профилактике, что можно было предположить по данным метаанализов и обсервационных исследований (см. рис. 14.28). Представляется, что к настоящему времени мы завершили полный круг и вернулись к идее о том, что эстрогены надо назначать для профилактики — после резкого отказа от гормональной терапии после проведения WHI [323]. Выбор эстрогенов и других средств лечения критически важен, и методы выбора мы обсудим ниже.

Каков реальный риск гормонального лечения у молодых здоровых женщин?

Если рассматривать показания к назначению гормональной терапии женщинам в постменопаузе с более общих позиций, то важно исследовать реальный риск, связанный с этим назначением. Как было сказано выше, риск, выявленный в WHI, оказался статистически незначимым, если не считать выводов относительно венозных тромбозов и ишемических инсультов у пожилых и старых женщин. У женщин моложе 60 лет или находящихся в постменопаузе меньше 10 лет единственным статистически значимым риском, связанным с назначением гормональной терапии эстрогенами или эстрогенами и прогестагенами, был риск развития тромбоза глубоких вен, чаще на фоне комбинированной терапии эстрогенами и прогестинами (*рис. 14.41*) [323].

Риск развития рака молочной железы на фоне комбинированной гормональной терапии в зависимости от длительности лечения был незначительным у женщин, которые до этого никогда не получали гормональную терапию. Даже, если предположить, что эти риски являются статистически значимыми, абсолютные риски с заболеваниями, варьирующими от 5 до 8 случаев на 10 тыс. женщин, считаются «редкими» по классификации ВОЗ. Отметим, что степени риска могут изменяться в зависимости от дозы и схем лечения, что мы обсудим дальше. Ясно, что риск, связанный с гормональной терапией, практически не отличается или является меньшим, чем риск от приема других препаратов, используемых для профилактики сердечно-сосудистых и иных хронических заболеваний.

Даже несмотря на то, что существуют риски, связанные с обыденной деятельностью, истинный риск от гормональной терапии надо оценивать в сравнении с действием других факторов, воздействию которых подвергаются женщины. Согласно Национальному совету по безопасности США, ежегодный риск погибнуть в ДТП составляет 1:6500; гибель в результате перехода улицы в неположенном месте составляет 1:48 500, а риск стать жертвой убийцы составляет от 1:10 000 до 1:16 500 [363]. Прием некоторых пищевых добавок

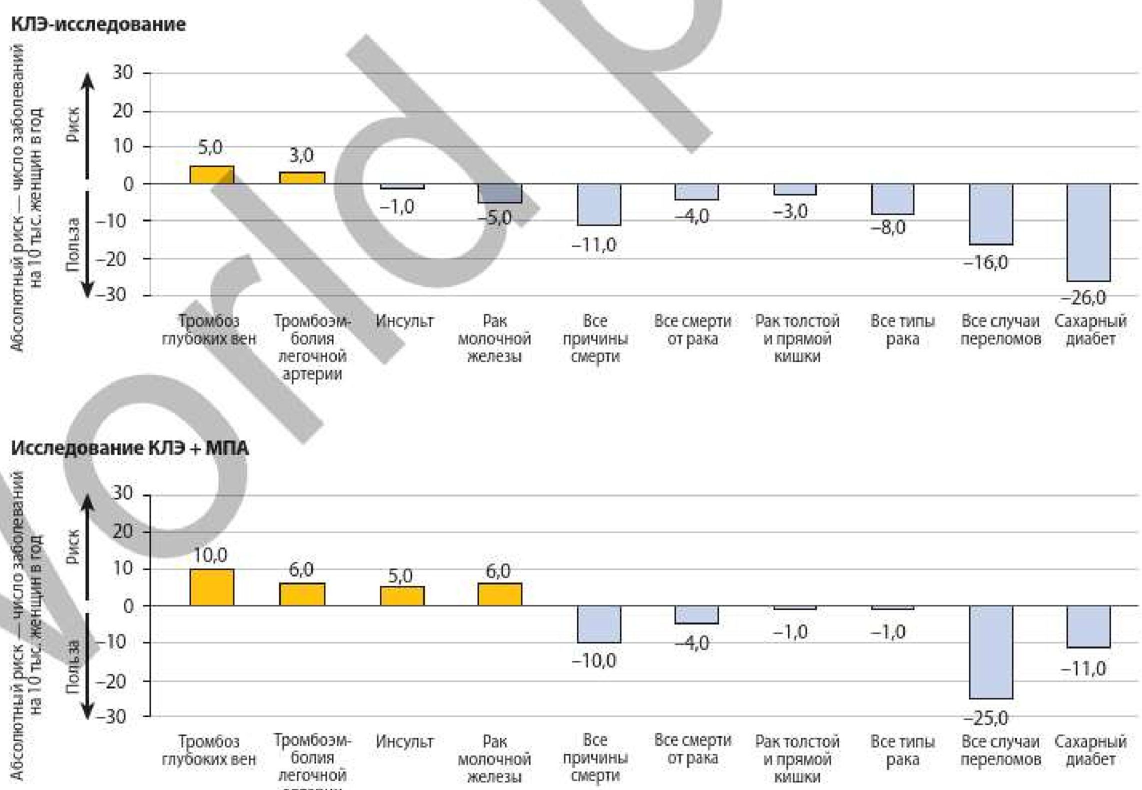


РИС. 14.41. Абсолютная польза и абсолютный риск, выявленные в ходе 13-летнего исследования, проведенного в рамках Women's Health Initiative, в группах с назначением КЛЭ и назначением КЛЭ + МПА. Данные получены среди женщин, лечение которых началось в возрасте от 50 до 59 лет или в период менее 10 лет с наступления менопаузы; число случаев приведено на 10 тыс. женщин в год (С изменениями из: Manson JF, Kaunitz AM: Menopause management — getting clinical care back on track. *N Engl J Med* 374:803–806, 2016; appearing in Lobo R: Back to the future: hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis* 254:282–290, 2016)

World peace!

тоже сопряжен с повышенным риском; добавки, содержащие кальций, в 2 раза повышают риск развития инфаркта миокарда [365], а блокаторы кальциевых каналов также в 2 раза повышают риск заболевания раком молочной железы [366]. Агрессивный контроль углеводного обмена при сахарном диабете статистически достоверно повышает риск смерти от всех причин, что было показано в двух рандомизированных контролируемых испытаниях, проведенных на средства Национального института здравоохранения [367].

Что касается риска рака молочной железы, то режим лечения, предусматривающий прием КЛЭ и МПА, согласно данным WHI, приводил к повышению риска только в отношении женщин, длительное время получавших это лечение, и только по истечении 6–7 лет терапии, а у женщин, получавших ранее гормональную заместительную терапию и привлеченных к исследованию для рандомизации, риск оказался ограниченным. При назначении монотерапии эстрогенами риск рака молочной железы снижался, так же как и общая смертность и летальность от рака молочной железы, о чем уже было сказано выше [347, 348, 352, 353]. Эндогенные факторы риска, такие как повышенная плотность молочных желез, уменьшение величины отношения объема талии к объему бедер, а также поздние первые роды, являются более значимыми, нежели предположительная величина риска от назначения эстрогенов и прогестагенов [355]. Хотя эти данные не были подтверждены рандомизированными испытаниями, есть сообщения о том, что добавление к эстрогенам природного прогестерона не повышает риск заболевания раком молочной железы [351], хотя другие данные указывают на то, что влияние природного прогестерона не отличается от влияния его синтетических аналогов. В одном крупном общенациональном исследовании (4 млн человеко-часов наблюдения) было установлено статистически достоверное снижение смертности от рака молочной железы среди женщин, получавших гормональную заместительную терапию, в сравнении с женщинами, такое лечение не получавших; то же снижение касалось и раков других типов [353], о чем сообщалось и ранее, хотя не все авторы с этим согласны.

Если отвлечься от риска развития серьезных заболеваний, то останутся конкретные проблемы, которые приходится решать в каждом случае возможного назначения гормональной терапии, особенно если у женщины нет никаких клинических симптомов. К относительно легким побочным эффектам гормональной терапии причисляют болезненность молочных желез, ощущение вздутия в области живота или таза, маточные кровотечения и перепады настроения. Жалобы бывают индивидуальными и разнообразными, и решить эти проблемы можно изменениями в схеме лечения, возможности которых обсуждаются ниже. Наблюдаются также редкие реакции в виде повышения артериального давления, происходящего в ответ на прием определенной дозы эстрогенов. Некоторые женщины жалуются на прибавку в весе, что не подтверждается в рандомизированных исследованиях, но в каждом конкретном случае такая ситуация тяжело переживается пациентками.

Несколько проведенных анализов показывают, что гормональная терапия оправданна и с экономической точки зрения [368, 369]. Риск возникновения рака эндометрия или рака яичников обсуждается ниже. При окончательном анализе становится ясно, что несмотря на то, что осложнения гормональной терапии встречаются исключительно редко, степень риска не превышает таковую от приема других лекарств и добавок, а соматические субъективные жалобы можно устранять эффективными изменениями дозы и схемы лечения, у некоторых женщин «страх» перед назначением гормональной терапии до сих пор перевешивает пользу от ее проведения; таким образом, выбор метода лечения предоставляется женщинам.

Риск заболеваний эндометрия и заболевания раком иных типов

- Назначение монотерапии эстрогенами приводит к повышению заболеваемости раком эндометрия; этот риск можно снизить добавлением прогестагенов.
- Заболеваемость раком яичников, вероятно, не связана с назначением гормонов.
- Риск заболевания раком толстой кишки снижается на фоне гормональной терапии, а риск заболевания раком легких и смертность, как представляется, не связаны с гормональной терапией.

Болезни эндометрия возникают чаще на фоне назначения эстрогенов женщинам с сохраненной маткой (см. главу 29). Несмотря на то что риск развития рака эндометрия на фоне назначения эстрогенов возрастает в 2–8 раз в сравнении с показателями для общей популяции, к этому повышению предрасполагают уже имеющиеся поражения эндометрия (прежде всего гиперплазия эндометрия). Таким образом, чистый риск развития рака намного ниже, чем риск в отношении гиперплазии различной степени. В данном обсуждении мы коснемся эндометриоидной карциномы — высокодифференцированного рака, клетки которого несут рецепторы к эстрогенам. Серозные опухоли, которые, как правило, лишены эстрогенных рецепторов, подобны раку яичников, встречаются реже, часто возникают спорадически и не реагируют на прием эстрогенов.

В одном исследовании было показано, что риск развития гиперплазии эндометрия достигал 20% за один год приема 0,625 мг КЛЭ внутрь [370]. В другом исследовании, в котором участницы получали в течение 3 лет после наступления менопаузы эстрогены и прогестины [371], риск развития гиперплазии эндометрия стал выше на 40%. В обоих этих исследованиях не наблюдали ни одного случая рака, а добавление прогестагенов предотвращало развитие гиперплазии эндометрия. Назначение дозы 0,3 мг КЛЭ приводило к повышению риска на 5–10% в течение 2–3 лет.

Риск развития рака эндометрия у женщин, принимающих эстрогены и прогестагены в рамках гормональной терапии, не отличается от риска у женщин в общей популяции. Добавление прогестагенов просто устраняет избыточный риск, приписываемый эстрогенам. Есть, однако, несколько исследований, в которых

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

было показано снижение риска на фоне длительно проводимой комбинированной гормональной терапии. Рак эндометрия других типов, как полагают, не связан с гормонами (см. главу 29). Несмотря на то что риск рака эндометрия значимо возрастает на фоне приема эстрогенов, риск смерти от этого рака не возрастает в прямо пропорциональной зависимости [372, 373]. Опухоли, обусловленные приемом эстрогенов, являются, как правило, менее агрессивными, чем те, которые возникают спонтанно; вероятно, так происходит потому, что женщины, принимающие эстрогены, находятся под наблюдением, и рак у них выявляют на более ранней стадии, а это улучшает показатели выживаемости.

По результатам нескольких исследований было высказано предположение о том, что на фоне длительного приема эстрогенов и длительной гормональной терапии возрастает риск заболевания раком яичников. Однако данные эти непостоянны, а реальное увеличение риска менее чем в 2 раза превышает диапазон относительного риска [374–377]. В ходе анализа связь обнаружена не была, как отсутствует и увеличение, обнаруженное в исследовании WHI [312, 377, 378]. Как следует из данных многих исследований, в самом худшем случае на фоне гормональной терапии отсутствует возрастание частоты рака яичников; если мы согласимся с гипотетическим допущением о росте заболеваемости на 20%, то в абсолютных величинах это будет увеличение заболеваемости с 5 случаев на 10 тыс. женщин до 6 случаев.

Обсервационные исследования и метаанализы говорят о снижении заболеваемости раком толстой и прямой кишки у женщин в менопаузе, которые когда-либо получали гормональную терапию [379, 380]. Это было подтверждено в когорте участниц исследования WHI, получавших гормональную терапию (КО 0,65) [312]. Этот защитный эффект, как полагают, усиливается с увеличением длительности гормональной терапии, и, возможно, реализуется через апоптоз в полипах, который опосредуется ЭРβ [381].

Было показано, что заболеваемость раком легких не возрастает на фоне гормональной терапии; длительность наблюдения не влияла на частоту выявленных случаев и летальность [382].

По мере старения происходит нарушение функции желтого пятна. В обсервационных исследованиях было показано, что терапия эстрогенами снижает частоту развития макулярной дегенерации и позволяет поддерживать достаточную остроту зрения у женщин в менопаузе [383, 384]. В нескольких других исследованиях было показано, что терапия эстрогенами предотвращает выпадение зубов [385, 386].

Схемы гормональной терапии

- Доступны различные схемы гормонального и негормонального лечения, которые требуют индивидуализированного подхода; философия лечения должна быть гибкой.

Существует множество доступных гормональных препаратов; самый исчерпывающий список приведен на сайте NAMS: www.menopause.org. Там же можно найти описания лекарств против остеопороза, включая SERMS, бисфосфонаты, денозумаб и тибо [1–34]. Ни пациентка, ни врач не должны принимать решение о терапии эстрогенами в расчете на очень длительный курс. Для краткосрочного лечения симптомов эстрогены можно назначать в низких дозах, достаточных для купирования приливов и устранения сухости влагалища и боли при половом акте. Однако мы не знаем пороговых доз, достаточных для профилактики ИБС у более молодых женщин в момент наступления менопаузы, — вероятно, эта доза выше, чем «самая низкая» из доступных доз. Но мы знаем также, что очень низкие дозы эстрогенов эффективны в профилактике резорбции костей. Известно даже, что в этом отношении профилактически действуют эстрогены, вводимые во влагалище, когда препарат практически не попадает в кровоток [387].

Пероральный прием эстрогенов приводит к большему повышению содержания в крови эстрона, нежели эстрадиола; это верно и в отношении назначения продуктов эстрадиола и эстрона. КЛЭ является смесью из по меньшей мере 10 конъюгированных эстрогенов мочи жеребых кобыл. Основным действующим началом является E1S, но документально подтверждена также активность эквилина, 17β-дигидроэквилина и нескольких других эстрогенов с ненасыщенным B-кольцом, включая дельта-дигидроэстрон. В *табл. 14.9* приведено сравнение стандартных доз наиболее часто назначаемых пероральных эстрогенов и достигаемые при этом уровни концентрации эстрона и эстрадиола [388, 389]. Приведенную ниже клиническую информацию можно найти в систематических обзорах [390].

Назначаемые внутрь синтетические эстрогены являются более активными соединениями, чем природный эстрадиол. Этинил-эстрадиол используют в контрацептивных препаратах; доза 5 мкг эквивалентна стандартным дозам других эстрогенов (0,625 мг КЛЭ или 1 мг микронизид-эстрадиола). Стандартные дозы синтетических эстрогенов для приема внутрь в 5–6 раз ниже дозы эстрогенов, содержащейся в пероральных контрацептивах [391]. В качестве печеночного маркера 0,625 мг КЛЭ является более мощным агентом, нежели эстрадиол, и эквивалентен 1,5 мг эстрадиола.

Эстрогены подвержены мощному воздействию феномена «первого прохождения» через печень, что сразу приводит к потере 30% активности после приема внутрь.

Табл. 14.9. Средние значения концентрации эстрадиола (E_2) и эстрона (E_1) в сыворотке крови

Уровень концентрации, пг/мл		
Доза эстрогенов, мг	*E_2*	*E_1*
КЛЭ (0,3) *	18	76
КЛЭ (0,625)	39	153
КЛЭ (1,25)	60	220
Микрогранулированный E_2 (1)	35	190
Микрогранулированный E_2 (2)	63	300
Эстрадиол-сульфат (0,625)	34	125
Эстрадиол-сульфат (1,25)	42	220

* Конъюгированные лошадиные эстрогены (КЛЭ) содержат и другие биологически активные эстрогены, помимо эстрадиола и эстрона.

World peace!

Однако это приводит к стимуляции активности печеночных белков и ферментов. Некоторые из этих изменений нельзя назвать особенно полезными (например, происходит усиление активности факторов свертывания крови), в то время как другие изменения можно считать благоприятными (например, повышение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности, снижение концентрации фибриногена и PAI-1).

Эстрадиол можно назначать в пластырях, гелях и в виде подкожных инъекций (в России их нет). Эти пути введения не связаны с такой нагрузкой на печень, как прием внутрь. В США стандартные дозы пластырей на спиртовой основе или матриксных составляют 0,05–0,1 мг. Доступны также пластыри с меньшей дозой — 0,025 мг для применения 1–2 раза в неделю. Матриксные пластыри предпочтительнее, так как они меньше раздражают кожу, а поступление эстрогенов является более надежным и равномерным. В то время как уровень эстрадиола у женщин широко варьирует, у каждой отдельной женщины он более стабилен при транскутанном введении в сравнении с пероральным приемом эстрогенов. Пластырь, содержащий 0,05 мг, обеспечивает концентрацию эстрадиола в диапазоне от 40 до 50 мкг/мл; при содержании эстрогенов в пластыре 1 мг этот диапазон равен 70–100 мкг/мл. У некоторых женщин не является редкостью концентрация эстрадиола, превышающая 200 мкг/мл [392]. Пластыри с ультранизкими дозами эстрогенов — 0,014 мг — рекомендуются для профилактики остеопороза пожилым женщинам.

Женщинам с нарушениями в вульве и влагалище, а также с жалобами на дискомфорт при мочеиспускании, показано местное интравагинальное применение эстрогенов. В аптеках США отпускают кремы с эстрадиолом или КЛЭ, в России — кремы и свечи с эстриолом, доступны также лекарственные формы в виде таблеток. При использовании крема имеет место всасывание эстрогенов в кровоток; уровень концентрации достигает одной четверти от концентрации после приема эквивалентной дозы внутрь. Всасывание уменьшается после того, как слизистая оболочка пропитывается эстрогенами.

Эстрогены можно вводить постоянно (ежедневно) или прерывистыми курсами по 21–26 дней каждый месяц. При сохраненной матке к схеме лечения добавляют прогестерон [396]. Женщинам, совершенно не переносящим прогестерон (независимо от дозы и пути введения) и принимающим эстрогены, необходимо ежегодно, по показаниям, исследовать аспират из полости матки. Альтернативно можно попытаться применять различные прогестагены; микрогранулированный прогестерон можно назначать вагинально или внутриматочно. Современные препараты для внутриматочного введения выпускают в дозе 20 мкг левоноргестрела, а это слишком много для рутинной гормональной заместительной терапии; препараты в дозе 10 мкг (доказавшие свою эффективность) на рынок пока не поставляются [397].

Терапия андрогенами

У некоторых женщин имеет место малозаметный дефицит андрогенов [398]. Клиницисты предлагают добавлять андрогены к эстрогенной или комбинированной (эстрогены + прогестерон) терапии при жалобах, связанных с ослаблением либидо и повышенной утомляемостью, которые сохраняются несмотря на адекватную терапию эстрогенами [399]. Несмотря на то что в добросовестно контролируемых испытаниях с применением парентерального введения тестостерона у молодых женщин, перенесших оофорэктомию, был показан благоприятный эффект, до недавнего времени было проведено очень мало исследований, касающихся более физиологичного ведения пациенток после наступления естественной менопаузы. Недавно были получены данные о применении пластырей с тестостероном, обеспечивающих физиологическую концентрацию андрогена в крови. Согласно этим данным, такая терапия оказывает положительное воздействие на самочувствие и половую функцию [400–404]. Препараты для приема внутрь (этерифицированные эстрогены в дозе 0,625 мг и 1,25 мг метилтестостерона), как было показано, повышают половую мотивацию и радость секса у женщин с подавленным половым влечением, когда такое подавление не отвечало на лечение одними только эстрогенами [405]. В этой работе было показано одновременное повышение концентрации в крови несвязанного тестостерона. Вероятно, с появлением новых лекарственных форм все большее число женщин смогут получить пользу от такого нового лечения. В настоящее время к показаниям к назначению андрогенов надо подходить индивидуально и назначать их только тем женщинам, симптомы которых не облегчаются одними только эстрогенами на фоне традиционной гормональной терапии [399]. При назначении низких доз вирилизацию наблюдают довольно редко, но ее возможность надо обсудить до начала лечения тестостероном. В настоящее время малые дозы метилтестостерона (1,25–2,5 мг) вместе с этерифицированными эстрогенами доступны в виде единого препарата, так же как и пластыри с андрогенами (их выпускают для мужчин, поэтому при назначении женщинам доза должна быть соответственно уменьшена), а также таблетки тестостерона для вшивания под кожу. В США пластыри с тестостероном (300 мкг) не были одобрены для назначения женщинам, но они доступны для них в Европе. Методом выбора является также назначение ДГЭА в дозе 25–50 мг/сут [406], хотя к настоящему времени мало данных в поддержку эффективности такого подхода.

Еще одно соединение из класса селективных модуляторов эстрогенных рецепторов, которое применяют во всем мире, но которое не одобрено к применению в США, — тиболон. Это прогестагенное соединение проявляет эстрогенные, антиэстрогенные и андрогенные свойства в зависимости от соотношения метаболитов. В дозе 2,5 мг тиболон эффективно устраняет приливы, предупреждает развитие остеопороза, а также оказывает положительное влияние на настроение и половую функцию [407]. Кроме того, хотя и очень незначительно, тиболон стимулирует сокращения матки. Однако это лекарство снижает уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, но при этом снижает концентрацию в крови триглицеридов.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

В экспериментах на обезьянах не было показано негативное влияние тиболона на коронарные артерии [408]. У пожилых женщин тиболон может повышать риск нарушения мозгового кровообращения.

Фитоэстрогены

Фитоэстрогены — это класс растительных эстрогеноподобных соединений, связанных с функциональными группами гликозидов. В своей природной форме фитоэстрогены неактивны, если их не принять внутрь. После приема внутрь бактерии кишечника отщепляют эстрогены от гликозидов, в результате чего первые попадают в энтерогепатический кровоток. В некоторых тканях эти соединения проявляют эстрогеноподобное действие, хотя в других тканях эффект может быть антагонистическим.

Для определения эффективности применения фитоэстрогенов были проведены рандомизированные клинические испытания. При приеме больших доз (60 мг изофлавона) наблюдали довольно ограниченный эффект в отношении облегчения горячих приливов [409]. При назначении доз от 30 до 40 мг отмечали снижение концентрации в крови холестерина, но для лечения гиперхолестеринемии этот препарат не рекомендуют [410]. Стоит отметить, что снижение частоты приливов отмечают при назначении *любых* плацебо. Фитоэстрогены не оказывают существенного действия на потерю костей и атрофию слизистой оболочки влагалища. Длительные исследования не выявили никаких преимуществ от назначения препаратов красного клевера и сои (*рис. 14.42*).

Установлено, что от 30 до 60% женщин пользуются так называемыми альтернативными средствами для лечения симптомов менопаузы, включая «натуральные» эстрогены, растительные эстрогены, травы и акупунктуру. Растительные средства, травяные чаи и многие стероиды продаются в аптеках без рецепта, и некоторые из них на самом деле проявляют значительную гормональную активность. Использование растительных средств для смягчения симптомов менопаузы является чрезвычайно популярным. Эта популярность подкрепляется убеждением в том, что растительные стеролы обладают всеми полезными свойствами заместительной терапии эстрогенами, но не сопряжены с присущими последним рисками. Однако большинство растительных продуктов, рекомендуемых при менопаузе, недостаточно хорошо проверены, так как было проведено мало клинических испытаний их эффективности и побочных эффектов. Законом о диетических добавках и медицинском просвещении от 1994 г. растительные лекарства были выведены из сферы надзора FDA. Фальсификации, загрязнения и плохой контроль качества сбора сырья, производства и приготовления дают в результате продукты сомнительной эффективности и безопасности.

FDA обнаружила, что 25% патентованных китайских медицинских средств содержат скрытые фармацевтические средства. Эти вопиющие недостатки затрудняют применение растительных препаратов с уверенностью в их безопасности и эффективности.

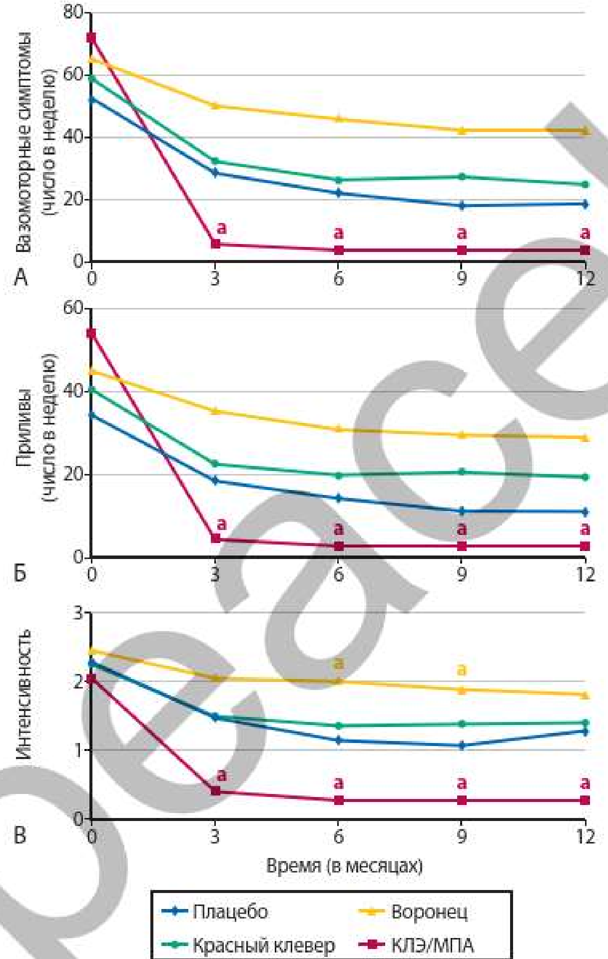


РИС. 14.42. Эффективность приема воронца и красного клевера не отличается от эффективности приема плацебо. а — статистически значимая разница (С изменениями из: Geller SE: Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause* 16:1156–1166, 2009)

Более того, данные, полученные в клинических испытаниях какого-то растительного продукта, часто невозможно экстраполировать на другие продукты, в изготовлении которых использовали то же растение. Например, ДГЭА рекламируют как пищевую добавку, приносящую, предположительно, большую и многогранную пользу. Однако нет никаких объективных данных, которые бы говорили о пользе этого соединения для женского здоровья или для иммунитета. Будучи андрогеном, ДГЭА в организме превращается в андростендион и тестостерон. Дозы 25–50 мг повышают в крови уровень тестостерона и рекомендуются к приему как разновидность андрогенной терапии [403].

В последние годы все больше женщин обращаются к «биологически идентичным» гормонам. По существу, «биологически идентичными» являются эстрадиол и прогестерон, которые одобрены к применению FDA, т.е. эти соединения идентичны тем, что продуцируются в человеческом организме. Однако в последнее время возникла целая индустрия, изготовляющая смеси разнообразных стероидов и рекомендующая их в форме кремов. Эти продукты не одобрены FDA,

World peace!

и контроль качества таких средств невозможно гарантировать. Нет никаких данных, подтверждающих, что эти средства безопаснее, чем стандартные. Основные сообщества (например, NAMS, Эндокринологическое общество, Американское общество репродуктивной медицины [ASRM], Американский колледж акушеров и гинекологов [ACOG]) не поддерживают назначение этих альтернативных средств. По этому поводу было опубликовано совместное заявление ASRM и ACOG [412].

Применение прогестагенов

Существует множество путей введения прогестагенов. Чаще всего их назначают внутрь в виде МПА в дозе от 5 до 10 мг, а также в виде норгестрела в дозе от 0,3 до 1 мг (обоих препаратов нет в России) и микрогранулированного прогестерона в дозе от 100 до 300 мг. Применяют следующие эквивалентные дозы, позволяющие избежать гиперплазии на фоне приема длительностью 10 и больше дней у женщин, получающих эстрогенную терапию (эквивалентную 0,625 мг КЛЭ): МПА 5 мг; норгестрел 0,35 мг и микрогранулированный прогестерон 200 мг [413]. Большие дозы эстрогенов могут потребовать больших доз и более долгого применения прогестинов. При последующем введении прогестинов число дней (длительность воздействия) важнее, чем доза. Таким образом, если женщина получает заместительную терапию эстрогенами непрерывно, период приема прогестинов 10–12 дней предпочтительнее периода 7 дней.

Когда прогестины назначают последовательно, т.е. на 10–14-й день месяца, менструальное кровотечение происходит в 80% случаев. Одновременный продолжительный прием эстрогенов и прогестинов был разработан для достижения аменореи. В первые 3 месяца могут наблюдаться спорадические кровотечения и мазня. У некоторых женщин при такой схеме лечения добиться аменореи не удается. Самой распространенной в США является официнальная комбинация в одной таблетке 0,625 мг КЛЭ и 2,5 (или 5,0) мг МПА, и комбинация более низких доз — 0,45 и 0,3 мг КЛЭ, 5 мкг этинилэстрадиола и 1 мг NET; 1 мг микрогранулированного эстрадиола и 0,5 мг NET, и 1 мг эстрадиола с 0,5 мг дросперинона. Доступны также пластыри с эстрадиолом и левоноргестроном. В настоящее время единственной рекомендуемой последовательной схемой является назначение 0,625 мг КЛЭ с присоединением на последние 14 дней цикла 5 мг МПА.

Такую же эффективность, как и у стандартных доз, демонстрируют несколько низкодозовых комбинаций — в плане устранения приливов, поддержания костной массы, уровня метаболизма и снижения частоты кровотечений в течение первого года лечения.

Применение прогестерона в виде вагинальных таблеток (в малых дозах) позволяет избежать его системного действия и приводит к высокой концентрации прогестерона в матке. Такое введение идеально, если поставлена цель воздействия на матку, но в США этот тип лечения не получил утверждения FDA.

Назначение перорального приема прогестерона может привести к нарушениям и отказу больных от схемы лечения из-за побочных эффектов, в том числе подавленного настроения и кровотечений. С этими осложнениями надо энергично бороться, гибко меняя схемы лечения. Многие краткосрочные клинические испытания показали, что прогестерон ослабляет благоприятное воздействие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему; эти влияния проявляются уменьшением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности, а также ухудшением состояния сосудов и метаболическими нарушениями. Можно также наблюдать снижение кровотока в головном мозге.

Насколько сильно прогестерон влияет на риск сердечно-сосудистых заболеваний, пока неясно. В обсервационных исследованиях было показано, что благоприятный эффект эстрогенов на состояние сердечно-сосудистой системы не ослабляется при присоединении к эстрогенам прогестинов. Тем не менее в исследовании WHI была показана разница в эффектах КЛЭ и МПА в комбинации и в эффектах только КЛЭ; правда, это было показано в разных испытаниях, что затрудняет сравнение. Вероятно, добавление прогестинов несколько повышает риск заболеваемости раком молочной железы у подверженных женщин. Прогестины не следует назначать женщинам, перенесшим гистерэктомию.

Сочетания, определяющие селективную чувствительность тканей к эстрогенам

Концепция комбинаций, определяющих селективность воздействия эстрогенов на ткани, предусматривает использование сочетания эстрогенов (КЛЭ) с селективными модуляторами эстрогенных рецепторов (SERM) (базедоксифеном), которое производит определенный антиэстрогенный эффект в некоторых органах (молочные железы, матка). Не все селективные модуляторы одинаково эффективны в подобных сочетаниях. Эффекты базедоксифена меньше всего выражены в головном мозге (что важно в плане влияния на интенсивность приливов), а также усиливают действие эстрогенов в костях. Таким образом, комбинацию КЛЭ и базедоксифена можно использовать для предупреждения приливов без добавления прогестерона, а также для уменьшения потери костной массы при нейтральном воздействии на молочные железы. Это сочетание пока не одобрено к применению в США, но все необходимые клинические испытания по применению сочетания 0,625 и 0,45 мг КЛЭ и 40 мг базедоксифена уже проведены и безопасность применения доказана [414, 415].

Старение

- Старение само по себе является причиной многих изменений, происходящих после наступления менопаузы.
- В плане старения важны изменения секреции ГР, метаболические изменения, накопление жира и поражение надпочечниковой оси.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/



РИС. 14.43. Роль укорочения теломер в старении и онкогенезе. Основные пути функционирования клеток, которые поражаются в результате укорочения теломер, и влияние этого процесса на старение и возникновение рака. Повреждение ДНК и инактивация механизмов подавления опухолевого роста влияют на разрушение тканей и старение. Когда в результате укорочения теломер происходит потеря точек инициации транскрипции, клетка может приобрести способность к опухолевому росту. Роль стволовых клеток с укороченными теломеразами в онкогенезе остается неясной, так же как и вопрос о том, может ли укорочение теломер модулировать пути передачи сигналов независимо от p53 (например, вызывать дисфункцию митохондрий) (Из: Bernardes de Jesus B, Blasco MA: Telomerase at the intersection of cancer and aging. *Trends Genet* 29:513–529, 2013)

Табл. 14.10. Эндокринные и метаболические изменения при старении

Активное соединение	Изменение
Лютеинизирующий гормон	↑
Фолликулостимулирующий гормон	↑
Гормон роста	↓
Адренокортикотропный гормон	→*
Пролактин	↓
Тиреотропный гормон	→*
Эстрадиол	↓
Эстрон	↓
Прогестерон	↓
Трийодтиронин	→
Тироксин	→*
Кортизол	↑
Дегидроэпиандростерон	↓
Дегидроэпиандростерона сульфат	↓
Тестостерон	↓
Андростендион	↓
Ингибин	↓
Мелатонин	↓
Инсулиноподобный фактор роста 1	↓
Допамин	↓
Норадреналин	↑

* На фоне старения может слегка повышаться или снижаться в ответ на действие специфических стимуляторов секреции (например, кортикотропин-рилизинг-гормона, тиреотропин-рилизинг-гормона, соматостатина, рилизинг-гормона ростового гормона, адренокортикотропного гормона).

Чрезвычайно трудно отделить эффекты менопаузы от эффектов естественного старения. В некоторых исследованиях эти проблемы рассмотрены детально и были определены области, подлежащие в этой связи особенно интенсивному изучению [416].

Длина теломер является ключевым фактором старения, по мере которого происходит их укорочение. Укорочение теломер с возрастом приводит к усилению активности на концах хромосом, которую называют репликативным старением. Этот процесс связан не только со старением, но и с повышенной склонностью к раковым заболеваниям (*рис. 14.43*) [417].

Основные области патологии, где важно отделить эффекты старения от эффектов дефицита эстрогенов, — это потеря костной ткани, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, когнитивные расстройства, нарушение половой функции и депрессия. Назначение эстрогенов в пременопаузе может в определенной степени предотвращать эти расстройства, но на них же сильно влияет и старение.

С точки зрения репродуктивной эндокринологии, старение особенно сильно воздействует именно на эндокринную систему, и сильнее всего страдают в этой ситуации соматотропная ось, секреция надпочечниковых стероидов, в частности кортизола. В *табл. 14.10* показаны связанные со старением эндокринные метаболические расстройства.

Соматотропная ось

У мужчин и у женщин продукция гормона роста с возрастом снижается [418], процесс снижения начинается в возрасте около 40 лет [419, 420]. Это снижение секреции, возможно, является причиной некоторых изменений в телосложении. В 100% объема жировой ткани происходит повторная дифференцировка. Одновременно на 20–50% уменьшается масса мышц, а масса жира — на 20%. У женщин снижение секреции соматотропин-рилизинг-гормона и потеря инициирующей активности эстрогенов позволяют объяснить снижение секреции гормона роста [421–424].

Анаболические эффекты заместительной терапии гормоном роста проявляются усилением развития мышц, увеличением их силы, а также уменьшением жировых отложений и увеличением костной массы [425]. Соответственно, с этой целью были исследованы пептиды, высвобождающие гормон роста [426, 427].

Метаболические изменения

По мере старения происходит увеличение веса тела и накопление жира, о чем было сказано выше. Эти изменения начинаются за несколько лет до наступления менопаузы и протекают параллельно повышению концентрации ФСГ (*рис. 14.44*) [428]. В лонгитудинальных

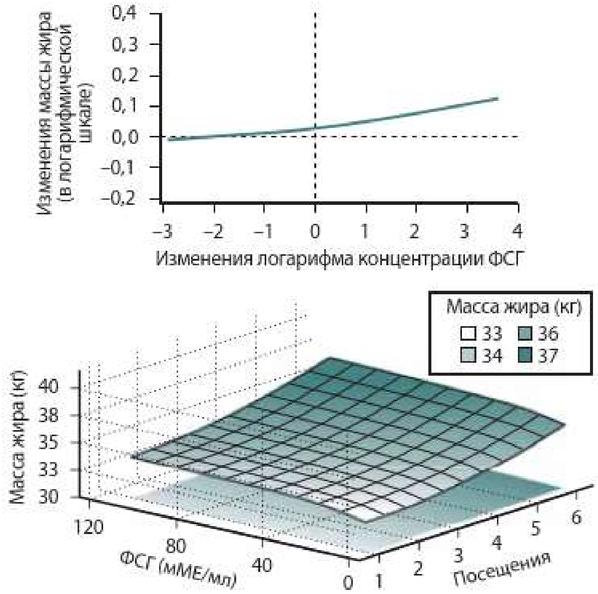


РИС. 14.44. Изменения массы жировой ткани в перименопаузе в зависимости от секреции ФСГ. ПМ — последняя менструация

исследованиях было подтверждено, что изменения веса тела, как правило, предшествуют гормональным изменениям, например снижению концентрации глобулина, связывающего половые стероиды [428]. Эти изменения происходят на фоне повышения уровня лептина. В ранней менопаузе при сохранении нормальной массы тела возрастает уровень адипонектина [429]. Однако в поздней менопаузе, как и при ожирении, происходит снижение уровня адипонектина и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний [430]. По мере старения происходит снижение секреторной активности β-клеток поджелудочной железы, что повышает риск развития сахарного диабета. Риск повышается также вследствие возрастного нарастания инсулинорезистентности, которая усугубляется прибавкой в весе и ожирением.

Главной проблемой нарастания ожирения и снижения мышечной массы (саркопенического ожирения) является повышение склонности к сопутствующим заболеваниям. Нарастающая малоподвижность ускоряет наступление метаболического синдрома, явного сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. В 18 рандомизированных клинических испытаниях было показано, что наилучшим способом избежать саркопенического ожирения является сочетание аэробики с силовыми упражнениями 2–3 раза в неделю в сочетании с диетическими ограничениями с дефицитом калорий 750 ккал/сут [431]. Главными методами борьбы со старением являются физические упражнения и разумная диета [431].

Увеличение массы жира и снижение массы мышц у женщин в постменопаузе усугубляется дефицитом эстрогенов. Действительно, гормональная терапия не приводит к увеличению отложения жира и, наоборот, способствует уменьшению степени центрального ожирения [432, 433]. Представляется, однако, что пероральный прием эстрогенов приводит к увеличению массы жира (но не висцерального), а транскутанное введение эстрогенов на массу жировой ткани не влияет [434]. Эффект перорального приема эстрогенов, возможно, опосредуется снижением секреции инсулиноподобного фактора роста 1 [423].

Стероиды надпочечников

Выше уже было сказано о связанном со старением уменьшении секреции надпочечниковых андрогенов и обсуждалась возможность введения ДГЭА для замещения дефицита андрогенов у женщин в постменопаузе. Несмотря на то что у мужчин повышение концентрации дегидроэпиандростерон-сульфата в крови положительно коррелирует со снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, у женщин такая корреляция обнаружена не была. Точно так же данные о том, что это соединение повышает чувствительность к инсулину и улучшает иммунные функции, а также повышает качество жизни женщин в постменопаузе, являются противоречивыми и нуждаются в дальнейшем изучении.

Поскольку ДГЭА и ДГЭА-С могут продуцироваться местно в тканях головного мозга [437, 438] и связываются с ГАМК-рецепторами (рецепторами к гамма-аминомасляной кислоте) [439], то, возможно, ДГЭА может быть использован для купирования нарушений настроения и лечения снижения когнитивных способностей, которые развиваются по мере старения. Действительно, есть сообщения о положительном воздействии дегидроэпиандростерона на настроение и когнитивные способности пожилых и старых людей [440, 444]. К сожалению, испытания применения дегидроэпиандростерона с этой целью у женщин в постменопаузе не показали благоприятный эффект.

У пожилых женщин в постменопаузе отмечают повышение концентрации в крови кортизола [442]. При этом ритмическая секреция кортизола усиливается в ночное время, чем некоторые специалисты объясняют снижение физической выносливости и нарушения сна у пожилых людей.

Основная библиография

Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al: Duration of menopausal vasometer symptoms. *JAMA Intern Med* 175 (4): 531–539, 2015.

Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al: Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD002229, 2015, doi: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.

Depmann M, Broer SL, van der Schouw YT, et al: Can we predict age of at natural menopause: a systematic literature review. *Menopause* 3 (2): 224–232, 2016.

Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al: Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: addressing the unfi nished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab* 97 (4): 1159–1168, 2012.

Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW: Effects of early versus late menopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 374: 1221–1231, 2016.

Hulley S, Grady D, Bush T, et al: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in post-menopausal women. *JAMA* 280: 605–613, 1998.

Lobo RA, Davis SR, DeVilliers TJ: Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 17: 540–556, 2014.

Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC, et al: Back to the future: hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis* 254: 282–290, 2016.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al: Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 310 (13): 1353–1368, 2013.
Mendelsohn ME, Karas RH: Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 308 (5728): 1583–1587, 2005.
Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H: Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause* 22: 976–983, 2015.
Mittleman-Smith MA, Williams H, Krajewski-Hall SJ, et al: Role of kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons incutaneous vasodilation and the estrogen modulation of body temperature. *Proc Natl Acad Sci USA* 109 (48): 19846–19851, 2012.
Riggs BL, Khosla S, Melton JL, III: Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 23: 279–302, 2002.
Salpeter SR: Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 122: 1016–1022, 2009.
Stuenkel CA, et al: Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 3975–4011, 2015.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World peace!

ГЛАВА 15

Мужское репродуктивное старение

Питер Дж. Снайдер

По мере старения мужчин их репродуктивная функция угасает несколькими путями. Несмотря на то что эти изменения происходят постепенно, в отличие от относительно резкого угасания, имеющего место у женщин, они неуклонно прогрессируют и, вероятно, приводят к определенным неблагоприятным последствиям. Угасание мужской половой функции называют иногда *андропаузой*, *мужской менопаузой*, *поздним гипогонадизмом* и другими терминами. В этой главе рассматриваются изменения мужской репродуктивной системы в процессе старения, а также то, что известно о последствиях попыток предупредить эти изменения за счет назначения тестостерона.

Возрастные изменения мужской репродуктивной функции

- По мере того как мужчины стареют, их репродуктивная функция (как сперматогенез, так и продукция тестостерона) ослабевает, но медленно и в относительно небольшой степени.
- Снижение секреции тестостерона может возникнуть в одних случаях вследствие первичного гипогонадизма, а в других — вследствие вторичного гипогонадизма *на фоне сопутствующих заболеваний.*

Сперматогенез и свойства спермы

Имеющаяся скудная информация позволяет утверждать, что с возрастом сперматогенез уменьшается не слишком значительно. Объем яичек, который является отражением объема семенных канальцев, равен (на основании ультразвукового исследования 114 пожилых мужчин) в среднем 20,6 мл, в сравнении с 29,7 мл у 42 молодых мужчин [1]. Продукцию спермы изучали на секционном материале 89 мужчин в возрасте от 21 до 50 лет и 43 мужчин в возрасте от 51 до 80 лет (внезапная смерть). У пожилых и старых мужчин суточная продукция спермы на одно яичко была в среднем на 30% ниже, чем у более молодых мужчин [2]. Объем эякулята изучали у 20 отцов в возрасте 24–37 лет и у 22 дедов в возрасте 60–88 лет. Плотность спермы была несколько выше у пожилых и старых мужчин, но подвижность сперматозоидов ниже; таким образом, общее число подвижных сперматозоидов было практически одинаковым в обеих группах [3]. При амбулаторном обследовании 189 мужчин было выявлено, что содержание в сыворотке ингибина B, отражающее функцию клеток Сертоли, у мужчин в возрасте старше 70 лет составляло около 75% от его содержания в сыворотке крови мужчин моложе 35 лет ($P = 0,002$) [4]. В том же исследовании было показано, что концентрация в сыворотке ФСГ была у мужчин старше 70 лет более чем в 3 раза выше, чем у мужчин моложе 35 лет ($P < 0,001$). На основании этих данных можно утверждать, что продукция спермы с возрастом снижается, но незначительно.

Концентрации стероидных гормонов и гонадотропинов

Концентрация тестостерона в сыворотке

Концентрация тестостерона в сыворотке крови снижается с возрастом, что было показано как в перекрестных, так и в лонгитудинальных исследованиях. Это снижение происходит постепенно, начинаясь на третьем десятилетии жизни. Величина снижения оказывается выше при лонгитудинальных, чем при перекрестных исследованиях, причем концентрация свободного тестостерона снижается более значительно, чем концентрация общего тестостерона. Это снижение обусловлено уменьшением секреции тестостерона в яичках, так как у мужчин главным источником тестостерона являются половые железы.

В нескольких перекрестных исследованиях было показано снижение концентрации тестостерона в сыворотке крови в ходе старения. Одно такое перекрестное исследование 302 здоровых мужчин было проведено в Бельгии; у всех испытуемых обнаруживалось обусловленное возрастом снижение концентрации тестостерона в сыворотке [5]. Средняя (± стандартное отклонение) концентрация тестостерона в этом исследовании у 70 мужчин в возрасте от 20 до 39 лет составляла 683 ± 289 нг/дл, а у 51 мужчины в возрасте

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

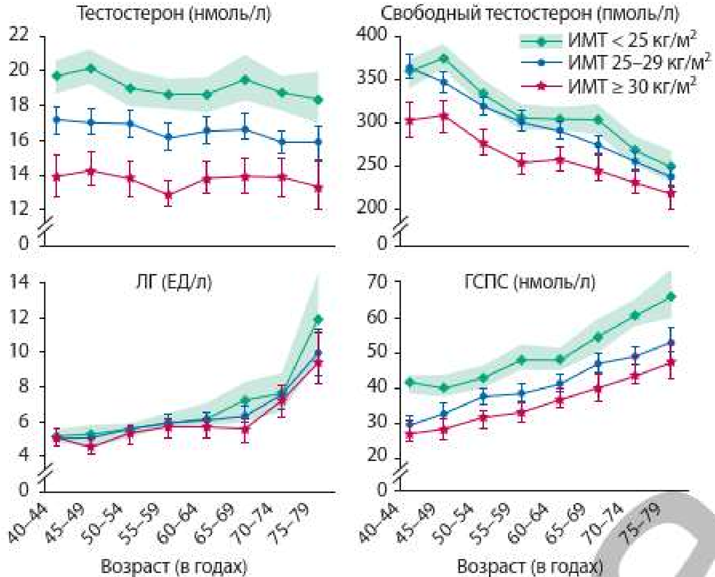


РИС. 15.1. Общий тестостерон сыворотки, свободный тестостерон, концентрации ЛГ и ГСПС как функции старения у 3220 мужчин, участников Европейского исследования мужского старения. У пожилых мужчин уровень свободного тестостерона был значимо ниже, а уровень ЛГ и ГСПС значимо выше. ИМТ выше 30 кг/м² сочетается со значительно более низким уровнем свободного тестостерона и ГСПС, но не с повышенным уровнем ЛГ. ГСПС — глобулин, связывающий половые стероиды (С изменениями из: Wu FCW, Tajar A, Pye SR, et al: Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2737, 2008)

от 70 до 79 лет — 428 ± 128 нг/дл. Расчетные величины свободного тестостерона у пожилых мужчин оказались еще ниже; у мужчин в возрасте 70–79 лет концентрация свободного тестостерона была приблизительно вдвое ниже, чем у мужчин в возрасте 20–39 лет. В исследовании 4263 мужчин в возрасте от 70 до 85 лет и старше было обнаружено, что уровень концентрации общего тестостерона оставался стабильным независимо от возраста, но зато повышалась концентрация глобулина, связывающего половые стероиды и снижался уровень свободного тестостерона [6]. В Европейском исследовании мужского старения, проведенном с участием 3200 мужчин в возрасте от 40 до 79 лет, проживающих в различных населенных пунктах, было показано, что концентрация общего тестостерона в сыворотке не связана с возрастом, но при этом наблюдаются снижение концентрации свободного тестостерона и повышение концентрации ЛГ (*рис. 15.1*). Это позволяет предполагать, что причиной возрастного снижения уровня тестостерона является первичный гипогонадизм [7]. Сопутствующие заболевания и ожирение также коррелируют со снижением концентрации свободного тестостерона, но без повышения уровня ЛГ, что позволяет полагать, что сопутствующие заболевания приводят к вторичному гипогонадизму.

Все лонгитудинальные исследования показывают снижение концентрации тестостерона в процессе старения. В Балтиморском лонгитудинальном исследовании старения было показано снижение концентрации в сыворотке общего тестостерона, а также уменьшение расчетного индекса свободного тестостерона, начиная с третьего десятилетия жизни; данные получены на материале лонгитудинального исследования 890 мужчин [8]. На восьмом десятилетии жизни приблизительно у 30% мужчин имел место гипогонадизм, диагностированный на основании снижения уровня общего тестостерона, а у 70% основанием для диагностики гипогонадизма послужило снижение индекса свободного тестостерона. В Массачусетском исследовании мужского старения в когорту популяционного исследования были отобраны 1156 мужчин в возрасте от 40 до 70 лет, которых наблюдали в течение 7–10 лет [9]. При перекрестном анализе скорость снижения концентрации общего тестостерона составляла 0,8% в год, а при лонгитудинальном исследовании она оказалась равной 1,6% в год.

Снижение средней суточной концентрации тестостерона с возрастом обусловлено в первую очередь сглаживанием утреннего пика, характерного для молодых мужчин (*рис. 15.2*) [10]. При ежечасном исследовании

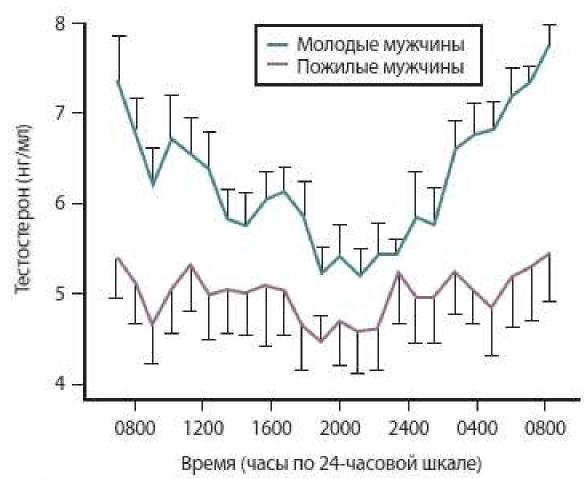


РИС. 15.2. Суточные вариации концентрации тестостерона в сыворотке крови у молодых мужчин в сравнении с меньшими колебаниями его концентрации у пожилых мужчин (С изменениями из: Bremner MJ, Vitello PN: Loss in circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 56:1278, 1983)

World peace!

концентрации тестостерона у 17 мужчин в возрасте от 23 до 28 лет и у 12 мужчин в возрасте от 58 до 82 лет у молодых мужчин были выявлены значительные суточные вариации: пик между 8 и 13 часами и надир около 20 часов. У пожилых мужчин колебания были существенно меньше, поэтому у молодых мужчин уровень тестостерона был выше, чем у пожилых, с 2 часов до 13 часов, но ниже с 14 часов до 1 часа. На снижение концентрации тестостерона в сыворотке по мере старения могут влиять и другие, связанные с состоянием здоровья факторы. В Массачусетском исследовании мужского старения было показано, что снижение индекса массы тела на 4–5 кг/м^2 или потеря супруги приводили к такому же снижению уровня тестостерона, как 10 лет старения [11].

Концентрация эстрадиола в сыворотке крови

Представляется, что концентрация эстрадиола в сыворотке крови у мужчин не меняется с возрастом, но несколько снижается концентрация биологически доступного эстрадиола, не связанного с глобулином, связывающим половые стероиды. В исследовании 810 мужчин в возрасте от 24 до 90 лет в Ранчо-Бернардо (Калифорния) было показано, что концентрация общего эстрадиола снижалась со скоростью всего 0,3 пг/мл в год, а концентрация биологически доступного эстрадиола снижалась на 0,12 пг/мл в год [12]. У 130 мужчин в возрасте от 66 до 90 лет, исследованных в Рочестере (Миннесота), не обнаружили большой разницы в показателях концентрации общего эстрадиола в сравнении с группой из 88 мужчин в возрасте от 22 до 39 лет, но при этом у пожилых мужчин значительно ниже оказался уровень биологически доступного эстрадиола — 40 пмоль/л против 59 пмоль/л [13]. По данным проведенного в Парме (Италия) исследования 206 мужчин в возрасте от 18 до 95 лет, с возрастом достоверно снижаются показатели как общего, так и свободного эстрадиола [14].

Концентрация гонадотропинов в сыворотке крови

Как в перекрестных, так и в лонгитудинальных исследованиях было показано повышение концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке крови мужчин в процессе старения. В ходе 15-летнего наблюдения в рамках New Mexico Aging Process Study был обнаружен рост средней сывороточной концентрации ЛГ с 9,4 мМЕ/мл до 13,7 мМЕ/мл, а концентрации ФСГ — с 14,1 мМЕ/мл до 27,4 мМЕ/мл [15]. В исследовании Massachusetts Male Aging Study концентрация ЛГ возрастала на 0,9% в год, а концентрация ФСГ — на 3,1% в год [9]. Это возрастание концентрации гонадотропинов в сыворотке позволяет утверждать, что за снижение концентрации тестостерона в сыворотке отвечает первичный гипогонадизм, что подтверждается снижением реактивности секреции тестостерона у пожилых мужчин в ответ на стимуляцию ХГЧ [16] или рекомбинантным человеческим ЛГ [17] в сравнении с реактивностью у молодых мужчин. Однако повышение базальной концентрации ЛГ в сыворотке крови не достигает величин, которых следовало бы ожидать на основании фактического снижения секреции тестостерона, что позволяет думать также и о вторичном гипогонадизме. В некоторых аспектах секреция ЛГ у пожилых мужчин оказывается ниже, чем у мужчин более молодого возраста. Ответ ЛГ на болюсное введение ГнРГ немного ниже у пожилых мужчин, чем у молодых, и пиковая концентрация достигается с некоторой задержкой [18]. Спонтанные импульсы секреции ЛГ также отличаются у пожилых мужчин в сравнении с более молодыми мужчинами. Амплитуда импульсов секреции у пожилых мужчин меньше, чем у молодых [19]. Таким образом, снижение секреции тестостерона в пожилом возрасте является следствием как первичного, так и вторичного гипогонадизма. Как было показано в исследовании European Male Aging Study, старение отвечает за развитие первичного гипогонадизма, а сопутствующие заболевания и ожирение — за развитие вторичного гипогонадизма [7].

Последствия снижения концентрации тестостерона в сыворотке

- На основании сравнения физиологических последствий очень сильного снижения уровня тестостерона и последствий старения можно заключить, что за эти последствия отвечает снижение концентрации тестостерона в крови в процессе старения.

К этим последствиям относится снижение половой функции, уровня энергии, настроения и физической выносливости, а также анемия и уменьшение массы костей.

Параллели между последствиями клинически явного гипогонадизма, являющегося результатом заболеваний гипоталамо-гипофизарной оси или яичек, и последствиями нормального мужского старения позволяют предполагать, что снижение концентрации тестостерона в сыворотке по ходу старения является, по крайней мере отчасти, причиной изменений, связанных со старением. Эти изменения включают уменьшение плотности и ухудшение качества костей, снижение массы и силы мышц, снижение физической выносливости и половой функции, а также усиление склонности к сердечно-сосудистым заболеваниям. Лечение этих последствий при клинически явном гипогонадизме часто позволяет добиться устранения этих симптомов.

Кости

Минеральная плотность костей (МПК) у мужчин, страдающих клинически явным гипогонадизмом, ниже, чем у мужчин с нормальной функцией гонад [20, 21]. Когда на фоне лечения рака предстательной железы у мужчин индуцируют гипогонадизм введением агонистов ГнРГ, у таких больных происходит снижение МПК. В исследовании 152 мужчин с раком предстательной железы выделили три группы: 30 человек, у которых состояние гипогонадизма поддерживали меньше 6 месяцев, 50 человек, у которых состояние гипогонадизма поддерживали 6 и более месяцев, и 72 человека, у которых функция гонад оставалась нетронутой; кроме того,

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

исследовали мужчин, не страдающих раком предстательной железы. У всех этих мужчин МПК исследовали с интервалом в 1 год [22]. В течение этого года у мужчин, состояние гипогонадизма которых поддерживалось 6 месяцев и менее, произошло снижение МПК на 4,0% в позвоночнике и на 2,5% в бедренных костях; однако такого снижения не наблюдали у мужчин без гипогонадизма и у мужчин, состояние гипогонадизма которых поддерживали в течение более 6 месяцев. У мужчин, состояние гипогонадизма которых поддерживали в связи с раком предстательной железы, наблюдали также повышение риска переломов, что следует из данных исследований по программе Surveillance, Epidemiology, and End Results, а также из базы данных Medicare, согласно которым переломы были диагностированы у 50 613 мужчин в возрасте 66 лет и старше, страдавших раком предстательной железы и находившихся в состоянии гипогонадизма в результате назначения агонистов ГнРГ или в результате двусторонней орхэктомии [23]. У мужчин в состоянии гипогонадизма частота переломов была выше (19,4%), чем у мужчин без гипогонадизма (12,6%, $P < 0{,}001$). Помимо этого обнаружена положительная корреляция между величиной дозы введенных агонистов ГнРГ и риском переломов.

МПК снижается по мере старения мужчин. В исследовании здоровых мужчин с отсутствием переломов в анамнезе было показано, что МПК позвоночника и бедренных костей снижается линейно с возраста 20 лет до возраста старше 80 лет (*рис. 15.3–15.5*); снижение было более медленным, чем у женщин [24], подтверждается данными других перекрестных исследований [25, 26]. Однако в перекрестных исследованиях, в которых плотность костей измеряли с помощью количественной компьютерной томографии (quantitated computed tomography, QCT), было показано, что потеря костной ткани больше, что, видимо, является отражением более высокой чувствительности QCT в оценке изменений в трабекулах в сравнении с обычной костной денситометрией. В одном лонгитудинальном исследовании было показано, что у мужчин темпы потери костной ткани с возрастом не отличаются от таковых

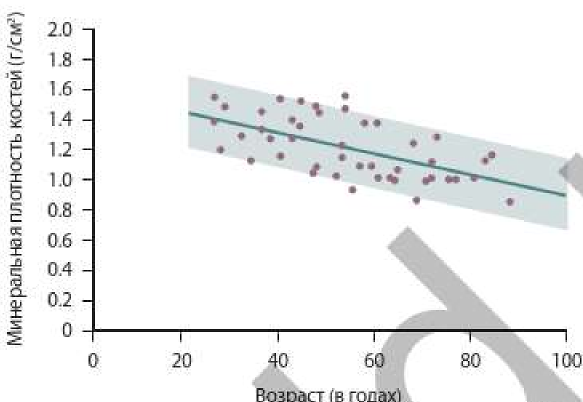


РИС. 15.3. Уменьшение минеральной плотности костей в межвертельной области проксимальной части бедренной кости у 52 мужчин в процессе старения (Из: Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, et al: Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. *J Clin Invest* 70:716, 1982)

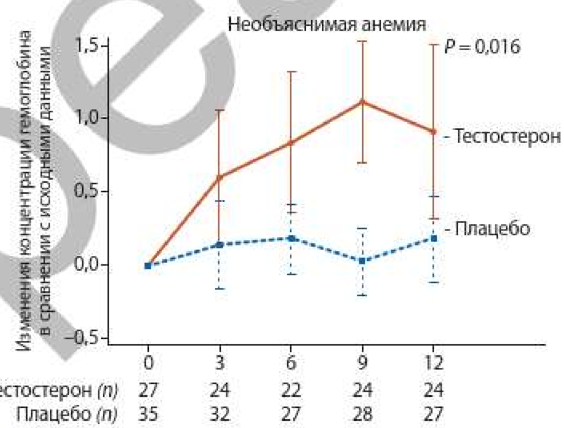


РИС. 15.5. Влияние тестостерона в сравнении с влиянием плацебо в ходе лечения в течение 1 года пожилых мужчин низкими дозами тестостерона по поводу необъяснимой анемии (Данные из: Roy C, Snyder PJ, Stephens-Shields AJ, et al: Association of testosterone levels with anemia in older men. A controlled clinical trial. *JAMA Intern Med* 177:480–490, 2017)

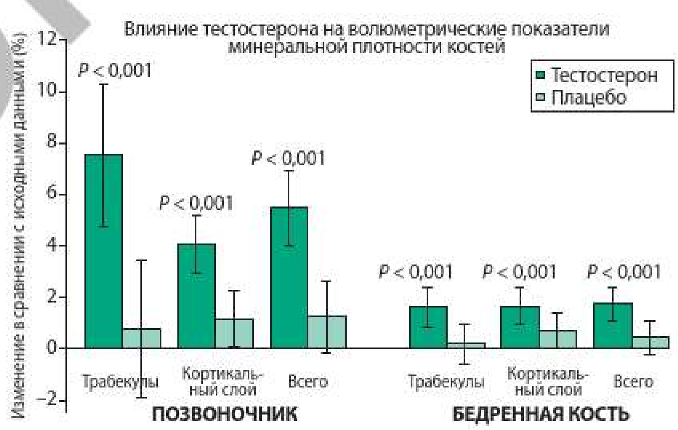


РИС. 15.4. Эффект тестостерона в сравнении с эффектом плацебо от лечения в течение 1 года в отношении минеральной плотности костей у пожилых мужчин с низкой концентрацией тестостерона в крови (Данные из: Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, et al: Effect of testosterone treatment on volumetric bone mineral density and strength in older men with low testosterone: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med* 177:471–479, 2017)

World peace!

у женщин [28]. В проведенном в Швеции исследовании по остеопоротическим переломам у мужчин (MrOS) было показано, что содержание в сыворотке свободного тестостерона было весьма скромным предиктором величины плотности костей и частоты остеопоротических переломов [29]. В двух группах исследования European Male Aging Study старение было связано с уменьшением минеральной плотности кортикальной кости, что было показано методом QCT [30]. Связь между потерей массы кортикальной кости и концентрацией эстрадиола и тестостерона в сыворотке крови выяснена недостаточно.

Заместительная терапия тестостероном у мужчин с явным, клинически выраженным гипогонадизмом приводит к заметному возрастанию МПК. Введение 100 мг тестостерона энантата 1 раз в неделю в течение 18 месяцев 29 мужчинам с ранее не леченым гипогонадизмом привело к 5% нарастанию МПК в поясничном отделе позвоночника по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) [21]. Трабекулярная МПК, измеренная методом QCT, возросла на 14%. Транскутанное введение тестостерона в течение 3 лет 18 мужчинам с гипогонадизмом, прежде не получавшим никакого лечения, привело к повышению МПК, измеренному методом DEXA, на 7,7% в поясничном отделе позвоночника и на 4,0% в области большого вертела [31].

Состав тканей тела

Если у мужчины возникает гипогонадизм как в результате гипоталамо-гипофизарных нарушений, так и в результате заболеваний яичек, то происходит уменьшение безжировой массы тела и увеличение массы жировой ткани; лечение тестостероном, как правило, устраняет эти изменения, если они обусловлены гипогонадизмом. Те же изменения происходят и на фоне мужского старения. Безжировая масса тела у мужчин в возрасте 70 лет в среднем на 15% меньше массы тела у мужчин в возрасте 20 лет, а масса жира, наоборот, увеличивается в среднем на 100% [32]. В другом исследовании было показано, что у мужчин в возрасте старше 75 лет аппендикулярная мышечная масса на 16% меньше, чем у мужчин в возрасте от 18 до 34 лет [33]. У 36 мужчин с гипогонадизмом среднее содержание жира в организме было 26% в сравнении с 19% у 44 мужчин, не страдавших гипогонадизмом [21]. Когда шести молодым мужчинам-добровольцам индуцировали на 10 недель гипогонадизм введением агониста ГРГ лейпролида, безжировая масса их тела снизилась с 56,5 до 54,4 кг, а масса жира увеличилась в среднем с 15,8 до 16,9 кг [34].

Введение тестостерона устраняет эти изменения в составе тела. Так, введение тестостерона энантата в дозе 100 мг 1 раз в неделю в течение 18 месяцев мужчинам с гипогонадизмом, не получавшим в прошлом никакого лечения, приводило к снижению количества общего жира в организме на 14%, а подкожного жира — на 12%, что было установлено методом QCT [21]. Безжировая масса, измеренная тем же методом, увеличилась на 6,8%. Безжировая масса тела увеличивалась и при транскутанном введении тестостерона 18 мужчинам с гипогонадизмом, ранее не получавшим лечение [31].

Мышечная сила

Давно известно, что мышечная сила уменьшается с возрастом, но труднее оказалось показать, что к снижению мышечной силы приводит гипогонадизм, а лечение тестостероном может восстановить эту силу. В исследовании с участием 72 здоровых мужчин в возрасте от 20 до 86 лет, разделенных на три возрастные группы, было показано, что сила разгибания колена, как изометрическая, так и изокинетическая, с возрастом прогрессивно снижается [35]. В другом исследовании с участием 114 мужчин в возрасте от 11 до 70 лет было показано, что сила четырехглавой мышцы бедра увеличивается до третьего десятилетия жизни, остается стабильной до 50 лет, а затем постепенно уменьшается с возрастом [36]. Единственная наглядная демонстрация того, что у мужчин при гипогонадизме снижается мышечная сила, была представлена в описанном выше эксперименте, в ходе которого шестерым молодым мужчинам индуцировали выраженный гипогонадизм в течение 10 недель введением лейпролида. К концу десятой недели сила разгибания колена была на 6% меньше, чем в начале опыта, когда силу измеряли изокинетически при угловой скорости 60°; но во время проведения опыта показатели оставались практически теми же, когда силу измеряли изокинетически при угловой скорости 180° или изометрически при любой из двух угловых скоростей [34].

Транскутанное введение тестостерона в течение 18 месяцев ранее не получавшим лечение мужчинам с гипогонадизмом не привело у них к увеличению силы разгибания и сгибания колена или к увеличению показателей кистевой динамометрии [31]. Введение 100 мг тестостерона энантата 1 раз в неделю мужчинам с потерей мышечной массы на фоне инфицирования вирусом иммунодефицита человека приводило к увеличению силы мышц голеней на 16% в сравнении с практическим отсутствием эффекта у пациентов, получавших плацебо, в то время как мужчины, получавшие тестостерон и выполнявшие физические упражнения на сопротивление, не выказывали увеличения мышечной силы в сравнении с теми, кто на фоне выполнения физических упражнений получал плацебо [37]. Коротко говоря, понятно, что мышечная сила снижается с возрастом, но остается неясным, насколько это связано (и связано ли вообще) со снижением концентрации тестостерона в сыворотке крови.

Физические возможности

Соотношение между уровнем содержания тестостерона в крови и физическими возможностями в среднем и пожилом возрасте оценили в исследовании *Framingham Offspring Study*, в ходе которого 1445 мужчин в возрасте в среднем 61 года тестировали дважды с интервалом приблизительно 6,6 года. Анализ регрессии логистической функции показал, что уровень свободного (но не общего) тестостерона связан с показателями по шкале Краткой батареи тестов физического

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

функционирования (SPPB) и со скоростью обычной ходьбы, но не с показателями кистевой динамометрии [38]. По уровню свободного тестостерона при первом тестировании можно было предсказать риск появления жалоб на ограничение подвижности при втором тестировании.

Риск сердечно-сосудистых и метаболических расстройств

Поскольку заболеваемость сердечно-сосудистыми поражениями выше у мужчин, чем у женщин, постольку обсуждается возможная роль тестостерона в развитии атеросклероза как причины сердечно-сосудистых заболеваний. Альтернативным объяснением является более высокая концентрация эстрадиола в крови женщин до наступления менопаузы. Справедливость этой второй гипотезы подтверждается тем фактом, что разница в заболеваемости между представителями обоих полов сглаживается тем сильнее, чем больше времени проходит после наступления менопаузы. По результатам одного исследования было, правда, высказано предположение о том, что вредным в этом отношении является низкий уровень тестостерона. У 794 мужчин с возрастной медианой 73,6 года определили уровень тестостерона в крови, а затем прослеживали их судьбу на протяжении в среднем 11,8 года. Среди мужчин с уровнем тестостерона, находившемся в нижнем квартиле (меньше 241 нг/%), было на 40% больше шансов умереть от всех причин и на 38% больше шансов умереть от сердечно-сосудистых причин [39], чем у мужчин с более высокими значениями концентрации тестостерона. Эта связь не зависела от возраста, степени ожирения и образа жизни.

Если низкий уровень концентрации тестостерона, действительно, повышает смертность, то одним из возможных механизмов является действие метаболических факторов риска, ибо в эпидемиологических исследованиях было показано, что снижение уровня тестостерона предшествует развитию центрального ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета [40–44]. Однако в упомянутом выше исследовании показано, что связь между низким уровнем тестостерона и более высокой смертностью продолжает выявляться даже после внесения поправок на метаболический синдром и сахарный диабет. Кроме того, связь между уровнем тестостерона, метаболическим синдромом и сахарным диабетом нельзя считать достоверной. В Балтиморском лонгитюдном исследовании старения (BLSA) было показано, что повышенная заболеваемость метаболическим синдромом связана одновременно со снижением уровня общего тестостерона и с повышением индекса свободного тестостерона [43]. При анализе данных Третьего национального исследования состояния здоровья и питания населения (NHANES III) выявлено, что у мужчин из нижнего терциля величин индекса свободного тестостерона риск заболевания сахарным диабетом в 4 раза выше, чему мужчин из верхнего терциля, но эта зависимость не наблюдается в отношении концентрации общего тестостерона [44].

Вероятно, лучшим доказательством того, что тестостерон, действительно, влияет на метаболизм глюкозы, являются результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого перекрестного клинического испытания, в ходе которого мужчинам, страдавшим сахарным диабетом 2-го типа, со сниженным и низким уровнем тестостерона в сыворотке крови назначали в течение 3 месяцев тестостерон; в результате, по сравнению с приемом плацебо, у этих мужчин снизился уровень глюкозы крови натощак, уровень гемоглобина A1c и нормализовался показатель гомеостатической модели [45].

Другим возможным механизмом, посредством которого тестостерон может, предположительно, влиять на сердечно-сосудистую заболеваемость, является воздействие на концентрацию сывороточных липидов, факторов свертывания крови и маркеров воспаления, но против такой возможности говорит назначение тестостерона мужчинам с гипогонадизмом, так как это лечение не приводит к заметному изменению этих параметров [31, 46–50].

Физическая работоспособность

Работоспособность мужчин снижается с возрастом; известно при этом, что назначение тестостерона мужчинам, страдающим гипогонадизмом вследствие известных заболеваний, приводит к заметному повышению субъективного ощущения энергичности. Транскутанное введение тестостерона 18 мужчинам с тяжелым, ранее не леченым гипогонадизмом привело к улучшению самочувствия и повышению энергичности, которое достигло пика в течение в среднем 3 месяцев [31].

Когнитивные способности

Сочетание низкой концентрации тестостерона в крови с ухудшением когнитивной функции было оценено в исследовании Балтиморском лонгитюдном исследовании старения, в ходе которого 407 мужчин в возрасте от 50 до 91 года наблюдали в течение 10 лет. У мужчин, которым диагностировали гипогонадизм, т.е. у которых индекс свободного тестостерона (частное от деления концентрации общего тестостерона на концентрацию глобулина, связывающего половые стероиды) находился в нижних 2,5 перцентиля, наблюдали значимое снижение памяти и способности к выполнению зрительно-пространственных заданий, а также более быстрое ухудшение вербальной памяти [51].

Половая функция

Низкий уровень концентрации тестостерона сочетается со снижением половой функции у мужчин среднего и пожилого возраста, как было показано в исследовании *European Male Aging Study* [52]. В случайной выборке из 3369 мужчин в возрасте от 40 до 79 лет сочетание трех половых симптомов (снижение либидо, слабость утренней эрекции и эректильная дисфункция) тесно коррелировало с концентрациями общего и свободного тестостерона. Гипогонадизм также вызывает снижение либидо. Когда мужчинам с верифицированным

World peace!

диагнозом гипогонадизма назначали дозу тестостерона энантата, половая функция улучшалась в течение нескольких недель на дозе 100 мг в намного большей степени, чем при назначении плацебо, а при дозе 400 мг сильнее, чем при дозе 100 мг [53]. Когда 18 мужчинам с тяжелым гипогонадизмом назначили транскутанно тестостерон, то выяснилось, что половая функция заметно улучшилась через 3 месяца, однако дальнейшего улучшения не наблюдали при повторных осмотрах в течение последующих 3 лет [31].

Попытки устранить последствия старения назначением тестостерона

- Повышение концентрации тестостерона в крови пожилых мужчин за счет назначения низких доз тестостерона до уровня, характерного для молодых мужчин, улучшает половую функцию, настроение, походку, устраняет анемию, повышает плотность костей, но не повышает энергичность и не улучшает когнитивные функции.
- Пока неизвестно влияние повышения концентрации тестостерона на риск сердечно-сосудистых заболеваний и рака предстательной железы.

До 2003 г. было сделано несколько попыток вводить тестостерон относительно небольшим группам пожилых мужчин с тем, чтобы повысить его уровень в крови до уровня молодых мужчин и определить, возможно ли обратить вспять старение. Комитет Института медицины оценил результаты и нашел их неубедительными в плане благоприятного влияния и рекомендовал национальным институтам здоровья профинансировать координированные исследования с целью окончательного определения эффективности лечения пожилых мужчин низкими дозами тестостерона. Во исполнение этих рекомендаций были спланированы и проведены «Испытания тестостерона» (Testosterone Trials, TTrials) [54]. Их результаты описаны ниже.

Препараты тестостерона, доступные для лечения мужского гипогонадизма

Для заместительной терапии при мужском гипогонадизме были разработаны несколько препаратов тестостерона (*табл. 15.1*). Самыми популярными препаратами в странах, где такое лечение разрешено, являются гели, потому что позволяют повышать концентрацию тестостерона в крови до нормального уровня у большинства мужчин и поддерживать стабильное поступление препарата в кровь в течение 24 ч, а также просты в применении [55–58]. Пластыри с тестостероном тоже позволяют относительно устойчиво поддерживать нормальную концентрацию тестостерона в крови [59], но в одной трети случаев мужчины отказываются от его применения, потому что пластырь может вызывать появление раздражения и кожной сыпи и к тому же иногда отклеивается.

Эфиры энантат [60] и ципионат тестостерона при глубоком внутримышечном введении весьма эффективны в лечении гипогонадизма, для чего достаточно одной инъекции с интервалом 1–2 недели, но уровень тестостерона в сыворотке нестабилен — он выше нормы в день введения и ниже нормы накануне следующей инъекции. Некоторые пациенты замечают эти флуктуации по колебаниям энергичности, настроения и полового влечения. Ундеканоат тестостерона, разрешенный в некоторых странах, повышает до нормы содержание тестостерона в сыворотке при введении 1 раз в 3 месяца [61]. В некоторых странах этот препарат разрешен для приема внутрь, но принимать его надо с жирной пищей, а в результате всасывание оказывается неравномерным, что приводит к неустойчивой концентрации в крови, как правило, на уровне ниже нормального [62]. Несколько 17-алкилированных андрогенов применяют в форме препаратов для приема внутрь уже в течение нескольких десятилетий, но они могут оказывать гепатотоксическое действие [63, 64], поэтому их назначение не рекомендуется. Разрешенные в некоторых странах диски для подкожной имплантации вводят через кожный разрез, т.е. их применение требует малого хирургического вмешательства, к тому же они могут выпадать из разреза. Данные об эффективности ограничены, но можно считать, что при таком пути введения концентрация тестостерона в крови достигает пика к 4-й неделе, а затем постепенно снижается к исходному уровню в течение 24 недель [65].

Параметры улучшения

Самые надежные результаты оценки эффективности лечения пожилых мужчин низкими дозами тестостерона были получены в исследовании The Testosterone Trials, проведенном в виде семи клинических испытаний в 12 клиниках Соединенных Шатов, в ходе которых 788 мужчин в возрасте 65 лет и старше со средним исходным уровнем тестостерона 234 нг% получали тестостерон или плацебо при проведении исследования двойным слепым методом в течение 1 года [66]. Дозы тестостерона регулировали таким образом, чтобы достичь уровня концентрации, характерного для молодых мужчин.

Половая функция

В сравнении с плацебо назначение тестостерона приводило к улучшению всех параметров половой функции, включая половую активность, либидо и эректильную функцию [66]. Улучшение половой функции касалось всех аспектов половой активности от ухаживания до полового акта, причем изменения касались как мужчин, страдавших половой дисфункцией до испытания, так и всех мужчин. Степень эффективности зависела от степени повышения концентрации тестостерона в сыворотке крови.

Состав тканей тела и мышечная сила

Исследования состава тканей тела неизменно показывали, что введение тестостерона пожилым мужчинам с низкими концентрациями тестостерона в сыворотке снижает количество жира и повышает безжировую массу тела [67]. Несмотря на то что теоретически возрастание мышечной массы должно приводить к увеличению мышечной силы, проведенные на эту тему

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 15.1. Препараты тестостерона, доступные для лечения мужского гипогонадизма

Типы препаратов	Отдельные препараты	Схемы лечения	Комментарии
Транскутанные	Гель тестостерона	Ежедневно; 1 раз в день	Обычно достигается стабильная концентрация тестостерона в крови
	Пластыри с тестостероном	Ежедневно; 1 раз в день	Достигается стабильная концентрация тестостерона в крови; высокая частота кожных реакций
Эфиры для внутримышечного введения	Тестостерона энантат	1 раз в 1–2 недели	Пиковая концентрация выше нормы; надир — ниже нормы
	Тестостерона ципионат	1 раз в 1–2 недели	То же, что и в предыдущем случае
	Тестостерона ундеканоат	1 раз в 3 месяца	Устойчивая концентрация тестостерона в крови в течение 2–3 месяцев
Препараты для приема внутрь	17-Алкилированные андрогены	Ежедневно	Возможная гепатотоксичность
	Тестостерона ундеканоат	3 раза в день	Абсорбция вариабельна; уровень концентрации тестостерона в сыворотке недостаточен
Диски для подкожной имплантации	Диски для имплантации	1 раз в 3 месяца	Могут выпадать, что сказывается на уровне тестостерона в сыворотке

исследования дали противоречивые результаты; в некоторых исследованиях было показано, что лечение тестостероном повышает показатели мышечной силы в сравнении с плацебо, но в других исследованиях показать это не удалось.

Физическая выносливость

Несмотря на то что некоторые малые исследования, касающиеся лечения тестостероном, показывают его малую эффективность в отношении различных параметров физической выносливости у пожилых мужчин с исходно низким уровнем тестостерона, такое лечение в некоторой степени увеличило расстояние, которое мужчина способен пройти за 6 минут (данные TTrials), хотя эффекта не было, если исходно темп ходьбы был более медленным [66]. Кроме того, введение тестостерона было связано с улучшением самочувствия, лучшей переносимостью ходьбы в сравнении с плацебо, что было показано в ходе опроса по программе Patient Global Impression of Change.

Костная ткань

Влияние тестостерона на состояние костной ткани у пожилых мужчин часто не удается оценить с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, так как она позволяет определять локальную плотность, и на результат влияют такие артефакты, как костные шипы и обызвествление стенок аорты. Методом выбора является количественная компьютерная томография (QCT), на результаты которой эти артефакты не влияют. Выяснено, что эффекты от введения тестостерона выражены очень сильно. Тестостерон в первую очередь увеличивает массу ткани костных трабекул. Например, в исследовании 108 мужчин в возрасте старше 65 лет, которые в течение 3 лет получали лечение тестостероном (в сравнении с плацебо), было показано, что тестостерон не влияет на очаговую плотность костной ткани [68]. Однако с помощью модели линейной регрессии было показано, что существует обратная зависимость между исходным значением концентрации тестостерона в крови и его лечебным эффектом, который превосходил эффект плацебо. В исследовании TTrials было показано, что на фоне лечения тестостероном плотность костной ткани в трабекулах увеличивалась на 10,3% в сравнении с 0,8% на фоне приема плацебо; при этом прочность костей на фоне приема тестостерона увеличивалась на 14,3% в сравнении с 2,4% на фоне приема плацебо [69]. Правда, до сих пор не были проведены достаточно масштабные и длительные исследования для выявления влияния лечения тестостероном на частоту переломов.

Анемия

Давно известно, что тестостерон стимулирует эритропоэз, и в середине XX в. этот гормон применяли для лечения анемии разного происхождения. В исследовании TTrials было показано, что введение тестостерона пожилым мужчинам с низким уровнем этого гормона и исходной анемией повышало уровень гемоглобина в сравнении с плацебо, независимо от причины анемии (например, при железодефицитной анемии) [70].

Энергия и настроение

Лечение тестостероном пожилых мужчин с гипогонадизмом в целом не влияло на энергичность. В соответствующей группе исследования TTrials не было показано влияние тестостерона на жизненные силы (по шкале FACIT-Fatigue Scale), превосходящее влияние плацебо, как у мужчин с исходно низкой концентрацией тестостерона в крови, так и у всех мужчин, принявших участие в исследовании [66]. Тем не менее тестостерон в небольшой степени сглаживал положительные и отрицательные аффекты, а кроме того, ослаблял симптомы депрессии.

Когнитивные функции

Несмотря на то что в нескольких небольших по объему исследованиях было показано улучшение различных аспектов когнитивных функций, в исследовании TTrials не было показано улучшения никаких аспектов когнитивных функций (отложенное припоминание содержания абзаца, зрительная память, исполнительные функции и ориентация в пространстве). Также не было выявлено никакого улучшения при исследовании 493 мужчин с возрастными нарушениями памяти или при исследовании 295 мужчин с нормальными для их возраста когнитивными способностями [71].

Worldpeace!

Возможные неблагоприятные последствия назначения тестостерона пожилым и старым мужчинам

Несколько болезней, которым подвержены пожилые мужчины, зависят от концентрации тестостерона в крови. К таким заболеваниям относят рак предстательной железы и доброкачественную гиперплазию предстательной железы, эритроцитоз и, возможно, сонное апноэ. Например, рак предстательной железы был первым раком, для которого была подтверждена гормонально зависимая природа [72], а в схему лечения метастазов этого рака до сих пор входит блокада секреции и действия тестостерона [73, 74]. Дополнительным поводом для осторожности в отношении назначения тестостерона пожилым мужчинам является тот факт, что приблизительно у половины мужчин в возрасте от 50 до 60 лет имеет место дремлющий рак предстательной железы [75]. Не приведет ли назначение тестостерона таким людям к активизации опухолевого роста? Уже больше 100 лет известно, что доброкачественная гиперплазия предстательной железы является гормонально зависимой, и в ее лечении тоже прибегают к блокаде действия тестостерона на предстательную железу [76, 77]. Тестостерон стимулирует эритропоэз, и именно поэтому у мужчин уровень гемоглобина выше, чем у женщин, но тестостерон не вызывает эритроцитоза, если только тестостерон не назначают в очень больших дозах или если имевшее место заболевание не проявляется на фоне лечения гипогонадизма. Данные о влиянии тестостерона на частоту сонного апноэ были получены в небольших исследованиях на малом числе пациентов [78].

Поражения предстательной железы

Назначение тестостерона пожилым и старым мужчинам не сочетается со значительным ростом частоты поражений предстательной железы, но объем проведенных на эту тему исследований пока слишком мал для того, чтобы можно было делать какие-то однозначные выводы. Метаанализ 5 соответствующих исследований показал, что в группе пациентов, получавших тестостерон, не отмечается повышения заболеваемости раком предстательной железы в сравнении с пациентами, получавшими плацебо, но число участников этих исследований слишком мало для достоверных выводов [79]. В ходе исследования TTrials с участием 788 мужчин, у 23 человек, получавших тестостерон, отметили повышение специфического простатического антигена (PSA) на 1,0 нг/моль или больше в течение 1 года, по сравнению с 8 мужчинами, получавшими плацебо. Правда, рак предстательной железы был диагностирован только у одного испытуемого. Число мужчин, у которых количество баллов по международной шкале оценки состояния предстательной железы увеличилось в течение года лечения до более чем 19, что указывает на умеренную склонность к поражению нижних отделов мочевого тракта, было практически одинаковым в обоих группах: 27 мужчин, получавших тестостерон, и 26 мужчин, получавших плацебо.

Эритроцитоз

Эритроцитоз является тестостеронзависимым заболеванием, поэтому нет ничего удивительного в том, что заболеваемость им повышается при назначении превышающих физиологические доз тестостерона. У мужчин, получавших внутримышечные инъекции тестостерона энантата в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели, наблюдали повышение гематокрита выше верхней границы нормы — 52% [80]. Из 788 мужчин, принимавших участие в исследовании TTrials, в ходе которого уровень тестостерона в крови поддерживали на уровне, характерном для молодых здоровых мужчин, эритроцитоз развился только у семерых испытуемых, причем только в группе, получавшей тестостерон [66].

Риск сердечно-сосудистых заболеваний

Исследования влияния тестостерона на исходы сердечно-сосудистых заболеваний, ретроспективный анализ историй болезни и клинические испытания дают противоречивые результаты. В одном клиническом испытании с участием пожилых мужчин не была показана связь между назначением тестостерона и степенью отложения кальция в коронарных артериях на фоне утолщения их интимы и меди [81]. Однако в исследовании TTrials было показано, что лечение тестостероном сочетается с увеличением объема некальцинированных бляшек в коронарных артериях [82].

Ретроспективный анализ историй болезни позволяет оценить состояние множества пациентов, но при этом невозможно исключить влияние многих сопутствующих факторов. В одних исследованиях показана связь между приемом тестостерона и повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний; в других исследованиях такая связь не выявляется [83–87].

Метаанализы результатов клинических испытаний применения тестостерона не показывают связи между назначением тестостерона и отрицательными побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы, но дизайн исследований не предусматривал такой проверки [79]. Одно рандомизированное исследование пожилых мужчин с умеренно выраженными нарушениями в состоянии здоровья, в ходе которого 106 человек получали тестостерон, а 103 — плацебо в течение 6 месяцев, было остановлено, так как у 23 человек из группы, получавших тестостерон, возникли нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, в сравнении с 5 мужчинами из контрольной группы, получавшей плацебо. Стоит, однако, отметить, что целью исследования не была регистрация сердечно-сосудистых побочных эффектов [88]. Из 778 мужчин, принимавших участие в TTrials, сердечно-сосудистые нарушения возникли у 7 участников группы, получавшей тестостерон, и у 7 участников, получавших плацебо [66]. В этой группе исследования была поставлена цель выявления сердечно-сосудистых осложнений, но число испытуемых было слишком мало для окончательного вывода из этого отрицательного результата.

Сонное апноэ

Несмотря на то что было опубликовано несколько сообщений о том, что у мужчин с гипогонадизмом,

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

получавших тестостерон, наблюдалось учащение приступов апноэ во сне, пока не была выявлена закономерность этого явления, т.е. не было показано учащение приступов сонного апноэ у пожилых мужчин, получающих лечение тестостероном [68].

Заключение

Концентрация тестостерона в сыворотке крови мужчин снижается по мере старения. Недавно проведенные клинические испытания продемонстрировали несколько благоприятных эффектов от повышения концентрации тестостерона в крови пожилых больных с исходно низким уровнем этого гормона; отмечали улучшение половой функции, походки, настроения, эритропоэза и повышение плотности костей, но при этом не наблюдали повышения энергии и улучшения когнитивных функций. Лечение тестостероном также приводит к увеличению объема атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, хотя клиническое значение этих находок пока неясно. Для того чтобы выяснить, повышает ли на самом деле назначение тестостерона сердечно-сосудистую заболеваемость и заболеваемость раком предстательной железы, необходимы более масштабные и более длительные клинические испытания.

Основная библиография

Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al: Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 363: 109–122, 2010.

Bremner WJ, Vitiello V, Prinz PN: Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 1278, 1983.

Huggins C, Hodges CV: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1: 293, 1941.

McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al: The effect of fi nasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Effi cacy and Safety Study Group. *N Engl J Med* 338 (9): 557, 1998.

Roy C, Snyder PJ, Stephens-Shields A: Association of testosterone levels with anemia in older men. A controlled clinical trial. *JAMA Intern Med* 177 (4): 480–490, 2017.

Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al: Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 352: 154–164, 2005.

Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al: Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* 374: 611–624, 2016.

Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields A, et al: Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone. A controlled clinical trial. *JAMA Intern Med* 177 (4): 471–479, 2017.

Vigen R, O' Donnell CI, Baron AE, et al: Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 310: 1829–1836, 2013.

Wu FC, Tajar A, Pye SR: Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifi able risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metabl* 93: 2737, 2008.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World peace!

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ЧАСТЬ 2

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ЛЕЧЕНИЕ: ДЕТИ, ПОДРОСТКИ, ВЗРОСЛЫЕ

ГЛАВА 16

Нарушения полового развития

Эммануэль С. Дэло
Эрик Вилэйн

С момента зачатия у каждого из нас есть свой пол. Он играет важную роль в формировании физических свойств нашего тела, структуры мозга, поведенческих тенденций и самоопределения. Понимание развития половых различий было основано на достижениях в области молекулярной расшифровки генов, ответственных за нарушения полового развития (НПР). Были выявлены новые гены, позволяющие проводить быструю диагностику, понимать патофизиологию и прогнозировать будущую фертильность.

Параллельно с прогрессом в области биологии полового развития постепенно началась революция в ведении пациентов с нарушениями полового развития. Благодаря практике, основанной на мнениях нескольких лидеров в этой области, клинический подход к НПР понемногу вступает в эру доказательной медицины под давлением групп по защите интересов пациентов, которые играют весьма важную роль в налаживании диалога между практикующими врачами и их пациентами. В результате врачи начинают понимать трудности, связанные с отклонениями от нормы, а также этическую дилемму, связанную с медицинским вмешательством у детей до достижения ими возраста, когда они могут сами выразить на то согласие.

В 2005 г. впервые возник консенсус в отношении лечения «интерсексуальных» расстройств, объединивший экспертов из самых разных областей (эндокринология, генетика, хирургия, психология, правозащитные группы). В консенсусном заявлении содержатся руководящие принципы по всем аспектам ведения «интерсексуалов», включая генитальную хирургию, требования к междисциплинарной команде и специалистам в области психического здоровья, а также диагностический подход. В настоящей главе отражены успехи, достигнутые в этой области, а также рекомендации, содержащиеся в консенсусном заявлении (см. также главу 17) [1]. Одной из областей, которая существенно изменилась, стала номенклатура интерсексуальности. Было предложено определение *нарушений полового развития*: «врожденные состояния, при которых развитие хромосомного, гонадного или анатомического пола является атипичным». Это широкое определение заменяет слово *интерсекс*, которое имеет социальную окраску и отражает концепцию сексуальной идентичности. Оно включает пациентов, которые не обязательно имеют черты гермафродитизма в строении наружных половых органов (такие как полная нечувствительность к андрогенам или синдром Шерешевского–Тёрнера), но все же принадлежат к обширной группе НПР.

Новая номенклатура руководствовалась следующими принципами. Во-первых, хотя современная классификация должна интегрировать несомненный прогресс в молекулярно-генетических аспектах определения и дифференциации пола, она не должна чрезмерно подчеркивать один конкретный аспект биологии пола (например, гонадный) и должна учитывать спектр фенотипических вариаций. Во-вторых, термины должны быть максимально точными и отражать генетическую этиологию, если таковая имеется. Наконец, новая номенклатура должна быть понятна пациентам и их семьям и быть психологически подходящей. В частности, следует избегать обозначения пола в диагнозе и отказаться от использования слов «гермафродит», «псевдогермафродит» и «интерсекс», поскольку они либо непонятны, либо имеют негативную социальную окраску, которая может восприниматься некоторыми пациентами и родителями как нежелательная.

Новая номенклатура, которая будет использоваться в этой главе, кратко изложена в *табл. 16.1*, а пример

Worldpeace!

Табл. 16.1. Современная классификация

Современное	Предшествующее
НПР	Интерсекс
НПР 46,XY	Мужской псевдогермафродитизм, сниженная вирилизация и маскулинизация у мужчин XY
НПР 46,XX	Женский псевдогермафродитизм, повышенная вирилизация и маскулинизация у женщин XX
НПР, овотестис	Истинный гермафродитизм
Тестикулярное НПР 46,XX	Мужчина XX или переопределение пола XX
Полная дисгенезия гонад 46,XY	Переопределение пола XY

НПР — нарушение полового развития. (Из: Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al: Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics* 118(2):e488–e500, 2006.)

приведен в *табл. 16.2*. Еще одним недавним событием стало внедрение секвенирования генома следующего поколения. Картирование всех человеческих генов в рамках проекта «Геном человека» помогло выявить ключевые гены в нескольких известных локусах НПР и по-новому классифицировать многие синдромы после того, как было обнаружено, что они имеют общую генетическую этиологию. Доступность секвенирования экзома в клинической практике также привела к изменению парадигмы диагностики НПР. С появлением экономически доступного и быстрого секвенирования экзома [2] и целевых панелей для генов НПР [3], которые по времени выполнения сравнялись с некоторыми гормональными тестами (4 недели для экзома в некоторых центрах тестирования и до 1 недели в неотложных случаях), приоритетное генетическое тестирование как диагностический инструмент первого уровня для оценки пациентов с НПР быстро становится реальностью в клинической практике [4, 5].

Механизмы развития пола у человека

Развитие половых признаков у человека во время эмбрионального развития происходит в два основных этапа.

- Определение пола: экспрессия гена Y-хромосомы SRY запускает трансформацию бипотентной гонады в яичко у мужчин. Отсутствие этого сигнала у самок приводит к развитию яичника у самок.
- Половая дифференцировка: развивающееся яичко выделяет гормоны, которые запускают дифференцировку Вольфовых структур, рост фаллоса и опущение яичек. Отсутствие тестостерона и антимюллерового гормона у женщин позволяет развивать мюллеровы структуры и типичные женские наружные половые органы.
- НПР может быть результатом аномалий на любой стадии этих сложных путей развития.

Определение пола относится к ступени развития, которая направляет ориентацию бипотенциального, недифференцированного эмбриона в сексуально диморфную особь. У млекопитающих это определение происходит во время развития гонад. В 1947 г. физиолог Alfred Jost провел серию тонких экспериментов, показавших, что все эмбрионы млекопитающих, которые были кастрированы на ранних стадиях развития и реимплантированы в матку, развиваются в самок независимо от генетически заложенного пола. Односторонняя пересадка яичка в эмбрион приводит к ипсилатеральной маскулинизации структур, демонстрируя, что специфические для яичка факторы провоцируют развитие мужских внутренних половых органов (*рис. 16.1*) [6, 7]. Это исследование установило современную парадигму определения пола и дифференцировки у плацентарных млекопитающих: генетический пол определяет развитие гонад, а гонадный пол, в свою очередь, управляет анатомическим полом.

Табл. 16.2. Пример классификации нарушений полового развития

Половая хромосома НПР	НПР 46,XY	НПР 46,XX
45,X (синдром Шерешевского–Тёрнера и его варианты)	Нарушения развития гонад (яичек): 1) полная гонадная дисгенезия (синдром Свайера); 2) частичная дисгенезия гонад; 3) регрессия гонад; 4) овотестикулярное НПР	Нарушения развития гонад (яичников): 1) овотестикулярное НПР (например, транслокация SRY; мутация RSPO1); 2) тестикулярное НПР (например, SRY+; dupSOX9); 3) гонадный дисгенез, ПНЯ
47,XXY (синдром Клайнфельтера и его варианты)	Нарушения синтеза или действия андрогенов: 1) дефект биосинтеза андрогена (т.е., дефицит 17β-ГСД III, 5αRD2, мутации СОРБ); 2) дефект в действии андрогена (НЧА, частичная НЧА); 3) дефекты рецепторов к ЛГ (гипоплазия клеток Лейдига); 4) дефекты антимюллерова гормона и рецепторов к антимюллерову гормону	Избыток андрогенов: 1) фетальный (например, дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 11-гидроксилазы); 2) фетально-плацентарный (дефицит ароматазы, недостаток POR); 3) материнский (лютеома)
45,X/46,XY (смешанная дисгенезия гонад, овотестикулярное НПР)		
46,XX/46,XY (химерное, овотестикулярное НПР)		

НЧА — нечувствительность к андрогенам; НПР — нарушение/отклонения в половом развитии; ПНЯ — преждевременная недостаточность яичников; POR — P450-оксидоредуктаза; СОРБ — стероидогенный острый регуляторный белок (Адаптировано из: Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al: Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics* 118(2):e488–e500, 2006.)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/



РИС. 16.1. Классический эксперимент. Alfred Jost определил современную парадигму полового развития путем прививки ткани яичка правому яичнику плода кролика. Яичко было способно стимулировать вольфовы структуры и подавлять развитие мюллеровых производных, но эффект проявлялся только ипсилатерально по отношению к привитым семенникам (Из: Austin C, Short RV: Embryonic and fetal development [reproduction in mammals, book 2]. New York, 1972, Cambridge University Press, p. 58)

При зачатии генетический пол определяется в зависимости от того, наследует ли человек X-или Y-хромосому от своего отца [8, 9]. Определение пола осуществляется выбором в процессе развития бипотенциальной и недифференцированной гонады, которая становится либо яичком, либо яичником. После этого решения о выборе пола начинается процесс половой дифференцировки и семенники начинают вырабатывать мужские гормоны — тестостерон и АМГ, которые отвечают за развитие мужских внутренних и внешних половых органов, в то время как недостаток этих гормонов приводит к появлению женских внутренних и внешних половых органов (*рис. 16.2*).

Молекулярные механизмы детерминации пола млекопитающих до сих пор не до конца изучены. Примерно половина НПР пока не может быть объяснена на молекулярном уровне, что позволяет предположить существование ряда неизвестных генов или механизмов, определяющих пол [10]. В следующих разделах описываются известные молекулярные механизмы, влияющие на определение пола и дифференцировку полов.

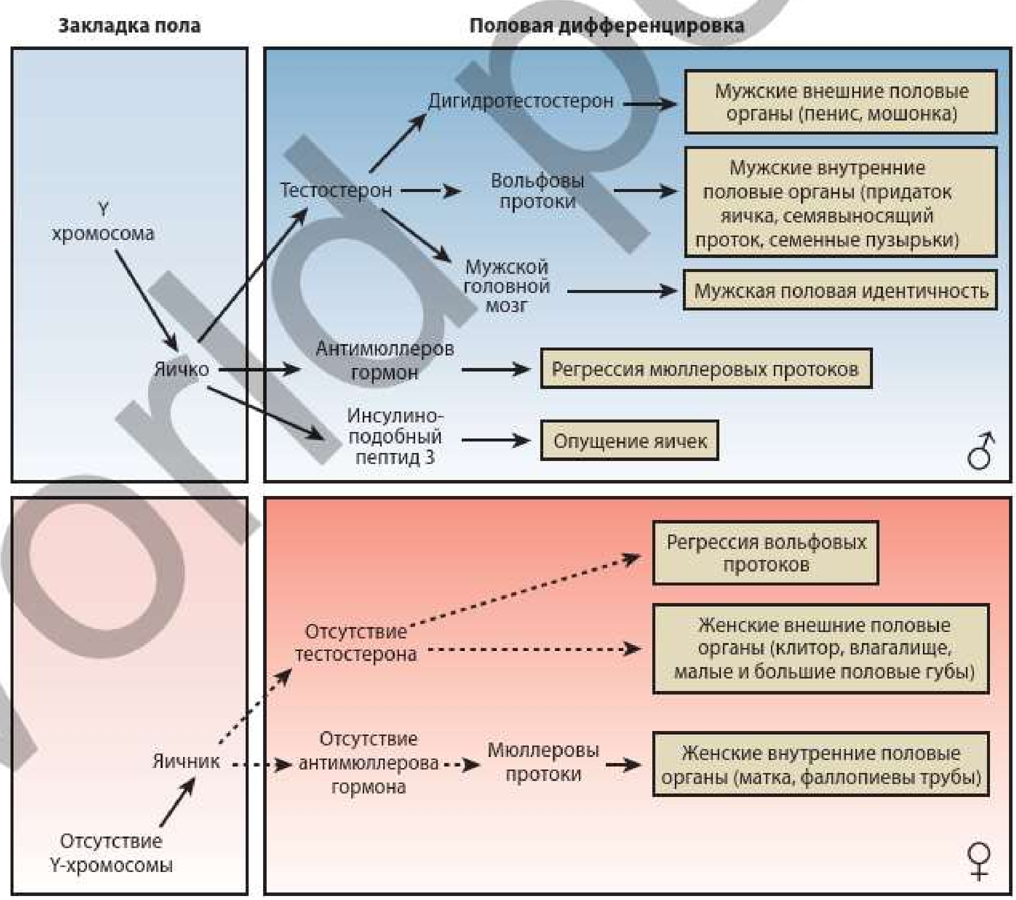


РИС. 16.2. Определение половой принадлежности — это процесс перехода от генетически определенного пола (наличие или отсутствие Y-хромосомы) к гонадному полу. Половая дифференцировка — это процесс полового развития после того, как гонадный пол был определен. У мужчин с генотипом XY половая дифференцировка — это активный процесс, требующий наличия гормонов яичек, тестостерона, антимюллерова гормона, а также инсулина-3. У женщин с генотипом XX половая дифференцировка — это путь, назначаемый по умолчанию, который проходит при отсутствии гормонов яичек

World peace!

Закладка пола: семенники или яичники?

Такая парадигма полового развития, установленная Йостом, привела к поиску определяющего пол гена, который стал бы фактором, определяющим формирование яичек (testisdetermining factor, TDF). Когда кариотипы пациентов с синдромом Клайнфельтера (которые являются мужчинами) и синдромом Шерешевского–Тёрнера (которые являются женщинами) были определены как 47,XXY [11] и 45,X [12] соответственно, стало ясно, что Y-хромосома является определяющей пол и что TDF должен быть расположен на Y-хромосоме.

В начале 1990-х гг. ряд тонких экспериментов показал, что SRY является неопределяемым геном, детерминирующим развитие яичек млекопитающих. Позиционное клонирование обнаружило фрагмент Y-хромосомы длиной в 35 килобаз, транслоцированный в X-хромосому, что объясняет наличие мужской гонадной ткани у пациентов с НПР (46,XX) [13, 14]. Дальнейший анализ выявил консервативную последовательность внутри этой области. Анализ экспрессии гена Sry выявил специфичное для мужчин увеличение транскрипта, что согласуется с самой ранней известной дивергенцией развития мужских и женских гонад. Кроме того, у XX мышей, трансгенных по фрагменту (14 килобаз), содержащему SRY, развились семенники и полный мужской фенотип. Это послужило свидетельством того, что делеции и мутации в SRY/Sry приводят к изменению пола XY как у людей, так и у мышей [15–19].

У человека через 8 недель после зачатия бипотентная гонада начинает развиваться по пути органогенеза яичек в присутствии SRY, и ее можно увидеть на УЗИ к 10-й неделе. Факторы, действующие раньше, чем SRY, заставляют бипотентный гонадный гребень дифференцироваться по мужскому пути. Мутации в митоген-активированном белке (MAP)-киназном сигнальном пути приводят к формированию НПР 46,XY с частичной или полной дисгенезией гонад (ДГ) и играют важную роль в стимуляции экспрессии SRY в развивающейся гонаде [20–22]. Было также показано, что для экспрессии Sry при детерминации пола мыши необходим хромобокс-2 (CBX2), такая мутация была обнаружена у пациентки с кариотипом 46,XY [23, 24].

Экспрессия SRY в предшественниках клеток Сертоли инициирует развитие яичек путем активации нисходящих эффекторов, таких как SOX9 (высокоподвижная группа бокса 9, связанная с SRY). Пролиферация и организация клеток Сертоли в канальцевые канатики контролируются SOX9 и SF-1/NR5A1 (стероидогенный фактор-1). На 9-й неделе беременности, после организации дискретных канальцев, клетки Сертоли начинают секрецию АМГ [25, 26]. Для развития семенников требуется NR0B1/DAX-1 в единственном экземпляре, поскольку точечные мутации приводят к гипогонадотропному гипогонадизму [27], тогда как две копии у плодов XY приводят к развитию ГД XY, подавляя органогенез яичек [27]. Еще одним геномом, участвующим в определении пола, является ген эфиопского ежа (Desert hedgehog, DHH), который дополнительно активирует NR5A1/SF-1 и в свою очередь регулирует пролиферацию клеток Лейдига [28, 29].

У мышей клеточная дифференцировка тканей яичников и яичек не заканчивается в момент определения пола. В экспериментах на мышах при определении пола дифференцировка клеток яичка или яичника активно поддерживается в течение всей взрослой жизни DMRT1 (Doublesex и mab-связанный фактор транскрипции 1) и FOXL2 (Forkhead box L2) соответственно [24, 30]. Отсутствие монопотентности гонадных клеток указывает на то, что их дифференцировка тщательно регулируется в течение всего периода взрослой жизни, и если факторы, важные для поддержания дифференцировки клеток, мутируют, то теоретически это может привести к уменьшению выраженности вторичных половых признаков и бесплодию.

По сравнению с данными об органогенезе яичек, информации о генах, участвующих в органогенезе яичников, гораздо меньше. Исследования, предполагающие, что развитие яичников не требует большого количества генов, являются неполными в том смысле, что они рассматривают временные моменты, которые важны для формирования яичек, но могут не иметь решающего значения для развития яичников. Несмотря на это, исследователи обнаружили несколько аутосомных генов, необходимых для правильного развития яичников, включая WNT4, RSPO-1 (R-спондин-1) и FST (фоллистатин) [33], а число генов, связанных с дисгенезией яичников и преждевременной недостаточностью яичников, резко возросло за последние несколько лет [34].

Половая дифференцировка

Тип внутренних (*рис. 16.3*) и внешних (*рис. 16.4*) половых органов определяется наличием функционирующего яичка. Поэтому яичко активно управляет дифференцировкой пола. И наоборот, рост женских гениталий — это стандартный процесс половой дифференцировки. Бипотентная протоковая система состоит из мюллерового и вольфового протоков, которые дают начало женским и мужским внутренним гениталиям соответственно.

Гормоны, выделяемые семенниками, необходимы для развития внутренних и наружных половых органов мужчин. Нормально развитые семенники имеют как клетки Сертоли, так и семенные канатики. Клетки Сертоли секретируют АМГ, вызывая регрессию мюллеровых протоков. В то же время клетки Лейдига, стероидогенные клетки семенников, секретируют тестостерон и INSL3 (инсулиноподобный 3), которые способствуют развитию вольфовых структур (придатков яичка, семявыносящих протоков и семенных пузырьков) и опосредуют опущение яичек из брюшной полости к внутреннему паховому кольцу соответственно [35]. Дигидротестостерон (ДГТ), более мощный андроген, образующийся из тестостерона при помощи фермента 5α-редуктазы, опосредует развитие мужских наружных половых органов. За исключением роста фаллоса и опущения яичек в мошонку в третьем триместре, мужская половая дифференцировка, по существу, завершается

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

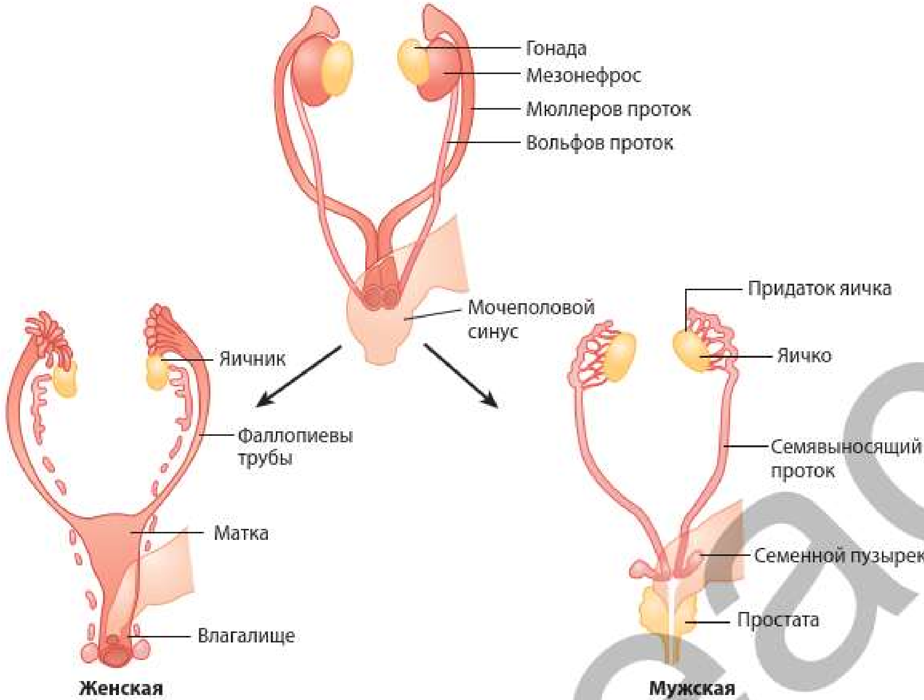


РИС. 16.3. Развитие внутренних органов мужской и женской протоковой системы из бипотенциального зачатка (Любезно предоставлено Dr. J. Wilson, Техасский университет, Юго-Западная Медицинская школа, Даллас, Техас)

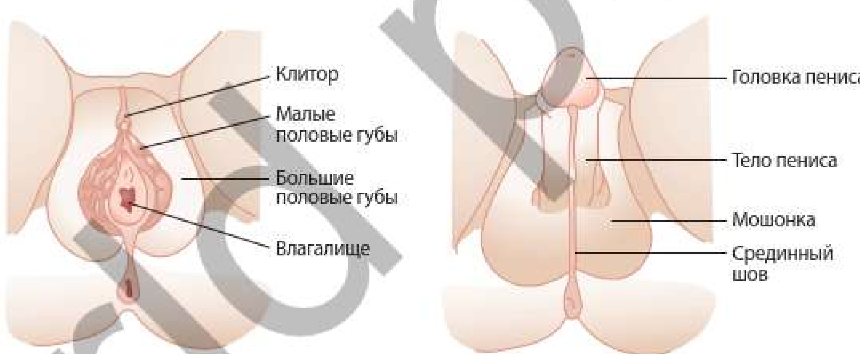


РИС. 16.4. Развитие внешних половых органов, показывающее гомологию и общее происхождение у мужчин и женщин (Любезно предоставлено Dr. J. Wilson, Техасский университет, Юго-Западная Медицинская школа, Даллас, Техас)

к 14-й неделе беременности. Дефекты лабиоскротального слияния и рост урогенитального синуса не могут быть скорректированы высокими дозами андрогенов после 14-й недели.

У самок отсутствие тестикулярной ткани и связанных с ней гормонов, таких как АМГ или тестостерон, позволяет развиваться мюллеровым структурам (фаллопиевы трубы, матка, верхняя часть влагалища), в то время как вольфовы протоки регрессируют примерно на 12-й неделе беременности. Наконец, при отсутствии ДГТ вирилизация наружных половых органов не происходит.

Нарушения, которые могут вызывать развитие диморфных гениталий, но не связаны с дисгенезией гонад, такие как синдром нечувствительности к андрогенам (НЧА) и врожденная гиперплазия надпочечников (ВГН), считаются нарушениями половой дифференцировки, а не нарушениями определения пола.

НПР может проявляться как изолированная урогенитальная аномалия или как часть полиорганного синдрома. Фенотипы гонад и наружных половых органов, ассоциированные с синдромальными формами НПР, подробно изложены вместе с их генетическими причинами в *табл. 16.3* (см. Hutson et al. 2014 г. в рекомендуемых ссылках на литературу для ознакомления с классификацией синдромального НПР по нарушенному биологическому процессу). Обзор диагностических различий при НПР, включая нарушения закладки пола и нарушения половой дифференцировки, представлен в *табл. 16.4*.

Табл. 16.3. Синдромы, связанные с нарушениями/отклонениями в половом развитии

Синдром	Состояние гонад	Характерные проявления	Номер в OMIM	Ген	Локус
Генитальный фенотип, который наблюдается только у лиц XY					
Синдром 3МС3* (ранее — синдром Мальпюша)	НЯ, возможна эктопия яичек	Гипертелоризм, расщелина лица, низкорослость, аномалии зрения, потеря слуха, ЗР	248340	НИ	НИ
Синдром делеции 9p	ДГ, ГБЛ	Тригоноцефалия, гипертония, НР, гипоплазированные или обоеполые гениталии	158170	DMRT1 + другие	9p
	ДГ, незрелые половые клетки, ГБЛ	Синдром делеции 9p24.3. Только генитальный фенотип. Женские наружные половые органы, матка. В одном случае — Овот	154230	DMRT1	9p24.3
Синдром Аарского–Скотта		То же, фациогенитальная дисплазия: низкорослость, гипертелоризм, брахидактилия, шалевидная мошонка	305400	FGD1	Xp11.21
Синдром Аксенфельда–Ригера	НИ?	Гиподонтия, пороки развития передней камеры глаза и радужки, дизморфное лицо. Гипоспадия, обоеполые гениталии у XY из-за дисфункции гипофиза	180500	PITX2	4q25
Камп(т)омелическая дисплазия	ПДГ или Овот у XY	Врожденное искривление трубчатых костей, гипоплазия лопаток, гипоплазия отростков грудных позвонков. Женские наружные половые органы	114290	SOX9	17q24.3
Синдром Корнелии де Ланге	НЯ	Дизморфное лицо, низкая линия роста волос, дугообразные брови, синофриз, задержка роста, НР. Гипоплазированные мужские гениталии	122470	NIPBL	5p13.12
Кистозный фиброз	Нормальные Я	Врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока у XY	602421	CFTR	7q31.2
Синдром Дубовица	?	Невысокий рост, микроцефалия, легкие НР с поведенческими проблемами, экзема, характерные черты лица, высокий тембр голоса. Гипоспадия	233370	НИ	НИ
ДГ с нефропатией		Женские наружные половые органы. Склероз почек, опухоль Вильмса, нефротический синдром являются общими признаками с:		WT-1	11p13
(см. ниже WAGR-синдром)	ПДГ	Синдром Дениса–Драша	194080		
	ПДГ, ГБЛ	Синдром Фрейзера	136680		
	Микротестис	Синдром Meacham**	608978		
	ПДГ	Нефротический синдром 4-го типа	256370		
Гиперостозная карликовость (синдром Ленца-Маевского)	НЯ	Прогрессирующий скелетный склероз, задержка роста, появление прогероидности, дефекты неба и зубов	151050	PTDSS1	8q22.1
Синдром Нунана (см. ниже синдром LEOPARD)	НЯ у ~50% XY	Дизморфия лица, низкорослость, крыловидная шея, аномалии сердца (Тёрнер-подобные симптомы)	163950	PTPN11 9 + другие гены	12q24.13 разные
Синдром Паллистера–Холла	НЯ	Гамартобластома гипоталамуса, постаксиальная полидактилия, неперфорированный задний проход, ВЗРП, аномалии почек МФЛ, НЯ у XY	146510	GLI3	7p14.1
Синдром Рубинштейна–Тейби	НЯ у 80–100% XY	Плохой постнатальный рост, НР, микроцефалия, широкие большие пальцы рук и ног, дизморфное лицо, гирсутизм	180849	CREBBP EP300	16p13.3 22q13.2
Синдром ТКCR	Олигоспермия	Кривошея, келоиды, крипторхизм, дисплазия почек, НЯ, бесплодие у XY	314300	НИ	Xq28?
VACTERL/VATER	НИ?	Дефекты позвонков, анальная атрезия, трахеопищеводная фистула с атрезией пищевода, дисплазия лучевых костей и/или почек Гипоспадия у XY	192350	НИ	НИ
Х-сцепленный синдром умственной отсталости с гипотонией лица	НЯ	МФЛ, гипоплазия мошонки у лиц, вырастающих мужчинами		ATRX	Xq21.1
		С α-талассемией	301040		
		Синдром Юберга–Марсиди	309580		
Генитальный фенотип, который наблюдается только у лиц XX					
Синдром BPE I типа	ПНЯ	Блефарофимоз, птоз, эпикантус инверсус	110100	FOXL2	3q22.3
Синдром Херлина–Вернера–Вундерлиха	НИ?	Удвоение матки и аплазия нижних двух третей удвоенного влагалища и почки	–	НИ	НИ
Лейкодистрофия с недостаточностью яичников	ПНЯ	Прогрессирующая лейкоэнцефалопатия	615889	AARS2	6p21

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 16.3. Синдромы, связанные с нарушениями/отклонениями в половом развитии *(продолжение)*

Синдром	Состояние гонад	Характерные проявления	Номер в OMIM	Ген	Локус
Синдром Майера–Рокитанского–Кустера–Хаузера (МРКХ)	Нормальные яичники	Агенезия или аномалии развития мюллеровых органов. Первичная аменорея	277000	НИ	НИ
		Сопутствующие скелетные аномалии		Делеция непрерывных генов	22q11.2? 17q12?
		+ гиперандрогения (редко)	158330	WNT4	1p36
Ассоциация MURCS	Отсутствующий яичник НИ функция яичников	Аплазия мюллеровых оранов, аплазия почек, аномалии шейно-грудного отдела позвоночника	601076	НИ	НИ
Овариолейкодистрофия	Недостаточность функции яичников	Лейкоэнцефалопатия с исчезновением белого вещества; первичная или вторичная аменорея	603896	EIF2B2 EIF2B4	14q24.3 2p23.3
		Повышение гонадотропинов		EIF2B5	3q27.1
Пальмоплантарный гиперкератоз с плоскоклеточной карциномой	Гипоплазия Я или Овот, гиперплазия клеток Лейдига, семинома	Аутосомно-рецессивная	610644	RSPO1	1p34.3
		Увеличение клитора, преждевременная менопауза в Овот ДСД			
		Гипоспадия, гинекомастия, МКФ			
		Низкое положение Я, высокий ФСГ при Я-НПР			
Синдром Перро		Нейросенсорная тугоухость с первичной аменореей, бесплодие, дисгенезия яичников, ПНЯ у XX	233400 614926 614129 615300 616138	HSD17B4 HARS2 CLPP LARS2 C10ORF2	5q23.1 5q31.3 19p13.3 3p21.31 10q24.31
Генитальный фенотип, который наблюдается у лиц XX или XY					
Синдром Барде–Бидля	Уменьшение Я у XY	Дистрофия сетчатки, нарушения функции почек, полидактилия, НР, ожирение, расстройства настроения	209900	BS1- BBS20	Различные
	Уменьшение яичников у XX	Уменьшение яичек и половых органов у XY, нарушения менструального цикла, атрезия влагалища, аномалии развития мюллеровых органов у женщин (видео 16.1)		20 генов и модификаторов	
Синдром Берьесона–Форсмана–Леманна	Гипогонадизм, уменьшение яичек у XY	Тяжелые НР, эпилепсия, гипометаболизм, ожирение, оттопыренные уши	301900	PHF6	Xq26.2
Кардиомиопатия, дилатационная при гипергонадотропном гипогонадизме***	ПНЯ у XX Первичная недостаточность Я у XY	Недостаточность сердечного клапана, ± скелетные аномалии, ±НР. Повышенный уровень ЛГ, ФСГ	212112	LMNA	1q22
синдром CHARGE*[4]	ГГ	Колобома, пороки сердца, атрезия хоан, НР, пороки развития уха. ГГ центрального генеза, с задержкой полового созревания у XX и XY.	214800	CHD7	8q12
		Микропенис, НЯ у 1/2 XY, генитальные аномалии у 1/4 XX			
Фациогенитопоплитеальный синдром	НЯ у XY	Расщелина губы/неба, межъягодичные сращения	119500	IRF6	1q32.2
	НИ? У XX	Расщелина мошонки, НЯ у XY. Гипоплазия половых губ у XX			
Синдром ломкой X-хромосомы	Нормальные Я у пораженных XY	Задержка развития. Увеличение яичек (с нормальной функцией яичек) у XY	300624	FMR1	Xq27.3
	ПНЯ у XX-носителей	Fra-X-ассоциированная первичная недостаточность яичников у XX — носителей премутации			
Синдром Фрейзера	НЯ у XY	Криптофтальм, синдактилия, НР, НЯ, МКФ, гипоспадия у мужчин	219000	FRAS1 FREM2	4q21.21 12q14.3
		Клиторомегалия, лабиальные аномалии и аномалии мюллеровых органов у женщин		GRIP1	13q13.3
ГГ с аносмией или без нее	ГГ	Вкл. синдром Каллманна		23 локус	
		Олигогенное наследование в сочетании с вариантами в разных локусах	147950	ФРФР1	8p11.23
		+ X-сцепленная форма	308700	KAL1	Xp22.31
Синдром Йохансона–Близзарда	НЯ у XY НИ? У XX	Гипоплазия крыльев носа, отсутствие секреции поджелудочной железы, врожденная глухота, гипотиреоз. МКФ, НЯ, гипоспадия у мужчин; клиторомегалия, пороки развития влагалища у женщин	243800	UBR1	15q15.2
Синдром LEOPARD	Отсутствие или гипоплазия яичников у XX НЯ у XY	Лентиго, отклонения на ЭКГ, дефекты глаз, легочный стеноз, «аномальные гениталии», задержка роста, глухота Олигодисменорея, задержка полового созревания у XX Гипоспадия у XY			
		LPRD1—гипоспадии, НЯ	151100	PTPN11	12q24.1
		LPRD2 — НЯ у 75% XY	611554	RAF1	3p25.2
		LPRD3 — вовлечение гениталий НИ	613707	BRAF	7q34

Продолжение на следующей странице

World peace!

Табл. 16.3. Синдромы, связанные с нарушениями/отклонениями в половом развитии *(продолжение)*

Синдром	Состояние гонад	Характерные проявления	Номер в OMIM	Ген	Локус
Синдром Маккьюсика–Кауфмана	НЯ у XY НИ? У XX	Постаксиальная полидактилия и врожденный порок сердца. Гидрометрокольпос у XX. Гипоспадия, НЯ, МКФ у XY	236700	MKKS (=BBS6)	20p12.2
Комплекс OEIS/спектр клоакальных аномалий	НИ?	Омфалоцеле, экстрофия клоаки и мочевого пузыря; заращение заднего прохода, дефекты позвоночника. Эписпадия, НЯ у XY; лабиоскротальные мальформации у XY и XX; удвоение матки у XX	258040	НИ	НИ
Синдром Опица (GBBB)	НЯ, эктопия Я у XY	Гипертелоризм с гипоспадией и аномалией пищевода, НР	300000 (GBBB1)	MID1	Xp22.2
		Аномалии мошонки, меатуса, мочеточников у XY. Аномалии половых губ и девственной плевы в редких случаях у XX	145410 (GBBB2)	SPECCIL	22q11.23
Синдром Прадера–Вилли	ГГ	Гипотония, НР, невысокий рост, ожирение, укорочение рук и ног. НЯ, МКФ, гипоплазия мошонки у XY. Гипоплазия половых губ, задержка и подавление менструации у XX	176270	Полигенный синдром, вкл. SNRPN, NDN	15q11.2
Синдром Робинова	НЯ у XY НИ? У XX	Мезомелиальное укорочение конечностей, наряду с аномалиями лица и гениталий. МКФ ± НЯ у XY; малый клитор и половые губы у XX	268310 180700 616331 616894	ROR2 WNT5A DVL1 DVL3	9q22.31 3p14.3 1p36.33 3q27.1
Синдром Смита–Лемли–Опица	Яичко Овот Яичник Недоразвитые гонады	Множественные врожденные пороки развития + НР Нарушение обмена холестерина Гипоспадия, расщепление мошонки, НЯ или женские наружные половые органы у XY Задержка менархе, нерегулярные менструации у XX	270400	DHCR7	11q13.4
Синдром Таунса–Брокса	НЯ у XY НИ? У XX	Пороки развития ануса, ушей, больших пальцев, почек, сердца (тетрада Фалло, дефект МЖП). Аномалии развития матки и влагалища; НЯ; стеноз уретры	107480	SALL1*5	16q12.1
Синдром WAGR	Недоразвитые гонады ГБЛ НЯ у XY	Опухоль Вильмса, аниридия, аномалии развития гениталий, НР, гипоспадия, НЯ у XY, обоеполые гениталии, аномалии мюллеровых органов у XX	194072	WT1+ PAX6 deletion	11p13

* Термин «ЗМС-синдром» объединяет четыре редких аутосомно-рецессивных расстройства, которые ранее назывались синдромами Мальпюша, Михельса, Мингарелли и Карневале. Гениталии страдают только при ЗМС3; ** При синдроме Meacham мюллеровы структуры сохранены, яичко связано с фаллопиевыми трубами, двойное влагалище, отсутствует матка, есть пороки развития сердца и пороки развития диафрагмы; *** Включает синдромы Найяра и Малуфа; *4 Аллельное расстройство и перекрывающийся фенотип с HH5 (синдром Каллмана; OMIM №612370); *5 Синдром Гольденхара (гемифациальная микросомия; OMIM №164210; генетическая этиология неизвестна) имеет сходные черты, также наблюдаемые в семьях с мутацией SALL1.
ПДГ — полная дисгенезия гонад; ЗР — задержка развития; ГБЛ — гонадобластома; ГГ — гипогонадотропный гипогонадизм; МКФ — микрофаллос; НИ — неизвестно; гонады: НИ? — указывает, что нет данных, и гонады считаются нормальными; Овот — овотестис; ПНЯ — первичная недостаточность яичников; Я — яичко; НЯ — неопущение яичка/крипторхизм.

Табл. 16.4. Диагностические критерии нарушений полового развития

НПР		Биохимические изменения	Отличительные особенности	Основные генетические критерии диагностики
46,XY нарушения развития гонад	46,XY чистый/частичный/смешанный дисгенез гонад	Полное/частичное/смешанное ↑ФСГ, ЛГ АМГ норм или ↓ АМГ не ↑ с ХГЧ Норм гормоны надпочечников и их предшественники Моно ↓↓; Т, ДГТ, E_2 ↓↓ АМГ Частичное/смешанное ↓ Т, ДГТ, E_2 ↓ Т, ДГТ, E_2	Наличие признаков частично сохранной функции яичек (Т, АМГ) при частичной или смешанной ДГ. Однако при гистологическом исследовании яичек после профилактической гонадэктомии можно различать полный, частичный и смешанный ГД. Существует невысокая корреляция генотип-фенотип; однако наличие мозаичности 45, X/46, XY часто ассоциируется со смешанной ДГ	Клиническое секвенирование всего экзома или секвенирование по методу Сэнгера может быть выполнено для оценки мутаций в известных генах НПР. Генетические мутации в SF-1, SRY, MAP3K1 позволяют поставить точный генетический диагноз. При подозрении на частичную/ смешанную ДГ пациент должен быть протестирован на мозаичность. Исследование по методу CGH следует выполнять для поиска вариантов копий [83] в качестве причины ДГ у XY
	Инволюция яичек	↑ ФСГ, ЛГ ↓↓ Т, ДГТ, E_2 ↓↓ АМГ Нет ↑ с ХГЧ	Полное отсутствие гонад или фиброз гонад (в отличие от недоразвитых или дисгенетических яичек у больных с ДГ). Полностью вирилизованный мужской фенотип	Фиброзные узелки при лапароскопическом исследовании (не недоразвитые или дисгенетические яички)

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 16.4. Диагностические критерии нарушений полового развития *(продолжение)*

Нарушения половой дифференцировки: нарушения синтеза и действия андрогенов	Дефицит СОРБ; Дефицит P450scc	↑ Ренин ↓ Альдо ↑ K ↓ Na ↓Все гормоны надпочечников ↓17-ОН-прогестерон	Наличие липидных вакуолей в надпочечниках по данным гистологии. Дефицит P450scc действительно присутствует при увеличении надпочечников. Отсутствие АГ и гиперкалиемии позволяет дифференцировать с дефицитом CYP17	Наличие заполненных липидами вакуолей по данным гистологии; клиническое секвенирование всего экзома или секвенирование по Сэнгеру может быть выполнено для оценки мутаций в известных генах НПР. Идентификация мутаций в генах, кодирующих StaR или P450scc позволяет выставить окончательный диагноз
	3β-HSD II типа	↑ Ренин ↓ Альдо, Ф ↑ K ↓ Na ↑ соотношение Δ^5-17-прегненолон: кортизол ↓ Δ4A, T	Исходные и стимулированные с помощью АКТГ соотношения Δ5–17-прегненолона: кортизола стойко различаются у пораженных и здоровых пациентов	Клиническое секвенирование всего экзома или секвенирование по Сэнгеру может быть выполнено для оценки мутаций в известных генах, кодирующих НПР. Мутации, делеции и инсерции в гене 3β-hsd типа II позволяют выставить окончательный генетический диагноз
	17α-гидроксилаза/ 17,20-лиаза	↓ Ренин ↓ Альдо, Ф ↓17-ОН-прогестерон ↑ ЛГ, ФСГ ↑ прогестерон, DOC, B ↑ Na ↓ K ↓ ДГЭА-С, Δ4A, T; отсутствие реакции на ХГЧ стим	Гипертоническая болезнь и гипокалиемический алкалоз при наличии низкого уровня 17-ОН-прогестерона. Изолированный дефицит 17,20-лиазы уменьшал уровни половых стероидов при нормальных минералокортикоидах и нормальных глюкокортикоидах	Клиническое секвенирование всего экзома или секвенирование по Сэнгеру может быть выполнено для оценки мутаций в известных генах, кодирующих НПР. Обнаружение мутаций гена CYP17 или CYPB5 позволяет выставить окончательный генетический диагноз
	P450 оксидоредуктаза	↑ 17-ОН-прогестерон ↑ прогестерон ↓ Ф, ДГЭА-С ↓ Δ4A, T	Гипертоническая болезнь, при наличии повышенного уровня 17-ОН-прогестерона (дифференцируется с дефицитом CYP17); иногда наличие скелетных пороков развития Антли-Бикслера	Клиническое секвенирование всего экзома или секвенирование по Сэнгеру может быть выполнено для оценки мутаций в известных генах, кодирующих НПР. Обнаружение мутаций CYP450 оксидоредуктазы позволяет выставить окончательный генетический диагноз
	17β-HSD III типа	Δ4A от норм до ↑ ↑ соотношение Δ4A/T (> 15) ↓ T, ДГТ	Дифференцируется от 5α-редуктазы 2-го типа по уровням и соотношениям гормонов в сыворотке крови	Клиническое секвенирование всего экзома или секвенирование по Сэнгеру может быть выполнено для оценки мутаций в известных генах, кодирующих НПР. Секвенирование гена 17β-HSD для выявления делеций, инсерций и точечных мутаций
	Гипоплазия клеток Лейдига	↑ ЛГ норм ФСГ ↑ АМГ ↓ T, ДГТ, E_2 ↓ реакция на ХГЧ Соотношение Δ4A/T норм	Чтобы дифференцировать ГКЛ от ДГ, в качестве маркера функции яичек используется АМГ	Клиническое секвенирование всего экзома или секвенирование по Сэнгеру может быть выполнено для оценки мутаций в известных генах, кодирующих НПР. Делеции, инсерции и точечные мутации в гене LHR позволяют выставить точный диагноз
	Мутации 5α-редуктазы типа 2 запасного пути андрогенной активности	Норм ФСГ, ЛГ Норм T, E_2 ↓ ДГТ ↑ соотношение Т/ДГТ (> 30) Норм соотношение Т/ДГТ (> 30) Норм АМГ Норм кортизол ↓ ДГЭА-С после ХГЧ ↑ 17-ОН-прегненолон	Развитие вторичных половых признаков по мужскому типу в период полового созревания с тонким и редким волосяным покровом на лице. Такие случаи могут быть клинически дифференцированы от 17β-hsd и AIS по отсутствию гинекомастии в период полового созревания. Сходен по фенотипу с дефицитом 17β-HSD и 5α-редуктазы, но может быть дифференцирован по уровню сывороточных гормонов	Клиническое секвенирование всего экзома или секвенирование по Сэнгеру может быть выполнено для оценки мутаций в известных генах, кодирующих НПР. Точечные мутации, делеции, инсерции и родительская изодисомия в гене SRD5A2 обеспечивают точный генетический диагноз. Клиническое секвенирование всего экзома или секвенирование по Сэнгеру может быть выполнено для оценки мутаций в известных генах DSD. Мутации в генах AKR1C2 и AKR1C4, приводящие к снижению их ферментативной активности, обеспечивают окончательный генетический диагноз
	Рецептор андрогена	Норм ФСГ, ЛГ (PAIS) ↓ ФСГ, ЛГ (CAIS) Норм или ↑ АМГ Норм Δ4A, T, ДГТ; норм соотношения ↑↑ реакция на ХГЧ	Женский фенотип с развитием груди в период полового созревания, с редкими лобковыми и подмышечными волосами	Клиническое секвенирование всего экзома или секвенирование по Сэнгеру может быть выполнено для оценки мутаций в известных генах, кодирующих НПР. Секвенирование гена AR с целью поиска одиночных аминокислотных замен, которые выявляются в 90% зарегистрированных случаев
	АМГ/АМГР	Норм гормональный профиль	Наличие дериватов как мюллеровых, так и вольфовых органов, как правило, обнаруживается случайно	

Продолжение на следующей странице

World peace!

Табл. 16.4. Диагностические критерии нарушений полового развития *(продолжение)*

46,XX нарушения определения пола	XX тестикулярное/ овотестикулярное НПР	↑ФСГ, ЛГ ↓Т, ДГТ Норм АМГ Нет ↑ с ХГЧ	Единственный способ дифференцировать 46,XX тестикулярное и овотестикулярное НПР — это полное гистологическое исследование гонад в поисках наличия ткани яичника	Тестикулярное НПР: FISH для наличия SRY или SOX9 или, если клинический фенотип соответствует, последовательность гена RSPO1. Если никакая молекулярная диагностика не даст результата, то следует провести определение ХГЧ. Овотестикулярное НПР: должен быть проведен поиск мозаичности XX/XY (30–33% случаев овотестикулярного НПР) и должно быть сделано секвенирование для SRY (7–10% случаев овотестикулярного НПР)
	XX-дисгенезия гонад	↑ФСГ, ЛГ Нет ↑ с ХГЧ Нет АМГ	Типичный женский фенотип с аменореей и отсутствием развития вторичных половых признаков	В случаях изолированной ДГ 46,XX может быть выполнено секвенирование мутаций ФСГ. Если клиническая картина совпадает, то мутация последовательности FOXL2. ХГЧ также может быть использован для выявления отдельных дупликаций или мутаций
Расстройства в виде избытка андрогенов	21α-гидроксилаза	↑Ренин ↓Альдо, DOC, Ф↑ K↓Na↑ 17-ОН-прогестерон↑ ДГЭА-С, Δ4А, Т	17-ОН-прогестерон повышен при отсутствии артериальной гипертензии, которая характерна при дефиците 11β-HSD1	Секвенирование гена CYP21 позволяет поставить точный диагноз. Обнаружение мутации может указать родителям на необходимость генетического консультирования и пренатальной диагностики для предотвращения неблагоприятных последствий гиперандрогении в утробе матери
	11β-HSD1	↓Альдо, Ф, Ренин↑ DOC↑K↓Na↑ 17-ОН-прогестерон↑ ДГЭА-С, Δ4А, Т	Дифференцируют с дефицитом CYP21 по наличию артериальной гипертензии и гипокалиемического алкалоза	Клиническое секвенирование всего экзома или секвенирование по Сэнгеру может быть выполнено для оценки мутаций в известных генах НРП. По мутациям в 11β-HSD1 устанавливают окончательный диагноз
	P450 ароматаза	↑16ОН-Δ4А (материнский) ↑ФСГ, ЛГ, Δ4А, Т↓ Эстрон, E_2	Наличие вирилизации у матери во время беременности и XX вирилизации, которая прекращается после родов	Наличие вирилизации у матери во время беременности и XX вирилизации, которая прекращается после родов. Клиническое секвенирование всего экзома или секвенирование по Сэнгеру может быть выполнено для оценки мутаций в известных генах НРП. По мутациям P450 ароматазы устанавливают окончательный диагноз

Хромосомные аномалии половых хромосом при нарушении полового развития

- Анеуплоидии половых хромосом в мозаичных и немозаичных формах приводят к формированию узнаваемых синдромов, таких как синдром Шерешевского–Тёрнера (45,X и ассоциированные кариотипы) и синдром Клайнфельтера (47,XXY).

НПР со стороны половых хромосом определяются анеуплоидией половых хромосом X и Y. При нарушениях в виде анеуплоидии (например, трисомия 21) большинство случаев составляют материнские ошибки в мейотическом делении при мейозе-I. Однако при синдроме Клайнфельтера (47,XXY) материнские и отцовские ошибки одинаково вероятны, а старший возраст матери не является фактором риска развития синдрома Шерешевского–Тёрнера.

Синдром Шерешевского–Тёрнера

В 1938 г. Turner описал группу женщин с невысоким ростом, первичной аменореей и отсутствием вторичных половых признаков. Синдром Шерешевского–Тёрнера классифицируется как НПР со стороны половых хромосом, причем большинство из пациенток имеют 45,X кариотип, а остальные — 46,XX кариотип с делецией в части одной X-хромосомы или различные мозаичные феномены, включающие появление 45,X и 46,XX и 46,XY клеток или более сложных сочетаний. У 100% пациентов с 45,X и 80% мозаиков патогномоничной особенностью является низкий рост (*рис. 16.5*) со средним значением менее 148 см. Генетический локус низкорослости как при синдроме Шерешевского–Тёрнера, так и при идиопатической низкорослости лежит в псевдоаутосомной области (PAR1) X-хромосомы. Эта область удаляется у лиц с коротким ростом, вызванным отсутствием одной копии гена гомеобокса короткого роста (SHOX).

Классический кариотип Шерешевского–Тёрнера 45,X считается одной из наиболее распространенных хромосомных аномалий человека и, по оценкам, встречается у 0,8% всех зигот. Однако менее 3% этих зигот доживают до срока родов, и этот кариотип обычно встречается при самопроизвольных выкидышах [37]. Частота встречаемости 45,X кариотипов составляет примерно 1 из 2500 живорожденных фенотипических девочек [38, 39].

Развитие гонад девочек с синдромом Шерешевского–Тёрнера нарушено, их рост и образование фолликулов в утробе матери снижены. У девочек с синдромом Шерешевского–Тёрнера развивается нормальное количество яйцеклеток, но по неизвестным причинам они преждевременно исчезают [40]. Гонады появляются

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

в виде полосок белой ткани рядом с маточными трубами и называются полосчатыми гонадами, которые по гистологии имеют примитивную соединительнотканную строму без первичных фолликулов. Пациентки с синдромом Шерешевского–Тёрнера имеют меньше фолликулов и, следовательно, секреция эстрогена гранулезными клетками у них снижена в сравнении со здоровыми женщинами, что приводит к задержке полового созревания.

Симптомы и диагностика синдрома Шерешевского–Тёрнера

В пренатальном периоде у плодов с НПР по типу 45,X и его вариантами часто наблюдается внутриутробная задержка роста. Подозрение на синдром Шерешевского–Тёрнера следует выставлять, если при ультразвуковом исследовании выявляется наличие крупных кистозных гигром с септами, утолщение затылочной складки, укорочение бедренной кости, тотальная лимфангиэктазия или пороки сердца. При рождении дети с синдромом Шерешевского–Тёрнера часто имеют низкую массу тела; у 30% детей наблюдается лимфедема верхних и нижних конечностей (*рис. 16.6*), лимфангиэктазии *in utero*, которые исчезают в первые несколько месяцев жизни. Кроме того, наличие крыловидной шеи (pterygium colli) (см. рис. 16.5) и дизморфических признаков, в том числе высокого свода неба, низко посаженных оттопыренных ушей, низкой задней границы роста волос, складок эпиканта, микрогнатии, гипоплазии ногтевых пластин или гипоплазии четвертой и пятой пястных костей при рождении указывают на подозрение на НПР 45,X. У пациенток с синдромом Шерешевского–Тёрнера может увеличиваться угол между плечом и предплечьем (cubitus valgus), развиваться щитовидная грудная клетка с широко расставленными сосками, наблюдаться потеря слуха и более высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний, таких как коарктация аорты. Кроме того, частота аномалий со стороны почек составляет от 30 до 50%, причем наиболее распространенным заболеванием является подковообразная почка, за которой следует нарушение развития почечных сосудов.

В подростковом возрасте наиболее распространенными проявлениями являются низкий рост, аменорея и отсутствие вторичных половых признаков. У пациенток также могут иметься любые другие симптомы, упомянутые выше. Интеллект у пациенток с 45,X сохранен. В зависимости от степени дисфункции гонад, до 30% пациенток с синдромом Шерешевского–Тёрнера наблюдается некоторая степень спонтанного полового созревания [42].

Диагноз ставится по кариотипу, который будет проявляться в 45,X или мозаичном варианте. Если кариотип нормальный, но симптоматика наводит на мысль о синдроме Шерешевского–Тёрнера, следует провести флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) или исследование хромосомных микрочипов, поскольку в одной из X-хромосом может быть скрытая делеция в псевдоаутосомной области. Как правило, пациентки с 45,X или 46,XX хромосомными аномалиями в одной X-хромосоме имеют более выраженные фенотипические признаки, чем мозаики.

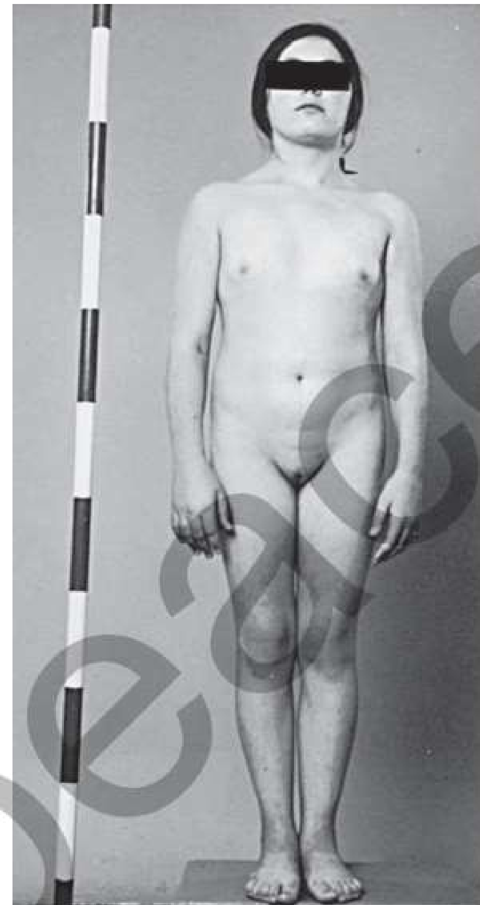


РИС. 16.5. Пациентка с синдромом Шерешевского–Тёрнера. Обращает на себя внимание короткий рост, крыловидная шея и отсутствие вторичных половых признаков



РИС. 16.6. Лимфедема нижних конечностей у ребенка с синдромом Шерешевского–Тёрнера

Лечение синдрома Шерешевского–Тёрнера

У большинства пациентов с НПР 45,X наибольшую озабоченность вызывают низкий рост и вторичные половые признаки. Лечение каждого из этих расстройств должно быть тщательно взвешено. Было показано, что в случаях, диагностированных в детском возрасте,

World peace!

использование низкодозированных анаболических стероидов в сочетании с гормоном роста увеличивает окончательный рост взрослого человека с более выраженными положительными эффектами по сравнению с теми, кто начал терапию поздно [43–45]. Оптимальная продолжительность и сроки лечения стероидами все еще находятся на стадии исследования [46]. В начале периода полового созревания следует назначать высокие дозы эстрогена и прогестерона, чтобы стимулировать развитие вторичных половых признаков. Эстрогены и прогестерон следует принимать в течение всей жизни, чтобы предотвратить осложнения, такие как остеопороз [47].

У молодых пациенток с диагнозом синдром Шерешевского–Тёрнера спонтанное половое созревание является хорошим показателем наличия функционирующей ткани яичников. В целом, по оценкам, от 2 до 5% пациенток с синдромом Шерешевского–Тёрнера способны спонтанно забеременеть [48].

Частые вопросы у семей касаются фертильности. Несмотря на прогресс в методах сохранения яйцеклеток, которые могли бы дать надежду на фертильность у женщин с синдромом Шерешевского–Тёрнера, беременность (зачатие с аутологичными или донорскими яйцеклетками) несет в себе высокий риск опасных для жизни сердечно-сосудистых осложнений (расслоение аорты, тяжелая артериальная гипертензия). Перед рассмотрением вопроса о беременности рекомендуются полное обследование сердца и тщательное наблюдение во время беременности и в послеродовом периоде [49].

Синдром Клайнфельтера

Синдром Клайнфельтера обычно сопровождается гипергонадотропным гипогонадизмом и бесплодием [50]. Внутриутробно в яичке плода XXY имеется нормальный набор первичных половых клеток. Однако эти зародышевые клетки дегенерируют в детском возрасте, возможно, из-за дефекта в клетках Сертоли и связи с зародышевыми клетками во время созревания семенников [51]. Теоретически этиология разъединения при синдроме Клайнфельтера может быть связана с материнским мейозом I или II или отцовским мейозом II, поэтому каждый из этих процессов может способствовать появлению 33% случаев. Тем не менее показано, что почти 50% пациентов с синдромом Клайнфельтера наследуют заболевание от отца [52], некоторые исследования показали увеличение частоты появления диплоидных XY сперматозоидов с увеличением возраста отца [53].

Симптомы и диагностика синдрома Клайнфельтера

Синдром Клайнфельтера в основном не диагностируется в общей популяции [54]. В раннем возрасте синдром Клайнфельтера может быть диагностирован у мальчиков с нарушениями поведения, аномально маленькими семенниками и длинными ногами (*рис. 16.7*). Наличие только длинных нижних конечностей отличает синдром Клайнфельтера от других форм евнухоидизма, который приводит к развитию одинаково длинных верхних и нижних конечностей. У пациентов

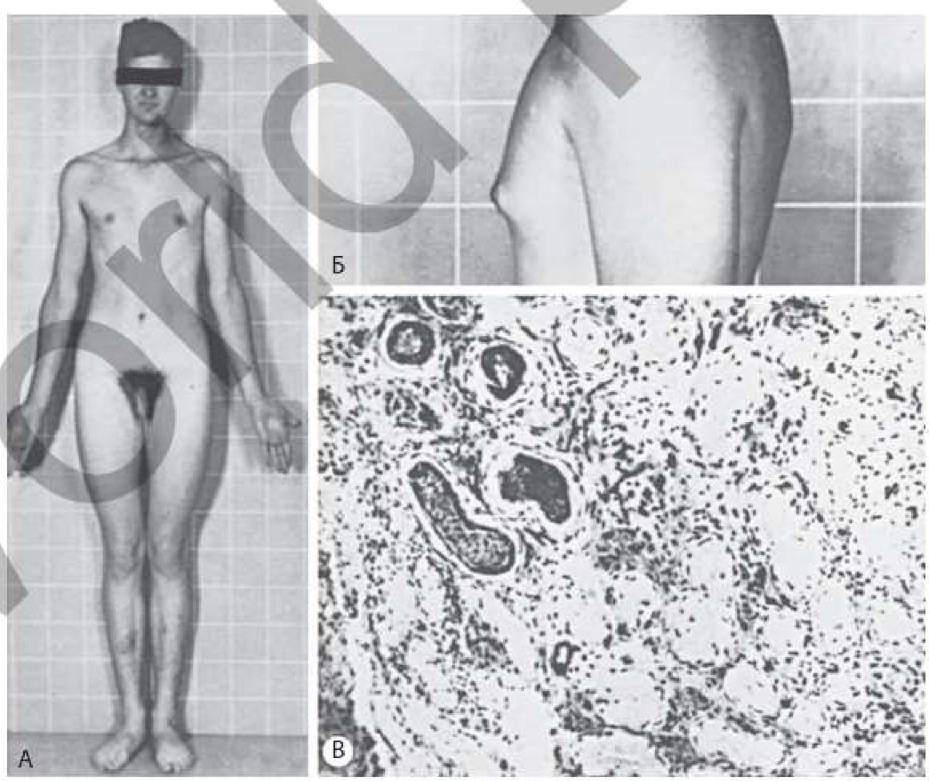


РИС. 16.7. Синдром Клайнфельтера: А. Мужской фенотип при генотипе XXY. Обращают на себя внимание длинные нижние конечности по сравнению с верхними конечностями; **Б.** Пациент с гинекомастией при полноценной вирилизации; **В.** Биопсия яичек пациента в (Б). Обращают на себя внимание выраженный гиалиноз семенных канальцев и гиперплазия клеток Лейдига (Из: Grumbach, MM, Conte FA: Disorders of sex differentiation. In Wilson JS, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors: Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia, 1998, WB Saunders, p. 1368)

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

с синдромом Клайнфельтера IQ, как правило, попадает в нормальный диапазон, однако он, как правило, ниже, чем у их братьев и сестер [53, 55]. У большинства пациентов в подростковом возрасте яички имеют небольшие размеры и наблюдается гипогонадизм с различной степенью недостаточности андрогенов [53]. На более поздних стадиях жизни многие мужчины наблюдаются в центрах лечения бесплодия по поводу азооспермии.

Диагностика синдрома Клайнфельтера проводится по кариотипу лимфоцитов или микроповреждению хромосом. Некоторые случаи мозаицизма могут быть выявлены только по кариотипу фибробластов кожи и иногда по исследованию биоптатов яичек.

Лечение синдрома Клайнфельтера

Раннее выявление синдрома Клайнфельтера позволяет проводить своевременную коррекцию когнитивных и поведенческих расстройств. В настоящее время ведутся исследования, изучающие роль заместительной терапии андрогенами в детском возрасте, чтобы усовершенствовать помощь пациентам с когнитивными и поведенческими нарушениями.

Восполнение андрогенов также позволяет стимулировать развитие мужских вторичных половых признаков, улучшить самооценку и повысить либидо, мышечную силу и минеральную плотность костной ткани [56]. Что касается фертильности, то мозаичность яичек является важным фактором, определяющим сперматогенез и потенциал фертильности. У подавляющего большинства пациентов 47,XXY выявляется азооспермия, но с развитием технологий хирургического получения сперматозоидов и интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ) они потенциально могут быть фертильными. Следует отметить, что зарегистрирована более высокая частота половой хромосомной гиперплоидии и аутосомной анеуплоидии [57] в сперматозоидах пациентов с синдромом Клайнфельтера. Однако риск передачи анеуплоидии половых хромосом потомству остается неясным. Независимо от этого, предимплантационная генетическая диагностика (ПГД) или кариотипирование плода могут выявить хромосомные аномалии у потомства. С использованием технологии извлечения спермы из семенников сперматозоиды могут быть успешно извлечены из них [58] и введены в донорскую яйцеклетку, причем сообщается об успешном восстановлении фертильности до 50%, что служит кардинальным улучшением по сравнению с почти полным бесплодием пациентов с синдромом Клайнфельтера, наблюдавшимся исторически.

Нарушения полового развития 46,XY

- ДГ 46,ХУ является следствием неправильного развития яичек во внутриутробном периоде. Отсутствие секретируемых гормонов приводит к появлению целого спектра генитальных фенотипов от типичных женских в подростковом возрасте с первичной аменореей до наружных гениталий промежуточного типа. Список известных генов, являющихся причиной этого, включает SRY, SOX9, SF-1 и MAP3K1. Пациенты должны находиться под наблюдением на предмет риска развития гонадобластомы.
- Нарушения биосинтеза андрогенов у 46,XY — это нарушения половой дифференцировки, которые включают дефицит стероидогенного острого регуляторного белка (СОРБ), 3 β-HSD, CYP17A1, P450 оксидоредуктазы (POR), 17β-HSD и стероидной 5α-редуктазы (SRD5A2). Хотя все они часто трудноразличимы клинически, ранняя генетическая диагностика имеет решающее значение, поскольку они имеют различный этиопатогенез и требуют различного лечения.
- Расстройства действия андрогенов при 46,XY — это мутации в рецепторе андрогена (РА), приводящие к полной и частичной НЧА.

Дисгенезия гонад у 46,ХУ

Этиология и патофизиология чистой/полной дисгенезии гонад

ДГ у ХУ — это результат неправильного развития яичек во внутриутробном периоде. Существуют три типа ДГ: чистый (или полный), частичный и смешанный, каждый из которых может быть дифференцирован по степени нормальной ткани яичка в пределах гонады и кариотипа индивидуума. При чистой/полной ДГ у людей есть интраабдоминальные парные фиброзные полосы с двух сторон, которые не выделяют ни АМГ, ни тестостерон. Фенотипически пациенты с чистой формой ХУ ДГ однозначно являются женщинами (ранее патология была известна как синдром Свайера), но обычно во внутренних органах у них присутствуют гипоплазированные мюллеровские структуры.

Учитывая первостепенное значение SRY в развитии яичек человека, вызывает удивление тот факт, что мутации в SRY составляют лишь приблизительно 15% от всех НПР 46,XY с чистой ДГ [21, 59–61]. Это говорит о существовании множества других генов, участвующих в первичном определении пола человека. SRY — это фактор транскрипции, но механизм его действия остается недостаточно изученным. Например, до сих пор неясно, действует ли он как активатор или репрессор [62], и его единственной идентифицируемой и подтвержденной мишенью является SOX9, еще один фактор транскрипции из семейства генов Sox (Sry-box). Это взаимодействие опосредовано тестис-специфическим Sox9 энхансером, TESCO [63] и TESCO-независимыми механизмами [64]. На сегодняшний день существует более 50 верифицированных мутаций в гене SRY. Мутации, которые приводят к появлению «полосчатых» гонад, в основном происходят в боксе HMG и вызывают снижение связывания ДНК [59, 61], изменения скручивания ДНК [64] или предотвращают ядерный импорт белка SRY [65]. Более крупные цитогенетические делеции Yp, включающие SRY, также играли роль в развитии ДГ у XY [59, 60, 66].

Стероидогенный фактор 1 (SF-1, кодируемый геном NR5A1) является автономным ядерным рецептором, необходимым для развития надпочечников и яичек. Взаимодействие между NR5A1/SF-1 и транскрипционными факторами Gata-связывающий белок 4 (GATA4) и френд GATA2 (FOG2), по-видимому, необходимы для экспрессии SRY в развивающихся семенниках [67, 68]. Недавние исследования подчеркнули важность

World peace!

SF-1 в развитии яичек, и почти 15% изолированных XY ДГ можно отнести к гаплонедостаточности SF-1 [69]. Однако сообщалось о мутациях SF-1 при ДГ у XY и врожденной гипоплазии надпочечников, которые отражают роль SF-1 также в развитии надпочечников [70]. Мутации или делеции SRY и SF-1 вместе составляют 30% от ДГ у XY, это указывает на то, что другие гены, критически важные для каскада детерминации яичек, все еще остаются неоткрытыми.

Секвенирование экзома в настоящее время показало, что варианты MAP3K1 часто встречаются у 46,XY пациентов с НПР и могут быть недооценены как причина [2, 22]. Мутации в генах, участвующих в определении пола (SOX9, WT-1, DHH, DMRT1), и дупликации предполагаемых «антитестисовых» генов (WNT4, DAX1) ответственны за меньшинство всех ДГ у XY [70–72]. Многие из них также связаны с другими синдромальными особенностями, которые описаны в табл. 16.3.

Этиология и патофизиология частичной или смешанной дисгенезии гонад

Как и при многих других нарушениях развития, существует широкий диапазон фенотипических проявлений у пациента. Когда дисгенезия яичек не включает в себя всю полноту обеих половых желез и внешний генитальный фенотип неоднозначен, а не типичен для женщины, это состояние называется частичной ДГ. Внутренние половые органы демонстрируют различную степень развития вольфовых и мюллеровых структур, что соответствует проценту гонад, которые являются дисгенетическими или «полосчатыми». В медицинской литературе зачастую возникает путаница в отношении различия между «частичной» и «смешанной» ДГ, которые часто используются взаимозаменяемо. Частичная ДГ у XY относится к промежуточным стадиям дисгенезии яичек, между полосчатыми гонадами и нормальными яичками, и обычно имеет немозаичный кариотип 46,XY. Смешанная ДГ XY обычно относится к ситуации, в которой одна гонада является полосчатой гонадой, в то время как противоположная гонада является частично дисгенетической или представляет собой нормальное яичко. Мозаицизм для 45,X/46,XY является наиболее частой причиной смешанной ДГ, хотя меньшинство имеет кариотип 46,Xi (Yq) [73]. Данные о вариабельном фенотипическом спектре лиц с мозаицизмом 45,X/46,XY были представлены в исследовании с включением 10 пациентов с мозаицизмом 45,X/46,XY, в котором четыре человека были недостаточно вирилизованными мужчинами с обоими яичками, у трех была диагностирована смешанная ДГ и амбивалентные гениталии, а у трех — синдром Шерешевского–Тёрнера [74]. Хотя и не доказано, имеются предварительные данные о том, что процент нормальной ткани яичек и фенотипическая вирилизация коррелируют с увеличением доли гонадной Y-хромосомы [75, 76].

Были зарегистрированы семейные случаи чистой и частичной ДГ у 46,XY [17, 20, 61, 77]. В некоторых из этих случаев мутации SRY присутствуют с фенотипической изменчивостью, при которой отец и родственники мужского пола фенотипически нормальны и фертильны, в то время как их XY-потомство имеет ДГ [61, 77, 78]. Из этих случаев ясно, что аутосомные генетические модификации влияют на каскад детерминации пола и конечный фенотипический облик индивидуума. Есть также случаи, когда отцы, которые являются мозаичными по мутантным и нормальным SRY, передают мутацию своим дочерям-женщинам XY [79, 80]. Предположительно, мозаицизм здорового отца отражает постзиготное мутационное событие. Такие уникальные случаи дают больше указаний на молекулярную основу определения пола. Это особенно актуально, потому что генетическая причина примерно половины ДГ у 46,XY остается неизвестной.

Проявления и диагностика дисгенезии гонад

Чистая ДГ у XY пациенток проявляется типичным женским фенотипом с нормальным или высоким ростом, двусторонними полосками гонад, задержкой полового созревания, аменореей, небольшими или нормальными мюллеровскими структурами и без признаков синдрома Шерешевского–Тёрнера. Если ДГ у пациентки не будет диагностирована при рождении (например, когда внутриутробный кариотип не соответствует фенотипическому полу при рождении), то у большинства пациентов заболевание диагностируется в подростковом возрасте из-за задержки полового созревания и первичной аменореи. У пациентов редко может иметься объемное образование внутрибрюшной или тазовой локализации, которая часто является гонадобластомой. Иногда ДГ у XY может быть частью сочетания других симптомов, описанных в табл. 16.3.

У лиц с частичной или смешанной ДГ 46,XY обычно при рождении присутствует различная степень маскулинизации наружных и внутренних половых органов. В зависимости от процента ткани яичек дисгенетические яички можно обнаружить в любом месте по линии спуска яичек, начиная с брюшной полости, а в случае наличия нормальных яичек — в мошонке. Однако полосчатая гонада при смешанной ДГ у 46,XY всегда находится в брюшной полости. Пациентки с частичной ДГ 46,XY обычно имеют женские наружные половые органы с некоторой степенью вирилизации, такие как клиторомегалия или расщеплением мошонки (*рис. 16.8*). Матка и маточные трубы, как правило, хорошо сформированы, но иногда могут быть гипопластическими. При смешанной ДГ развитие вольфовых и мюллеровых структур и вирилизация наружных половых органов коррелируют со степенью развития ипсилатерального яичка, что приводит к асимметричной вирилизации наружных или внутренних половых органов и одностороннему крипторхизму. УЗИ органов малого таза часто позволяет обнаружить наличие или отсутствие внутренних половых органов у мужчин или женщин и в случае смешанной ДГ у 46,XY — асимметрию в развитии вольфовых и мюллеровых структур. В литературе имеются редкие сообщения о случаях преждевременного адренархе у типичной в остальном женщины вследствие наличия гонадной опухоли, синтезирующей тестостерон [81].

Изолированная чистая ДГ у 46,XY более вероятна у подростка с первичной аменореей и половой незрелостью с полным женским внешним фенотипом,

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

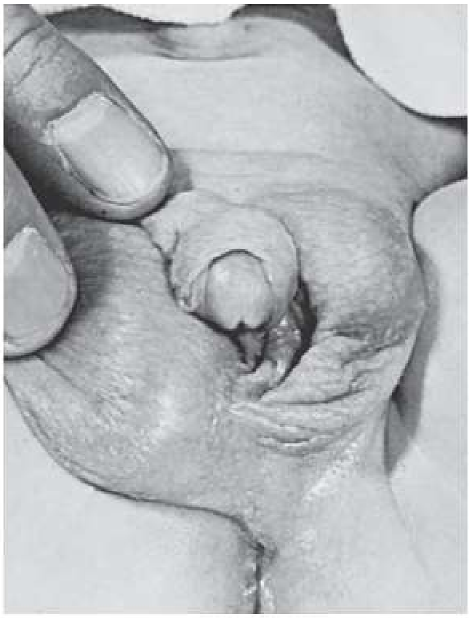


РИС. 16.8. Наружные половые органы младенца с мозаицизмом 45,X/46,XY. Обращают на себя внимание увеличение фаллоса, слияние половых губ и объемные образования, представленные гонадами (гистологически — семенники) в лабиоскротальных складках

в то время как частичную или смешанную ДГ следует рассматривать более вероятно в дифференциальной диагностике у 46,XY пациента с гениталиями промежуточного типа. Биохимические изменения при полной, частичной и смешанной ДГ представлены в табл. 16.4.

Основными критериями диагностики чистой, частичной или смешанной ДГ являются внешний вид и гистология обеих половых желез. Поэтому окончательный диагноз любой из форм ДГ, особенно проведение различий между смешанным и частичным вариантами ДГ, требуют биопсии обеих половых желез. Поскольку риск развития гонадобластомы у этих пациентов повышен, точный диагноз типа ДГ обычно определяется после профилактической или терапевтической гонадэктомии. При чистой ДГ 46,XY обе гонады являются полосчатыми гонадами. Частичная ДГ проявляется двусторонними дисгенетическими гонадами, тогда как при смешанной ДГ обычно имеется одна полосчатая гонада. Кариотипирование периферических лейкоцитов показывает 46,XY при чистом и частичном вариантах ДГ, а мозаицизм 45,X/46,XY часто встречается при смешанной ДГ. Однако при наличии полосчатой гонады с одной стороны и нормального яичка контралатерально, но периферического кариотипа 46,XY, внутри гонады часто может быть выявлен мозаицизм неясного генеза.

После того как предполагаемый диагноз пациенту 46,XY выставлен, можно выполнять FISH для SRY или для Yp. Лишь меньшинство случаев ДГ XY может быть объяснено полной или частичной делецией или мутацией SRY, или мутацией SF-1. Большинство пациентов имеют 46,XY и положительный результат на SRY и SF-1. Секвенирование открытых рамок считывания SRY или SF-1 для мутаций дает положительный результат только в 30% случаев у пациентов с ДГ 46,XY [60, 61, 69, 79]. Некоторые изолированные и синдромальные формы ДГ XY могут быть диагностированы молекулярными методами с помощью цитогенетики, хромосомных микрочипов или секвенирования известных генов (см. табл. 16.4). Например, НПР 46,XY в сочетании с врожденным пороком сердца может создавать подозрение на мутацию GATA4 [80]. Однако теперь в клинической практике доступно секвенирование следующего поколения, способное уточнить эту догадку, и оно должно быть приоритетным в качестве диагностического инструмента для выявления этиологии заболевания.

Кроме того, полногеномные исследования хромосомных микрочипов выявили множество редких вариантов числа копий у пациентов с ДГ 46,XY и тестикулярными и овотестикулярными НПР 46,XX [82, 83], включая делеции и дупликации в SOX3, 84 GATA4, 82 WWOX, 85 и DMRT1 [83]. Делеции или дупликации в восходящей промоторной области SOX9 связаны с изолированными и семейными случаями ДГ у 46,XY и тестикулярными НПР у 46,XX [86, 87].

Если обнаружена мутация или транслокация, захватывающая SRY, отца следует протестировать на возможную семейную мутацию, поскольку мутации SRY могут приводить к появлению полного спектра фенотипов — от 46,XY фертильных мужчин, людей с интерсексуальным строением гениталий до женщин с частичной и полной ДГ. Из-за потенциальных аутосомных модификаций очень трудно предсказать риск фенотипического проявления ДГ у потомства XY.

Лечение дисгенезии гонад у пациентов XY

Основной проблемой при лечении пациентов XY с ДГ является риск развития гонадобластомы, опухоли смешанного типа, происходящей из герминативных клеток и клеток полового тяжа. Риск развития гонадобластомы у пациентов XY с ДГ увеличивается с возрастом и, по оценкам, достигает 30% к 30-летнему возрасту [66, 88, 89]. Из-за высокого риска развития гонадобластомы пациентам обычно проводят профилактическую или лечебную гонадэктомию в первом десятилетии жизни. Пациенты регулярно проходят ультразвуковое исследование каждые 6 месяцев начиная с 2-летнего возраста, пока не будет выполнена гонадэктомия. С появлением лапароскопических методов инвазивность этих операций снижается, а результаты улучшаются [89].

У больных XY с чистой ДГ половые органы и половая принадлежность однозначно женские. Сообщений о случаях гендерной дисфории не поступало. У пациентов с частичной или смешанной ДГ степень генитальной маскулинизации может быть использована для первоначального определения пола. Однако вопросы гендерной идентичности действительно возникают в частичном и смешанном ГД и рассматриваются далее в разделе ведения пациентов [90].

Чтобы завершилось развитие вторичных половых признаков, необходимо в период полового созревания начинать проведение заместительной терапии половыми стероидами. Заместительная терапия половыми стероидами необходима не только для развития вторичных половых признаков, но и для увеличения роста и формирования нормальной минеральной плотности

костной ткани. Рост, вес и плотность костной ткани должны регулярно контролироваться. Кроме того, перед индукцией полового созревания с заместительной терапией экзогенными гормонами, а затем ежегодно в течение первых 2 лет должна проводиться двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA) для определения минеральной плотности костной ткани. Если первые три сканирования DEXA считаются нормальными, затем исследование можно проводить каждые 2–3 года.

Поскольку часто присутствует нормальная матка, гистерэктомия используется не так часто, с целью сохранения детородного потенциала с помощью методов экстракорпорального оплодотворения. Несмотря на это, большинство пациенток по неизвестным причинам не вынашивают беременности [11]. Пациенты XY со смешанной ДГ и более выраженной маскулинизацией наружных гениталий часто воспитываются как мужчины и, следовательно, им требуется постоянная терапия тестостероном в виде внутримышечных инъекций, трансдермальных терапевтических систем или геля.

Дифференциальный диагноз: синдром тестикулярной регрессии

Синдром тестикулярной регрессии (testicular regression syndrome, TRS), также известный как синдром исчезнувших яичек, возникает в результате нарушения кровообращения после первоначального возникновения яичек, наиболее вероятно после сосудистого тромбоза или перекрута яичек [91–94]. Внутренние и наружные половые органы развиваются по-разному, что предположительно зависит от того, в какое время происходит потеря семенников плода [92, 93, 95, 96]. Редко пациенты могут во взрослом возрасте характеризоваться как женщины с первичной аменореей [95, 96]. В типичном случае TRS характеризуется примитивным придатком яичка и семенным канатиком в присутствии фиброзного узелка с отложением гемосидерина, а не полоской или дисгенетическими гонадами, наблюдаемыми при ДГ у 46,XY [91, 92, 97]. Наличие структур семенного канатика, отсутствие мюллеровых производных и типичный мужской внешний фенотип позволяют предположить наличие жизнеспособных семенников на ранних стадиях развития и их позднюю внутриутробную или раннюю неонатальную регрессию. Диагностические критерии изложены в табл. 16.4.

TRS выявлялся с частотой 5% случаев среди мужчин, страдающих крипторхизмом, и в 12% случаев у пациентов старше 1 года, страдающих крипторхизмом [91, 98]. Правильный диагноз TRS, в противоположность ДГ 46,XY, необходим из-за значительного злокачественного потенциала интраабдоминально расположенных или дисгенетических яичек. Мутационный анализ SF-1 как причины TRS не выявил никакой связи между мутациями в SF-1 и TRS99, и этиология TRS остается неизвестной. Хотя это состояние считается довольно частым, оптимальная тактика не разработана. Не было опубликовано никаких сообщений об опухолях семенных клеток яичек при TRS, что позволяет предположить, что иссечение остатков гонады, вероятно, не требуется [94].

Нарушения половой дифференцировки: нарушения биосинтеза андрогенов у 46,XY

НПР у 46,XY с фенотипами, варьирующимися от типично женского до мужского с недостаточной вирилизацией у XY, также может быть результатом дефектов стероидогенных ферментов (*рис. 16.9*) (см. главу 4). Биосинтез тестостерона имеет существенное значение для развития вторичных половых признаков у лиц XY, включая дифференцировку вольфовых структур, опущение яичек в мошонку и маскулинизацию наружных половых органов после превращения в ДГТ. Кроме того, мутации в продуктах клеток Сертоли, таких как АМГ или его рецептор, могут привести к неполной регрессии женских внутренних половых органов. Мутации путей синтеза и действия тестостерона или восходящих регуляторов производства тестостерона могут привести к неполной вирилизации или регрессии мюллеровых структур у мужчин XY. Однако у этих пациентов семенники имеют нормальные размеры.

Врожденная липоидная гиперплазия надпочечников

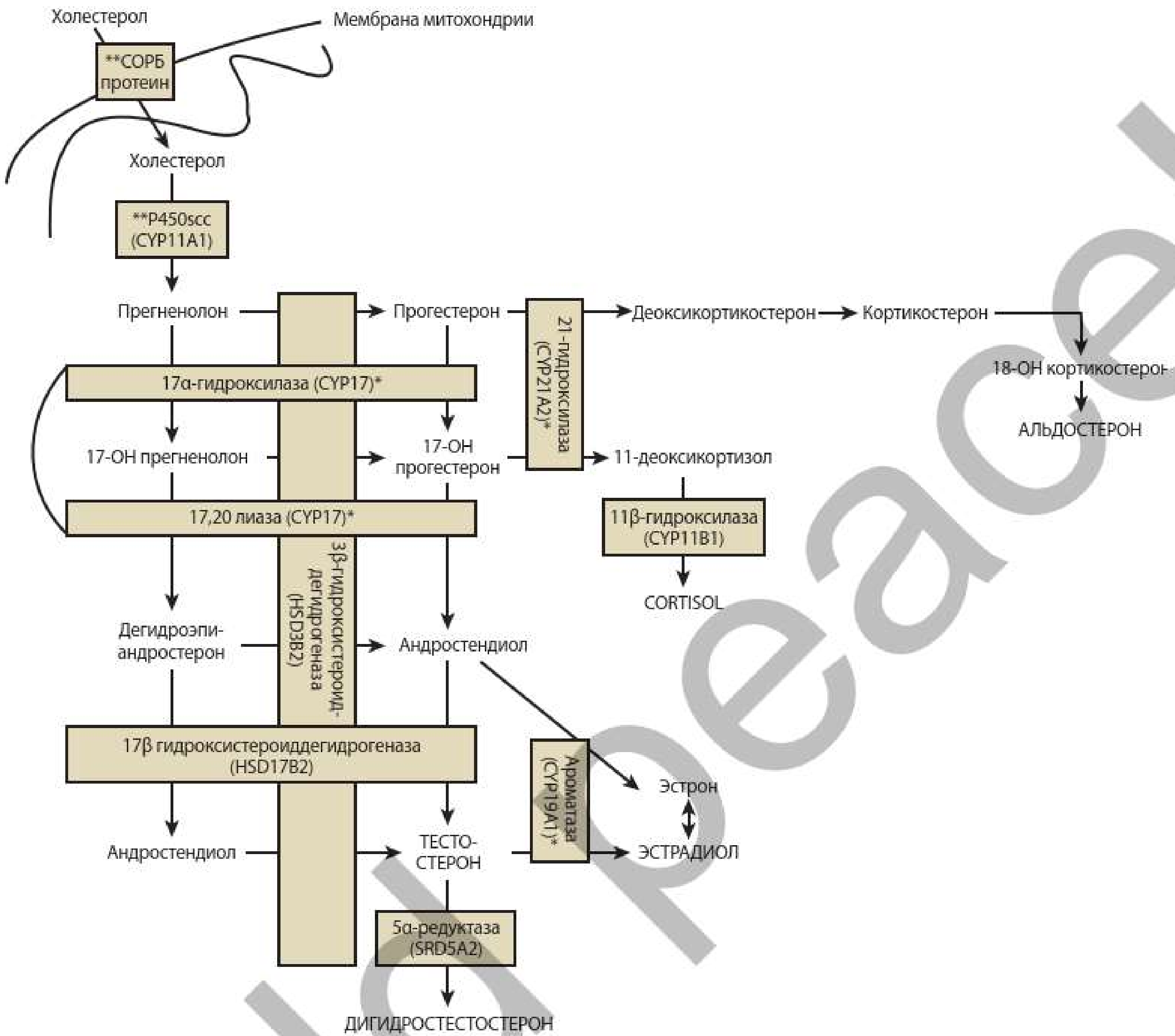
Мутации в генах, кодирующих белки, участвующие в начальных ферментативных этапах стероидогенеза, таких как СОРБ и расщепление боковой цепи цитохрома P450 (P450scc, также известный как CYP11A1) [100, 101], приводят к глобальному подавлению надпочечникового и гонадного стероидогенеза. Накопление холестерина в надпочечниках и гонадах в конечном счете приводит к первичной надпочечниковой и гонадной недостаточности [102]. СОРБ транспортирует холестерин через внутренние и внешние митохондриальные мембраны стероидогенных клеток. P450scc катализирует начальную реакцию во всех стероидогенных тканях, превращение холестерина в прегненолон (см. рис. 16.9) [103, 104]. При гистологическом исследовании в надпочечниках у пациентов с мутациями в белке СОРБ или P450scc имеются липидные вакуоли. Однако у пациентов с мутациями СОРБ наблюдается гиперплазия надпочечников, тогда как у пациентов с мутациями P450scc увеличение надпочечников обычно не наблюдается.

Симптомы и диагностика врожденной липоидной гиперплазии надпочечников

Врожденная липоидная гиперплазия надпочечников (липоидная ВГН) обычно сопровождается гипонатриемическим адреналовым кризом при рождении, который обычно приводит к летальному исходу, если его немедленно не диагностировать и не лечить; однако имеются сообщения о задержке проявлений. У всех больных XY присутствует женский фенотип или в случае частичного дефекта некоторая степень генитального диморфизма. XX пациентки проявляют признаки надпочечниковой недостаточности только при рождении.

46,XY пациенты имеют семенники, у них отсутствуют мюллеровы структуры из-за наличия АМГ, частично или полностью производные вольфовых структур из-за отсутствия биосинтеза тестостерона и имеется слепой вагинальный ход. Спектр внешнего генитального фенотипа колеблется от женского до интерсексуальных

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/



*Дефицит оксидоредуктазы P450 приводит к частичной потере активности этого фермента.
**Дефекты обоих этих белков приводят к развитию врожденной липоидной гиперплазии надпочечников.

РИС. 16.9. Механизмы стероидогенеза в надпочечниках. Многие нарушения половой дифференцировки обусловлены нарушениями стероидогенеза, причем большинство из них происходят в надпочечниках

гениталий. Яички могут находиться в брюшной полости, паховом канале или половых губах. Кроме того, внутриутробная недостаточность глюкокортикоидов приводит к повышению уровня АКТГ, что клинически проявляется генерализованной гиперпигментацией при рождении.

Частичный дефицит белка СОРБ у пациенток 46,XX может привести к спонтанному половому созреванию, менархе и ановуляторной менструации, поскольку яичники способны вырабатывать эстроген через СОРБ-независимые пути [102, 105, 106]. Однако в период полового созревания у женщин XX развиваются множественные кисты в яичниках, возможно, в результате ановуляции. Поскольку яичники не вырабатывают стероиды до полового созревания, они уклоняются от вызванного холестерином повреждения, которое происходит в надпочечниках с рождения [106].

Точная диагностика ВГН надпочечников проводится путем секвенирования генов СОРБ или CYP11A1. Характерные биохимические нарушения представлены в табл. 16.4.

Лечение врожденной липоидной гиперплазии надпочечников

Пациентам следует назначать физиологические заместительные дозы глюкокортикоидов и минералокортикоидов. В начале полового созревания пациентам следует давать половые гормоны в соответствии с фенотипическим полом.

Дефицит 3β-гидроксистероиддегидрогеназы

Этот редкий вариант ВГН может иметь широкий спектр фенотипических проявлений — от классического симптомокомплекса (потеря натрия,

World peace!

с диапазоном наружных половых органов от женских до интерсексуальных гениталий у лиц, генетически имеющих кариотип XY) до атипичного (отсутствие потери натрия и более позднего развития симптоматики). Редкие дефекты надпочечниковой и гонадной 3β-гидроксистероиддегидрогеназы (*HSD3B2*) влияют на синтез трех основных стероидных гормонов надпочечников: кортизола, альдостерона и тестостерона. В результате развивающийся фенотип — это надпочечниковая недостаточность у пациентов XX и XY, а генитальная неопределенность только у пациентов XY.

Дефицит 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы

Для биосинтеза надпочечников и половых гормонов требуется цитохром P450 17α-гидроксилаза/17,20-ЛиАЗа (P450C17), кодируемая геном CYP17A1. Здесь один белок P450C17 катализирует два этапа стероидогенного пути, каждый из которых необходим для синтеза половых стероидов и глюкокортикоидов. Мутации в этом гене в конечном итоге приводят к снижению синтеза кортизола со смещением равновесия стероидогенеза в сторону минералокортикоидного предшественника, обладающего минералокортикоидной активностью (см. рис. 16.9). Единичные случаи дефицита 17,20-лиазы обусловлены мутациями в гене цитохрома B5 (CYB5A), который опосредует специфическое аллостерическое взаимодействие между CYP17A1 и POR [107, 108].

Симптомы и диагностика дефицита 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы

У большинства пациентов в период полового созревания имеются первичная аменорея, гипертензия с низким содержанием ренина и гипокалиемия (вследствие повышенного содержания минералокортикоидов). Это аутосомно-рецессивное расстройство приводит к появлению интерсексуальных гениталий только у пациентов 46,XY. При этом фенотипы 46,XY варьируются от женских наружных органов без развития вольфовых структур до гениталий неопределенного строения с частичным развитием мужской протоковой системы, в зависимости от тяжести ферментативного дефекта. У всех пациентов наблюдается регрессия мюллериановских структур, обусловленная наличием функционирующих клеток Сертоли. В отличие от людей с дефицитом 3βHSD или липоидной ВГН, у пациентов не развивается адреналовый криз из-за наличия предшественников глюкокортикоидов, которые проявляют некоторую активность [109]. Биохимические диагностические критерии изложены в табл. 16.4. Диагностика только по гормональному профилю может дать неоднозначные результаты, а точный диагноз — это секвенирование гена CYP17A1. Редкие мутации CYP17A1, вызывающие изолированный дефицит 17,20-лиазы, влияют только на биосинтез половых стероидов и приводят к появлению изменчиво феминизированных 46,XY индивидов с нормальным уровнем кортизола.

Тактика при дефиците 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы

Пациентам необходимо назначать глюкокортикоиды и соответствующие препараты половых стероидов в физиологических дозах с целью развития вторичных половых признаков.

Дефицит P450-оксидоредуктазы

Дефицит цитохрома P450 был недавно охарактеризован в качестве причины ВГН, которая влияет на ферментативную активность всех микросомальных ферментов P450, включая стероидогенные ферменты P450c17, P450c21 и P450аро [111–113]. Так как POR — это флавопротеин, необходимый для действия всех микросомальных ферментов P450 (см. рис. 16.9), дефицит POR вызывает частичную потерю ферментативной активности нескольких ферментов. Таким образом, дефицит POR представлен широким спектром фенотипических проявлений и особенно трудно поддается диагностике с использованием сывороточных гормонов, а точный диагноз ставится путем секвенирования генов. Частичный ферментативный дефицит 21α-гидроксилазы обусловливает фенотип ВГН и вирилизацию у XX особей, в то время как частичный дефицит 17α-гидроксилазы обусловливает недостаточную вирилизацию у лиц XY. Дефицит ароматазы, вторичный по отношению к дефициту POR, является вероятной причиной вирилизации матерей, вынашивающих плод с дефицитом POR.

В дополнение к генитальному фенотипу некоторые пациенты с дефицитом POR имеют нарушения строения скелета, известные как синдром Антли–Бикслера (Antley–Bixler syndrome, ABS). Эти скелетные пороки развития включают краниосиностоз, плечелучевой синостоз, гипоплазию средней части лица и стеноз хоан и др.

Симптомы и диагностика дефицита оксидоредуктазы

Уникальная патофизиология недостаточности POR может приводить к широкому спектру фенотипических проявлений, который развивается у пациентов XX и XY в пренатальном периоде, например, как новорожденные с интерсексуальными гениталиями или как XX подростки с аменореей и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Во время пренатального скрининга этот диагноз следует рассматривать в контексте дифференцировки с низким уровнем эстриола у беременной женщины, но при нормальном ультразвуковом исследовании и вирилизации. Эндокринные изменения указаны в табл. 16.4. Большинство пациентов имеют сложные гетерозиготные мутации POR. Наиболее распространенными мутациями являются Ala287Pro у европеоидных [114] и Arg457His у японских пациентов [115]. Более серьезные генитальные и скелетные пороки развития связаны с утратой аллелей, кодирующих функции, в то время как миссенс-мутации приводят к легким и умеренным генитальным и скелетным порокам развития [114].

Дефицит 17β-гидроксистероиддегидрогеназы

Фермент 17β-HSD3 является членом семейства 17β-HSD и катализирует превращение Δ4A в тестостерон в семенниках (см. рис. 16.9). Это редкая причина НПР у 46,XY: менее чем 30 зарегистрированных случаев в литературе.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Симптомы и диагностика дефицита 17β-HSD3

У лиц XY с женскими наружными гениталиями дефицит HSD17B3 трудно распознать в младенчестве, поскольку у них не проявляется никаких других значимых клинических проблем, а лабораторные показатели имеют почти нормальные значения. Однако в зависимости от степени остаточной ферментативной активности дефицит HSD17B3 может вызывать целый ряд симптомов сниженной вирилизации у лиц XY при рождении — от пустой расщепленной мошонки с перинеоскротальной гипоспадией до клиторомегалии и заднего лабиоскротального сращения. Яички могут быть не опущены или находиться в половых губах. Мюллеровы протоки отсутствуют, но интересно, что производные вольфовых протоков присутствуют, несмотря на снижение выработки тестостерона. Во время полового созревания у пациентов 46,XY может развиваться прогрессирующий адренархе, включая вирилизацию, увеличение клитора/фаллоса, развитие мышц и груди, опущение яичек и присутствие тестостерона в плазме крови в пределах уровня нормального диапазона для мужчин в пубертате [116, 117]. На сегодняшний день не было зарегистрировано ни одной пациентки 46,XX женщины. Биохимические изменения у пациентов с мутациями HSD17B3 представлены в табл. 16.4.

Лечение дефицита 17β-HSD3

Пациентов XY могут растить как женщин [109, 111] или как мужчин. Однако в одном из исследований до 40% пациентов XY, которые были воспитаны как женщины, успешно сменили гендерные роли в период полового созревания [111]. Общие вопросы ведения пациентов далее рассматриваются в этой главе.

Дефицит 5α-редуктазы 2-го типа

Дефицит SRD5A2 развивается в результате дефекта фермента, который преобразует тестостерон в ДГТ. ДГТ отвечает за дифференцировку наружных половых органов мужчин (см. рис. 16.2). Превращение тестостерона в ДГТ в периферических тканях представляет собой необратимую реакцию, катализируемую двумя изоферментами 5α-редуктазы: SRD5A1 и SRD5A2. Во время полового созревания изофермент SRD5A1 активен в фибробластах кожи. Во время внутриутробного развития изофермент SRD5A2 экспрессируется в тканях кожи половых органов и мужских вспомогательных половых органах. Мутации в SRD5A2 приводят к недостаточной маскулинизации наружных половых органов (например, к таким проявлениям, как микропенис, гипоспадия промежности). Исследование внутренних половых органов демонстрирует нормально дифференцированные вольфовы протоки, без мюллеровых структур, в дополнение к слепому влагалищному мешочку [118, 119]. Биосинтез в надпочечниках и половых железах остается нормальным.

Симптомы и диагностика дефицита 5α-редуктазы 2-го типа

У детей 46,XY с мутациями в SRD5A2 степень выраженности признаков обоих полов варьируется от изолированной гипоспадии до тяжелых нарушений маскулинизации, сопровождающихся гипоспадией промежности, микропенисом, расщеплением мошонки и гипоплазией предстательной железы [120]. В период полового созревания у пациентов 46,XY происходит резкое увеличение синтеза тестостерона, который может вызвать развитие мужских вторичных половых признаков, таких как мужские пропорции тела, огрубение голоса и увеличение полового члена. Тем не менее у этих людей имеются необычно тонкие волосы на верхней губе. Из-за недоразвития предстательной железы и семенных пузырьков их сперма очень вязкая, а объем эякулята крайне небольшой (< 1 мл), хотя спермограмма в норме. Пациенты, которые при рождении однозначно принадлежат к женскому полу, в период полового созревания часто обращаются с жалобами на аменорею, огрубение голоса, клиторомегалию и увеличение мышц. В отличие от дефицита 17β-HSD3 и НЧА, мутации в SRD5A2 не вызывают гинекомастии в период полового созревания. Лица 46,XX с дефицитом SRD5A2 имеют типичные женские половые признаки и фертильны, но у них наблюдается задержка полового созревания и наличие редких лобковых волос.

Диагноз дефицита SRD5A2 в раннем младенчестве и при половом созревании может быть поставлен на основании повышенного отношения тестостерона к ДГТ (в норме < 30:1) либо со стимуляцией ХГЧ, либо без нее [118, 121]. ДГТ низок у младенцев, но может достигать почти нормальных уровней в подростковом возрасте без лечения, предположительно, за счет периферической активности SRD5A1. Если диагноз заподозрен во время предпубертатного периода детства или в подростковом возрасте, то стимуляция ХГЧ необходима для выявления диагностических уровней гормонов, поскольку гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось не активна. Пациенты XX фенотипически не имеют отклонений от нормы, но имеют те же биохимические отклонения (обозначенные в табл. 16.4), что и пациенты XY.

Дефинитивная диагностика осуществляется с помощью секвенирования гена SRD5A2. Гомозиготные или сложные гетерозиготные мутации были зарегистрированы во всех пяти экзонах этого гена. На сегодняшний день было обнаружено более 50 мутаций в SRD5A2, начиная от точечных мутаций, приводящих к миссенс- или нонсенс-мутациям, делециям и однородительской изодисомии [122].

Ведение пациентов с дефицитом 5 α-редуктазы типа 2

Это аутосомно-рецессивное расстройство было описано у ряда кровнородственных семей в Турции, Новой Гвинее, Саудовской Аравии и Доминиканской Республике. Многие пациенты XY с этим расстройством воспитываются как женщины в детстве, но с наступлением половой зрелости ассоциируют себя с мужским полом [117, 123, 124]. Неясно, почему существует такая высокая распространенность изменения гендерной идентичности при этом расстройстве, но это, по-видимому, не связано со степенью маскулинизации внешних половых органов при рождении [125]. Местное применение топических форм ДГТ в области

World peace!

лобка способствует фаллическому росту до наступления полового созревания, а местное применение приводит к увеличению волос на лице и теле. Эти пациенты нефертильны сами по себе, несмотря на их нормальное количество сперматозоидов, из-за очень высокой вязкости эякулята. Однако восстановление фертильности возможно при хирургической коррекции мужской мочеполовой системы или с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

Альтернативный путь синтеза фетальных тестикулярных андрогенов

Альтернативный путь синтеза андрогенов через преобразование прогестерона 17-ОН-прогестерона в ДГТ был описан в семьях и у отдельных пациентов 46,XY с НПР. Количество аллельных мутаций в двух генах AKR1C2 и AKR1C4 определяет степень изменения генитального фенотипа [126].

Изолированные расстройства у лиц 46,XY/ Особенности полового развития при нормальным уровне тестостерона

Домен Mastermind-like domain containing 1 (MAMLD1) экспрессируется во время развития клеток Лейдига у плода и играет важную роль в модуляции синтеза фетального тестостерона. Нонсенс-мутации в *MAMLD1* были идентифицированы в нескольких спорадических случаях НПР у 46,XY DSD с выраженной гипоспадией и микрофаллосом [127,128]. Мутации в *MAMLD1* приводят к снижению трансактивирующих свойств MAMLD1 [129] и снижению экспрессии тестостерона и CYP17A1 *in vitro* [130]. Специфичные полиморфизмы *MAMLD1* также были связаны с гипоспадией [131].

Нарушения действия андрогенов у 46,XY

Синдром частичной и полной нечувствительности к андрогенам

При наличии нормальных гонад и биосинтеза стероидов снижать воздействие циркулирующего стероида на определенные ткани могут также мутации рецепторов стероидных гормонов. Мутации РА, который расположен на Х-хромосоме, приводят к появлению НЧА. И тестостерон, и ДГТ могут связываться с РА и транскрипционно активировать последующие гены. РА играет важную роль в дифференцировке мужских внутренних и наружных половых органов и в поддержании сперматогенеза. В настоящее время регистрируется оценочная частота встречаемости 1:20 400 XY живорождений, у которых было идентифицировано более 300 мутаций.

НЧА характеризуется целым рядом фенотипов у лиц 46,XY — от типично женских XY, называемых фенотипами полной НЧА, до фенотипических мужчин XY. При полной НЧА основным проявлением со стороны репродуктивной системы являются аменорея, обычно проявляющаяся в период полового созревания, и связанное с этим бесплодие [132, 133]. Другой крайностью является минимальная НЧА, при которой у фенотипических мужчин часто присутствуют бесплодие, гинекомастия или гипоспадия. Пациенты, у которых проявляется генитальная неоднозначность в различной степени, называются пациентами с частичной НЧА. Полная НЧА обычно ассоциируется с полным отсутствием связывания андрогенов и активации РА. Кроме того, практически отсутствует корреляция между процентом остаточной активности РА и фенотипом, что позволяет предположить, что другие генетические модификаторы могут изменять этот фенотип. Даже внутри одной семьи фенотип, полученный в результате одной и той же мутации, может варьироваться от частичной до полной НЧА [135, 136].

Большинство мутаций, приводящих к НЧА, вызваны одиночными аминокислотными заменами, которые составляют примерно 90% случаев. Мутации обнаруживаются по всему гену, причем большинство мутаций находится в пределах лигандсвязывающего домена. Экзон 1 редко содержит ключевую мутацию [137]. Большинство случаев наследуются, но 30% всех случаев НЧА вызываются мутациями *de novo*, что согласуется с другими Х-сцепленными признаками [138].

При семейных случаях частичной НЧА, а также при семейных и спорадических случаях полной НЧА мутации в экзонных последовательностях РА обнаруживаются в 85–90% случаев [135, 137]. Напротив, обнаруживаемые мутации в РА составляют лишь от 10 до 15% спорадических случаев с гормональным профилем и клинической картиной, наводящей на мысль о частичной НЧА *de novo* [135], а молекулярный дефект в этих случаях неизвестен. Несмотря на то что генотипы, вызывающие полную НЧА, являются последовательными в фенотипическом представлении, при частичной НЧА существует фенотипическая изменчивость среди лиц, несущих одну и ту же мутацию, и многие люди с рабочим диагнозом частичной НЧА не будут иметь мутаций РА. Термин частичной НЧА должен применяться только для пациентов, у которых были обнаружены мутации РА, вызывающие данное отклонение.

Симптомы и диагностика синдрома нечувствительности к андрогенам

Фенотипы больных с частичной НЧА крайне неоднородны. У пациентов в младенчестве или детском возрасте присутствует различная степень вирилизации, проявляющаяся такими признаками, как микропенис, крипторхизм и перинеоскротальная гипоспадия. У младенцев и детей могут наблюдаться односторонние или двусторонние паховые грыжи. Яички присутствуют и функционируют, производя высокие уровни тестостерона и АМГ, что приводит к вариабельному развитию производных вольфовых структур и регрессии мюллеровых структур у большинства пациентов [139]. У пациентов, находящихся в периоде полового созревания, развитие груди и редкие лобковые волосы наводят на мысль о НЧА и помогают дифференцировать ее с дефицитом SRD5A2.

Полная НЧА обычно проявляется в период полового созревания первичной аменореей. При физикальном осмотре обнаруживаются короткое слепое влагалище, отсутствующая матка, а иногда и яички, которые пальпируются в паху или половых губах. Тестостеронзависимые производные вольфовых структур и простаты

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

отсутствуют или рудиментарны. Рост, созревание костей и развитие груди происходят в пределах нормы, но лобковые и подмышечные волосы, опосредованные андрогенами, отсутствуют или редки. Идентичность и поведение пациентов являются женскими без гендерной дисфории [140]. Реже полная НЧА может проявляться в младенчестве с фенотипически женскими гениталиями и наличием объемных образований в паху или половых губах, представляющих собой яички.

Диагностические критерии для определения уровня гормонов в сыворотке крови представлены в табл.16.4. У детей в предпубертате базальные уровни ЛГ и тестостерона могут быть нормальными, но стимуляция ХГЧ вызывает гиперергическую андрогенную реакцию (утроение уровня тестостерона и ДГТ вместо удвоения). При осмотре и УЗИ органов малого таза выявляются яички в брюшной полости и отсутствие мюллеровых структур.

Молекулярно-генетическое тестирование гена РА обнаруживает мутации более чем у 95% пробандов с полной НЧА. Было показано, что молекулярное тестирование является более точным, чем биохимические анализы на предмет функции РА, которые были дискредитированы из-за высокой степени вариабельности в зависимости от места забора и лаборатории [141]. Секвенирование экзонов РА от 2 до 10 на основе ПЦР может быть выполнено рутинно [142], как и секвенирование гораздо более длинного экзона 1 и некоторых интронных и промоторных областей. Также доступно выявление делеции/дупликации гена РА. Пренатальное тестирование с помощью анализа мутаций проводится представителям семей, в которых аллель, вызывающий НЧА, был идентифицирован у одного из членов семьи [135].

Дефекты рецепторов лютеинизирующего гормона

Гипоплазия клеток Лейдига

Гипоплазия клеток Лейдига или аплазия — это расстройство, вызванное инактивирующими мутациями совместного рецептора G-белка, связанного с человеческим ЛГ и хориогонадотропином (LHCGR). Он характеризуется нарушением дифференцировки клеток Лейдига и выработки тестостерона. В период внутриутробного развития плацентарный ХГЧ стимулирует клетки Лейдига вырабатывать тестостерон, что приводит к появлению мужских внутренних и внешних половых органов. ЛГ начинает преобладать в течение третьего триместра беременности и неонатальной жизни, чтобы завершить развитие клеток Лейдига и продолжить производство тестостерона.

Было идентифицировано более 20 инактивирующих мутаций LHCGR, распределенных по всему гену [143, 144], которые вызывают разную степень потери активности рецепторов. Более тяжелые мутации, приводящие к отсутствию, снижению поверхностной экспрессии или снижению эффективности сцепления, обычно ассоциируются с однозначно женским фенотипом. Частичные инактивирующие мутации часто приводят к формированию недостаточно вирилизированного фенотипа с такими признаками, как микропенис или гипоспадия [145]. Одна специфическая мутация выделяет дифференциальные сайты связывания ХГЧ и ЛГ с одним и тем же рецептором. Вариант сцепления, приводящий к отсутствию экзона 10, был описан у 18-летнего мужчины, который имел нормальный мужской фенотип, задержку полового созревания, небольшие яички и задержку созревания костных структур [146]. Реакция рецептора на ХГЧ была нормальной, что свидетельствует о нормальном половом развитии плода. Однако LHCGR не был активирован ЛГ, что привело к задержке полового созревания и костного возраста.

Симптомы и диагностика гипоплазии клеток Лейдига

Пациентов с тяжелыми инактивирующими мутациями LHCGR часто не выявляют при рождении, и в период полового созревания у них развивается аменорея. Частично инактивирующие мутации присутствуют при рождении, с недостаточной вирилизацией наружных половых органов (например, микропенис, гипоспадия и крипторхизм). У женщин ХХ мутации LHCGR приводят к гипергонадотропному гипогонадизму с первичной аменореей или олигоменореей, поликистозом яичников и бесплодием [147–150]. Однако у женщин ХХ в период полового созревания происходит спонтанное появление волос на груди и лобке.

УЗИ органов малого таза демонстрирует отсутствие матки и маточных труб. Чтобы отличить пациентов с гипоплазией клеток Лейдига от пациентов XY с НПР, в качестве маркера функции клеток Сертоли яичек используется АМГ, уровень которого остается от нормального до высокого у пациентов с гипоплазией клеток Лейдига и низким до нулевого у пациентов XY с НПР [151]. Гистологический анализ яичка показывает наличие нормальных клеток Сертоли, но присутствуют гиалинизированные семенные канальцы без зрелых клеток Лейдига или сперматогенеза. У пациентов с частично инактивирующими мутациями может наблюдаться некоторый ранний сперматогенез с остановкой перед фазой спермиации. Таким образом, пациенты имеют потенциал для фертильности, если используют вспомогательные репродуктивные технологии.

Биохимические изменения представлены в табл. 16.4. Точная диагностика требует проведения секвенирования гена LHCGR для выявления делеций, инсерций и точечных мутаций.

Нарушения со стороны антимюллерового гормона или рецептора антимюллерового гормона

Синдром персистирующих мюллеровых протоков

Во время критического периода половой дифференцировки, между 10-й и 12-й неделями беременности, тестикулярный АМГ вызывает регрессию мюллеровых производных. Инактивирующие мутации в АМГ или рецепторе АМГ II типа (АМГР2) у людей XY могут нарушать эту регрессию, что приводит к развитию как мужских, так и женских внутренних половых органов при типичных мужских внешних гениталиях.

World peace!

Симптомы и диагностика синдрома персистирующих мюллеровых протоков

Диагноз синдрома персистирующих мюллеровых протоков (СПМП) обычно ставится случайно во время абдоминальных визуализационных исследований или хирургической ревизии брюшной полости [152]. Пациенты XY с СПМП фенотипически являются мужчинами. Помимо наличия матки и маточных труб в дополнение к мужским внутренним и наружным гениталиям, они часто не имеют никаких клинических отклонений. Таким образом, истинную распространенность СПМП выяснить непросто. В подавляющем большинстве случаев при СПМП имеются мутации АМГ или АМРГ2 примерно в равных пропорциях [153, 154]. Наследование является аутосомно-рецессивным для обоих локусов.

У мальчиков также может наблюдаться крипторхизм (20%) или паховая грыжа [155], содержащая мюллеровы структуры, но нормальная вирилизация [154, 156]. Повышенная вероятность нахождения яичек в брюшной полости при СПМП объясняет повышенную частоту развития гонадобластомы [157].

Нарушения полового развития у лиц 46,XX

- Расстройства развития гонад у лиц с генотипом 46,XX включают тестикулярное НПР, овотестикулярное НПР, ДГ и преждевременное истощение яичников.
- Тестикулярное НПР у 46,XX возникает в результате нарушения активации каскада развития мужских признаков в гонаде у индивидуума с генотипом XX. Большинство пациентов однозначно являются представителями мужского пола, аномалия выявляется в подростковом возрасте или взрослом состоянии из-за бесплодия.
- Овотестикулярное НПР характеризуется наличием ткани у индивидуума, как яичниковой, так и тестикулярной. Оно наблюдается у лиц с кариотипом XX, XX/XY и реже у XY, обычно проявляется в младенчестве с целым рядом атипичных генитальных признаков.
- Тестикулярное и овотестикулярное НПР у лиц с генотипом 46,XX могут иметь общую генетическую этиологию, однако крайне важно обнаружить наличие ткани яичников для выбора оптимальной тактики.
- ВГН является состоянием, требующим неотложной медицинской помощи для коррекции адреналовых кризов и адекватной заместительной терапии стероидами. Воздействие избытка андрогенов на этапе эмбрионального развития может вызвать вирилизацию наружных половых органов у лиц с генотипом XX. Семьям, в которых выявлено это расстройство с рецессивным типом наследования, наиболее часто вызываемое дефицитом CYP21A2, необходимо предложить медико-генетическое консультирование. Профессиональные сообщества не рекомендуют пренатальное лечение дексаметазоном.

Нарушения развития половых желез у лиц 46,XX

Тестикулярные нарушения/особенности полового развития у лиц с генотипом 46,XX

Аномальное наличие или активация основных генов, определяющих развитие яичек (SRY, SOX9, SOX3) у человека с генотипом 46,XX, может активировать каскад молекулярных реакций в направлении развития яичек, вызывая НПР [158]. У таких лиц могут развиваться различные фенотипы — от фенотипически характерного мужского до любой степени амбивалентности половых органов. При гистологическом исследовании гонад может обнаруживаться как незрелая ткань яичка, так и комбинация тестикулярной и яичниковой тканей у одного и того же индивидуума. По сравнению с НПР у XY, частота встречаемости тестикулярного НПР у XX DSD и овотестикулярного НПР у XX оценивается как гораздо меньшая — 1:20 000. Однозначно являются мужчинами [159] и носителями транслокации Xp:Yp, захватывающей ген SRY, 85% всех пациентов XX с тестикулярным НПР. Одна треть всех рекомбинаций происходит в точке доступа локуса PRKX на Xp22.3 и Y-гомологе PRKY [160]. В этих случаях часто наблюдается изменение баланса инактивации X в пользу X-хромосомы без Y-хромосомной транслокации [159, 161, 162] или скрытый мозаицизм [159, 163]. Редко встречающиеся семьи, у которых наследуется НПР у XX, как правило, характеризуются негативным SRY, и у членов таких семей с генотипом 46,XX может быть либо тестикулярное, либо овотестикулярное НПР, что предполагает общую этиологию двух форм НПР у 46,XX [164].

Проявления тестикулярных нарушений/особенностей полового развития у лиц с генотипом 46,XX

В классической медицинской литературе состояние людей с генотипом 46,XX и НПР, имеющих полностью маскулинизированные гениталии, было названо синдромом де ля Шапеля. Хотя некоторые характеристики тестикулярного НПР у XX, такие как малый размер яичек, азооспермия, гинекомастия и отсутствие вторичных половых признаков, объединяют 47,XXY (синдром Клайнфельтера) и тестикулярное НПР у XX [162], у последних не наблюдается уменьшение роста и не проявляются похожие проблемы при обучении и отклонения в поведении. При тестикулярном НПР у XX размер фаллоса варьируется от маленького до нормального и у пациентов сохраняется нормальная сексуальная функция.

Большинство случаев заболевания выявляется в подростковом возрасте, поскольку большинство пациентов однозначно являются представителями мужского пола. Иногда у пациентов раньше появляются недостаточно вирилизованные половые органы. Как правило, наличие SRY коррелирует с полностью маскулинизированными гениталиями.

Овотестикулярные нарушения/особенности полового развития у лиц с генотипом 46,XX

Овотестикулярное НПР (ранее известное как истинный гермафродитизм) определяется наличием как тестикулярной, так и яичниковой гонадной ткани у одного индивидуума. Ткань яичка характеризуется наличием семенных канальцев, а ткань яичника — наличием фолликулов. Оба типы тканей гонад могут сочетаться в пределах одной и той же гонады, которая известна как

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

овотестис. У лиц с генотипом 46,ХХ и овотестикулярным НПР двусторонний овотестис встречается в 20% случаев, овотестис с контралатеральным яичником или яичком — в 50% случаев, а яичник и яичко с разных сторон — в 30% случаев [165].

Преобладающая ткань внутри индивидуальной гонады обычно определяет, где в брюшной или тазовой области может быть обнаружена гонада. Гонады с высоким содержанием ткани яичек обычно находятся в мошонке, в то время как гонады с большим количеством ткани яичников обнаруживаются в брюшной полости [165]. Как сторона, так и количество тестикулярной ткани определяют вирилизацию внутренних и наружных половых органов.

Степень развития внутренних половых органов коррелирует с развитием ипсилатеральной гонады (показано в экспериментах Jost), как и в случае НПР у XY, может быть асимметричной. Развитие матки и маточных труб может происходить при наличии яичника или овотестиса. Тем не менее для полноценного развития вольфовых мужских структур требуется хорошо сформированное яичко. Развитие наружных половых органов регулируется выработкой гормонов яичка.

Овотестикулярные НПР у пациентов ХХ пересекаются с тестикулярными НПР у ХХ. Однако этиология овотестикулярного НПР является более гетерогенной, поскольку 90% всех ХХ пациентов с овотестикулярной ДСД не являются SRY-положительными.

Часть пациентов с овотестикулярными НПР имеют кариотип 46,XY, и среди них были редкие сообщения о мутациях, обнаруженных в SRY [60, 165, 166]. Приблизительно одна треть случаев овотестикулярного НРП — это мозаики, причем одна из клеточных линий содержит Yp-материал [165, 166]. Некоторые из этих мозаиков являются 46,XX/46,XY и могут фактически представлять собой химеры [167–171].

Было показано, что одна из форм синдромного овотестикулярного НПР обусловлена единственной мутацией гена в RSPO1 [172] и связана с гиперкератозом и плоскоклеточным раком.

Проявления овотестикулярных нарушений/ особенностей полового развития у лиц с генотипом 46,XX

Большинству пациентов овотестикулярное НПР диагностируют в младенческом возрасте из-за недоразвитости половых органов. Фенотип внутренних и наружных половых органов контролируется гормональным статусом гонад и часто отражает неравную комбинацию яичниковой и тестикулярной ткани внутри гонад. У всех пациенток регрессия мюллерового протока является неполной, однако матка остается незрелой, распространенным состоянием является однорогая матка. Однако у пациентов, больше фенотипически являющихся женщинами, придатки матки и влагалище, как правило, развиты лучше, и примерно у половины фенотипических женщин имеются менструации [153, 155].

Пациентки с высокой степенью маскулинизации и мужским фенотипом могут иметь некоторые рудименты матки, такие как простатическая маточка (простатическое влагалище). Фенотипическим мужчинам также присуща тенденция иметь двусторонние пальпируемые гонады или по крайней мере одну опустившуюся гонаду. Неопущенная гонада может быть интраабдоминальным яичником или овотестисом и располагаться в любой точке по пути опущения яичка.

В некоторых редких случаях у пациентов с однополыми гениталиями присутствует атипичный вторичный половой признак, противоречащий их полу, к которому их отнесли при рождении. Например, в период полового созревания у фенотипических пациенток может наблюдаться клиторомегалия и снижение тембра голоса, а у фенотипических мужчин — гинекомастия. В этих случаях ультразвук может не полностью продемонстрировать тестикулярную или гонадную природу любой из гонад, но биопсия гонад может однозначно продемонстрировать наличие как яичниковой, так и тестикулярной ткани.

Диагностика овотестикулярных нарушений/ особенностей полового развития у лиц с генотипом 46,XX

У мужчин без генитальных признаков гермафродитизма диагноз часто ставится во время обследования по поводу бесплодия или задержки полового созревания. У пациентов ХХ с тестикулярным НПР наблюдается гипергонадотропный гипогонадизм с повышением уровня ФСГ и ЛГ, снижением тестостерона и ДГТ и менее чем двукратным повышением ответа на стимулирующий тест с ХГЧ. В отличие от людей с ДГ или тестикулярной НПР у ХХ, гонады пациентов с овотестикулярноым НПР сохраняют в некоторой степени свою функцию и, следовательно, поддерживают нормальные уровни ФСГ, ЛГ, эстрадиола (E_2), тестостерона и ДГТ. У детей с кариотипом 46,XX и генитальной амбивалентностью биохимические диагностические критерии совпадают с таковыми у лиц 46,XX с тестикулярным НПР. Однако SRY является положительным только в 10% случаев у 46,XX с овотестикулярным НПР. Уровень АМГ в сыворотке крови является хорошим биохимическим индикатором функционирования тестикулярной ткани, наводящим на мысль о тестикулярном НПР у ХХ или овотестикулярном НПР [151]. УЗИ органов малого таза показывает отсутствие матки, а анализ спермы демонстрирует нормальный объем спермы при азооспермии. Сочетание как мужских, так и женских внутренних и наружных половых органов наводит на мысль об овотестикулярном НПР у 46,XX.

Генетические тесты, которые следует выполнить, включают FISH для SRY, показывающий положительный результат у 90% фенотипических мужчин ХХ с тестикулярным НПР. 10% пациентов ХХ с тестикулярным НПР и отрицательным SRY следует пройти обследование с помощью хромосомного микрочипа, чтобы исследовать наличие микродупликации или микроделеции промотора SOX9 [82, 86, 87], микродупликации или микроделеции промотора SOX3 [84] или скрытого мозаицизма Yp. Хромосомные микрочипы также обнаруживают наличие SRY и поэтому должны считаться приоритетными, особенно в случаях генитальной неопределенности. В случаях транслокации

World peace!

SRY следует оценить характер перестройки (транслокация в X-хромосоме или аутосоме), поскольку паттерны наследования и вопросы генетического консультирования различаются [158].

Важно отметить, что единственный способ подтвердить точный диагноз овотестикулярного или тестикулярного НПР — это исследование ткани гонад, при котором обе гонады тщательно проверяются на наличие ткани яичников. Полное отсутствие ткани яичников позволяет с высокой точностью диагностировать тестикулярное НПР у 46,XX, в то время как малейшее присутствие яичниковой ткани свидетельствует о наличии овотестикулярного НПР у 46,XX. Если получение биоптата гонад доступно, то он должен быть исследован на кариотип, случайный мозаицизм и мутации SRY, поскольку в гонадах экспрессия SRY была отмечена, несмотря на отсутствие Yp в кариотипе [159, 163, 173]. Пациенты с мозаицизмом 46,XX и 46,XY должны быть проверены на потенциальный химеризм, особенно если были зачаты с помощью ЭКО.

Лечение тестикулярных и овотестикулярных нарушений/особенностей полового развития у лиц с генотипом 46,XX

Основной проблемой у пациентов с тестикулярным или овотестикулярным НПР является хирургическое лечение таких состояний, как паховые грыжи, фистулы и злокачественные новообразования. В долгосрочной перспективе тактика направлена на детерминацию пола, что обсуждается далее в этой главе.

При овотестикулярном НПР наблюдается развитие опухолей гонад с частотой 5% [174, 175], которое, вероятно, отражает повышенный риск со стороны брюшных гонад, содержащих тестикулярную ткань, а также повышенный риск развития гонадобластомы при наличии дисгенетических гонад с Yp-структурами. Пациенты XX, фенотипически являющиеся мужчинами, с тестикулярным НПР, SRY-позитивные, не подвергаются повышенному риску развития гонадобластомы, поскольку у них отсутствует полная Y-хромосома. Некоторые сообщения также указывают на то, что риск развития рака молочной железы может быть повышен у пациентов 46,XX с тестикулярным и овотестикулярным НПР [176, 177].

Пациентки 46,XX с овотестикулярным НПР, с частично развитыми мюллеровыми структурами также могут иметь фолликулы в яичниках и потенциально способны выносить биологическую беременность до срока [165]. У всех зарегистрированных пациенток кариотип был 46,XX, что поддерживает убежденность в том, что пациентки с Y-хромосомой не могут забеременеть. Тем не менее есть описание случая пациентки 20% 46,XX/80% 46,XY с овотестикулярным НПР, которая успешно выносила беременность до срочных родов [175]. У мужчин с овотестикулярным НПР обычно наблюдается азооспермия, но встречаются редкие случаи зрелой спермы у таких мужчин [165, 178] и даже более редкие случаи отцовства при овотестикулярном НПР [165].

Поскольку большинство людей с генотипом XX и тестикулярным НПР являются носителями транслокации Xp:Yp, необходимо исследовать отцовский кариотип и выполнить FISH для SRY, чтобы определить, является ли отец носителем скомпенсированной транслокации или же транслокация произошла на зародышевой линии, или *de novo*. Мужчины, которые являются носителями скомпенсированной транслокации, могут произвести только потомство, которое является 46,XX SRY-положительным с тестикулярным НПР или 46,XY SRY-негативным с ДГ.

Дисгенезия гонад у лиц с генотипом 46,XX

Большинство случаев дисгенезии яичников связано с аномальным увеличением числа X-хромосом у лиц, фенотипически являющихся женщинами [179, 180]. Наиболее распространенным из них является синдром Шерешевского–Тёрнера, который ранее обсуждался как НПР вследствие отсутствия половой хромосомы. Нарушение развития яичников может происходить и при нормальном наборе женских половых хромосом, что называется ДГ у 46,XX, и может возникать изолированно или как часть синдрома. У девочек при рождении наблюдаются типичные женские гениталии, но девочки остаются сексуально инфантильными и не проходят нормального полового созревания. Недостаточность яичников при гипергонадотропном гипогонадизме в период полового созревания в значительной степени свидетельствует о дисгенезии яичников. Мюллеровы структуры развиваются нормально, но гистология гонад выявляет двусторонние полосовидные гонады. Пациентки часто страдают аменореей в подростковом возрасте или бесплодием в зрелом возрасте.

Несколько исследований семейных случаев дисгенезии яичников отмечают частые сообщения о кровном родстве, предполагая, что изолированная ДГ у 46,XX наследуется как аутосомно-рецессивное состояние [179, 181–183]. Мутации в гене рецептора ФСГ (РФСГ) были обнаружены в некоторых случаях [182, 184, 185], но они не объясняют фенотип во всех изученных популяциях [186, 187]. Также были описаны транслокации, захватывающие критическую область Xq13.3-q26 [188]. Молекулярная основа для ДГ у 46,XX остается невыявленной у большинства пациентов. Однако независимое полногеномное исследование, ставшее возможным с появлением экзомного секвенирования, привело к открытию множества новых генов, вовлеченных в развитие ДГ у 46,XX и/или ПНЯ [34, 189]. Ключевые гены включают в себя ооцит-специфические транскрипционные факторы (такие как N5RA1/ПФ1, NOBOX, FIGLA или FOXL2), факторы роста фолликулогенеза (BMP15, GDF9, INHA), рецепторы для гормонов ЛГ, ФСГ и эстрогенов, управляющих овариальным стероидогенезом, и белки, задействованные в репликации ДНК, репарации ДНК, мейозе, или стабильности хромосом (STAG3, HFM1, MCM8, MCM9). Каждый из них отвечает за развитие небольшого, минорного количества случаев, и понимание патогенеза развития яичников и формирования полигенного, многофакторного расстройства, вероятно, будет совершенствоваться в ближайшем будущем.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Нарушения половой дифференцировки: избыток андрогенов у лиц с генотипом 46,XX

Воздействие высоких концентраций андрогенов или предшественников андрогенов во время внутриутробного развития приводит к маскулинизации внутренних и внешних половых органов плодов с генотипом 46,XX. У этих больных в разной степени происходят развитие вольфовых структур и вирилизация наружных половых органов. У пациентов часто наблюдаются клиторомегалия, «мошонковидные» половые губы, наличие мочеполового синуса и фаллической уретры наряду с полностью развитыми мюллеровыми производными.

У детей XX с нормально развитыми гонадами и мюллеровыми структурами наиболее распространенными причинами генитальной амбивалентности являются вирилизирующие формы ВГН [190]. Инактивирующие мутации любого из стероидогенных путей ферментов, показанных на рис. 16.9, являются наиболее распространенными причинами вирилизации у младенцев XX, они обсуждаются далее в данной главе. Редкие мутации в CYP11A1, STAR, HSD3B2 и HSD17B3 способствуют развитию ВГН, что может привести к НПР у лиц с генотипом 46,XY или 46,XX (описаны ранее в разделе о НПР у 46,XY с нарушениями биосинтеза андрогенов).

Существуют три основных источника избытка андрогенов в матке: фетальный стероидогенез, фетально-плацентарный стероидогенез и материнские причины избытка андрогенов (т.е. ятрогенные, андрогенные опухоли).

Врожденная гиперплазия коры надпочечников

ВГН, в зависимости от задействованного фермента, может вызвать НПР 46,XY или 46,XX. Дефицит 21-гидроксилазы (CYP21A2) встречается более чем в 90% случаев ВГН и представляет собой наиболее распространенную этиологию появления амбивалентных гениталий у новорожденных [190–192]. Дефицит CYP21A2 приводит к блокированию путей биосинтеза как альдостерона, так и кортизола. Накопление 17α-гидроксипрогестерона приводит к сдвигу в сторону биосинтеза андрогенов, что способствует вирилизации плодов XX. Частота заболевания в общей популяции составляет 1:15 000 человек, но значительно выше в некоторых этнических группах, включая латиноамериканцев и евреев-ашкенази [193].

Мутации 11β-гидроксилазы (CYP11B1) составляют еще 5% случаев вирилизирующей ВГН [190, 194]. Как и при дефиците 21-гидроксилазы, новорожденные XX вирилизированы, но у новорожденных XY имеются типичные мужские гениталии. Блокада CYP11B1 приводит к повышению уровня альдостерона и андрогенов, направляя предшественников кортизола по пути биосинтеза других гормонов. Другие причины избытка андрогенов, связанные с надпочечниками, такие как дефекты оксидоредуктазы 3βHSD2 и P450, были рассмотрены выше в данной главе.

Проявления и диагностика врожденной гиперплазии надпочечников

Обычно плод с генотипом XX рождается с амбивалентными гениталиями. Однако существует широкий спектр фенотипов — от классической соль-теряющей формы или простой вирилизации до нетипичных форм, которые проявляются гиперандрогенией и преждевременным половым созреванием. Существует значительная корреляция между степенью активности фермента и клинической выраженностью фенотипических признаков [195]. На *рис. 16.10* показан широкий спектр генитальных фенотипов при ВГН.

Дефицит 21-гидроксилазы у лиц с генотипом XY часто не обнаруживается в периоде новорожденности, если только не сопровождается адреналовым кризом. У плодов с генотипом XY вирилизация не нарушена. У пациентов с генотипом XY часто наблюдаются преждевременная маскулинизация и ускоренное физическое развитие. Без лечения происходит

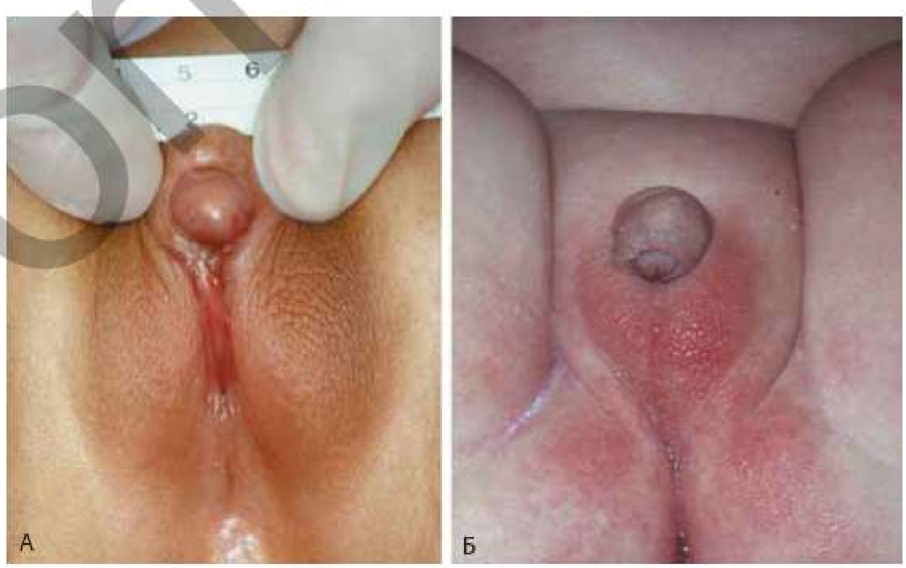


РИС. 16.10. Наружные половые органы двух пациентов с ВГН с мутациями CYP21A2 и различной степенью вирилизации: А. Половые губы кажутся частично сросшимися кзади и имеют некоторую исчерченность. Клитор умеренно гипертрофирован; **Б.** Половые губы полностью срослись и имеют вид мошонки. Гонады не пальпируются. Клитор сильно гипертрофирован и внешне напоминает пенис

World peace!

преждевременное окостенение эпифизов, что приводит к низкорослости.

Диагноз дефицита 21-гидроксилазы может быть первоначально установлен по повышенному уровню 17-ОН-прогестерона. Биохимические изменения представлены в табл. 16.4. Клинически дефицит 11-β-гидроксилазы может быть дифференцирован от дефицита 21-гидроксилазы по наличию артериальной гипертензии с гипокалиемическим алкалозом. Молекулярная диагностика может быть проведена с помощью секвенирования генов, она необходима для генетического консультирования семей, подверженных риску развития этого рецессивного расстройства.

Лечение врожденной гиперплазии надпочечников

Новорожденные с диагнозом недостаточности 21-гидроксилазы должны находиться под тщательным наблюдением на предмет возникновения адреналовых кризисов в раннем возрасте. Для новорожденных с дефицитом CYP21A2 или CYP11B1 заместительная терапия глюкокортикоидами имеет большое значение для предотвращения адреналовых кризов и нормализации уровня стероидогенных предшественников в сыворотке крови. Общество эндокринологов рекомендует отказаться от рутинного использования экспериментальных методов лечения для стимуляции роста и задержки полового созревания [196].

Когда-то семьям из группы риска для предотвращения избыточной вирилизации плода с генотипом XX предлагалось так называемое внутриутробное лечение при наступлении беременности с риском развития дефицита 21-гидроксилазы. Однако это весьма спорный вопрос, поскольку риск и польза для плода и матери плохо изучены. Пероральный прием дексаметазона беременной женщиной до момента определения пола плода (XY или XX) и установления гомозиготности мутации 21-гидроксилазы у плода, как сообщалось, возможно, является эффективным. Если плод женского пола и имеет мутацию, то пероральное лечение дексаметазоном продолжается до родов [197]. Однако, поскольку лечение систематически предлагалось вне контролируемых исследований, о проспективных результатах исследований не сообщалось и долгосрочные эффекты лечения неясны. Таким образом, этот вид лечения остается спорным, потому что: 1) семь из восьми плодов неоправданно подвергаются воздействию стероидов; 2) для одного из восьми плодов, которым лечение может принести пользу, оно не корректирует опасные для жизни проявления ВГН, а только уменьшает вирилизацию наружных половых органов; 3) долгосрочные последствия для матери и плода плохо изучены из-за отсутствия длительных исследований.

Все большее количество сообщений о неблагоприятных последствиях длительного воздействия стероидов вызывают озабоченность. Описанные нежелательные эффекты у матерей включают увеличение массы тела и усиление отеков. Известные эффекты лечения кортикоидами плода включают увеличение риска развития расщелины губы/неба и низкой массы тела при рождении. Исследования на животных моделях поднимают вопрос о нарушении развития нейронов. Недавнее исследование «случай-контроль», проведенное Каролинским институтом, показало снижение когнитивных функций у девочек, получавших лечение в утробе матери (а именно у девочек, которым лечение не принесло бы пользы) [198]. Соответственно, рекомендации профессиональных сообществ эндокринологов ясны и гласят, что такое лечение не должно проводиться вне проспективных, одобренных крупными учреждениями долгосрочных клинических испытаний [196, 199].

Дефицит P450-ароматазы

Ароматаза (CYP19A1) катализирует превращение андрогенов в эстрогены. Мутации, меняющие активность ароматазы, оказывают влияние на мужчин и женщин. Эстроген необходим для сперматогенеза у мужчин и для развития вторичных половых признаков у женщин.

Проявления и диагностика

Начальное проявление дефицита ароматазы — плацентарное, с вирилизацией матери [200–202]. У таких матерей обнаруживаются повышенные уровни предшественников андрогенов в печени, что вызывает вирилизацию их самих и вирилизацию плода XX. Результаты биохимических исследований представлены в табл. 16.4. ВГН является основным рассматриваемым дифференциальным диагнозом, и ее можно исключить с помощью теста со стимуляцией АКТГ, показывающего увеличение концентрации гормонов надпочечников, а не андрогенов.

У пациенток XX не наступает самопроизвольное половое созревание и часто имеются поликистоз яичников, повышенная вирилизация и аменорея с недостаточным развитием молочных желез [200, 203, 204]. У мужчин XY наблюдается нормальное половое созревание, но они страдают бесплодием из-за недостатка эстрогена, который необходим для сперматогенеза [202, 205, 206].

Что касается роста, то пациенты с генотипами и XX, и XY не проходят скачок роста в период полового созревания, а скорее проявляют линейный тип увеличения роста. Эти пациенты имеют высокий рост, но созревание скелета задерживается и рано развивается остеопороз [202, 207]. Пациенты часто жалуются на боли в костях [202]. Заместительной терапии половыми гормонами в период полового созревания посвящен раздел «Общие принципы ведения пациентов с расстройствами/отклонениями в половом развитии», приведенный в главе ниже.

Дефицит P450-оксидоредуктазы

Дефицит P450-оксидоредуктазы является редкой причиной неоднозначных гениталий у младенцев с генотипами 46,XX и 46,XY. Патофизиология и проявления подробно описаны в разделе о НПР у лиц с генотипом 46,XY.

Избыток андрогенов материнской этиологии

Прием андрогенов матерью является потенциальной причиной вирилизации новорожденных с генотипом XX. Однако современные прогестин-содержащие

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

оральные контрацептивы не содержат высоких концентраций андрогеннов, и эта причина вирилизации плодов с генотипом XX встречается редко [208–210]. Гормонально активные опухоли, такие как лютеомы, являются еще одной нетрадиционной причиной вирилизации матери и развития амбивалентных гениталий у ребенка с генотипом XX [211]. Редкие случаи развития *hyperreactio luteinalis*, кистозного поражения яичников, связанного с вирилизацией матери и плода, ассоциируются с вирилизацией XX в 15% случаев [211]. Хотя большинство случаев вирилизации плодов с генотипом XX вызывает ВГН, всегда следует учитывать онкологические и ятрогенные причины вирилизации матери и плода.

Общие принципы ведения пациентов с расстройствами/отклонениями в половом развитии

- С пациентом должна взаимодействовать опытная мультидисциплинарная команда.
- Ранняя диагностика имеет решающее значение для оптимального ведения. Новые геномные технологии (секвенирование экзома, хромосомные микрочипы), которые в настоящее время более доступны по затратам и срокам выполнения, должны быть в приоритете.
- Стратегия ведения должна учитывать консультирование, определение гендера, оценку риска развития злокачественных новообразований, потенциала фертильности, заместительную гормональную терапию, психосоциальный скрининг и поддержку, в том числе поддержку сверстников.
- Принятие решений по ведению пациента должно быть междисциплинарным и вовлекать самого пациента и его семью.

Пациенты с НПР повзрослели. То, что считалось редким и необычным явлением, наблюдавшимся лишь в нескольких узкоспециализированных академических центрах, получило широкое распространение. Во-первых, вопросы, связанные с ведением НПР, широко освещались в средствах массовой информации, питая общественные дебаты о гендерном распределении и правах пациентов на участие в принятии медицинских решений. Клинические проблемы, которые были ограничены интимной хирургией, распространились на лечение сниженной фертильности, злокачественных новообразований и психосексуальной дисфункции во взрослом возрасте, тем самым пополняя знания о многих других, более частых состояниях.

Междисциплинарный подход

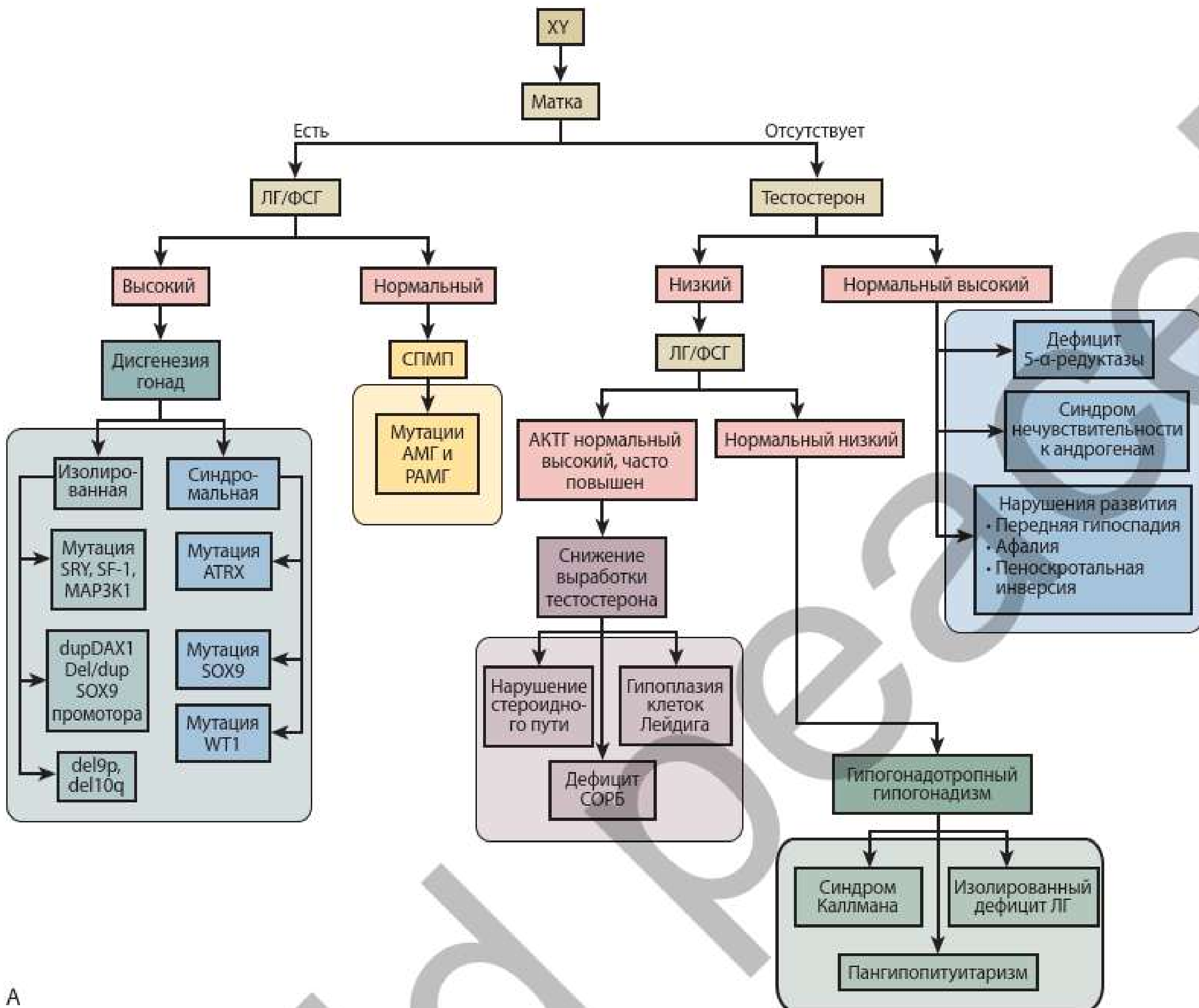
Важным условием ведения детей с НПР является опытная многопрофильная команда, которая обычно включает эндокринолога, детского хирурга или уролога, психолога или психиатра, гинеколога, генетика, педиатра или неонатолога, а также, если таковые имеются, социального работника, медсестру и специалиста по медицинской этике [212]. Существенное значение имеет открытое общение между командой и семьей, а также участие в принятии решений. Группы поддержки могут играть важную роль в оказании медицинской помощи. Переход во взрослое состояние также является ключевым элементом ведения. Фундаментальные понятия, которые необходимо изначально установить с семьей, включают следующее: ребенок с НПР имеет потенциал стать полноценным членом общества; НПР не является постыдным; ситуация часто бывает сложной, и оптимальные решения могут изначально не быть очевидными.

Диагностика

Беспрецедентный прогресс был достигнут в молекулярной и эндокринной диагностике НПР. После тщательного изучения семейного анамнеза и течения беременности первоначальное тестирование включает в себя генотипирование половых хромосом, которое может быть быстро выполнено методом FISH с помощью зондов X и Y или с помощью обычного кариотипа. За этим следует визуализация органов малого таза (с помощью ультразвука), которая все чаще заменяется магнитно-резонансной томографией органов малого таза и измерением уровней 17-гидроксипрогестерона, тестостерона, ЛГ, ФСГ, АМГ и электролитов. Алгоритмы, подобные предложенному на *рис. 16.11*, представляют более подробное и специализированное руководство по обследованию.

Клиническая доступность секвенирования последнего поколения позволяет быстро секвенировать все известные гены, играющие роль при НПР. Эти крупномасштабные подходы могут быть применены целенаправленно, только для секвенирования генов, которые, как известно, вызывают НПР. Такие подходы могут быть использованы для поиска мутаций генов, вариаций числа копий и числа копий половых хромосом. Данный высокопроизводительный метод секвенирования может эффективно сочетать три основных генетических теста, выполняемых у пациентов с НПР: кариотипирование половых хромосом, хромосомные микрочипы и секвенирование одного гена. Для практических целей кариотип и микрочипы по-прежнему выполняются как отдельные тесты, но поскольку время выполнения и затраты на секвенирование экзома и всего генома уменьшаются, то следует ожидать, что основным методом диагностики НПР в будущем станет высокоэффективное секвенирование. Кроме того, высокопроизводительное секвенирование обеспечивает более полную и быструю диагностику, чем секвенирование отдельных генов. Точно так же можно проводить секвенирование экзома, которое включает в себя почти все известные экзоны в геноме человека и может идентифицировать мутации в известных генах, а также новые мутации. Сообщается о высокой диагностической эффективности как клинического секвенирования экзома, так и готовых панелей [2, 3, 214]. При использовании подходов с секвенированием экзома фильтрование с помощью биоинформационных технологий изначально может позволить сосредоточиться на известных генах, вызывающих НПР.

World peace!



A

РИС. 16.11. А. Упрощенная схема основных нарушений полового развития у недостаточно вирилизованных лиц с генотипом XY. АКТГ — адренокортикотропный гормон; АМГ — антимюллеров гормон; РАМГ — рецептор к антимюллеровому гормону; ЛГ — лютеинизирующий гормон; СПМП — синдром персистирующих мюллеровых протоков (Адаптировано из: Fleming A, Vilain E: The endless quest for sex determination genes. *Clin Genet* 67:15–25, 2004)

Однако если в известных генах НПР не обнаружено мутаций, то можно исследовать весь геном в поисках редких мутаций в новых генах, участвующих в формировании ВПР. Стоимость экзомных подходов сравнима с затратами на секвенирование одного гена. Генетические мутации, лежащие в основе клинически определяемого расстройства, такие как ДГ у лиц с генотипом 46,XY(которые могут быть результатом мутаций в SRY, SF-1/NR5A1, MAP3K1 или изменения числа копий в 9p и 10q), потребовали бы многократного тестирования, которое является дорогостоящим, трудоемким и неэффективным. Высокоэффективные диагностические подходы секвенирования ускоряют постановку диагноза и снижают риск диагностической неопределенности, которая часто сопутствует клиническому диагнозу НПР.

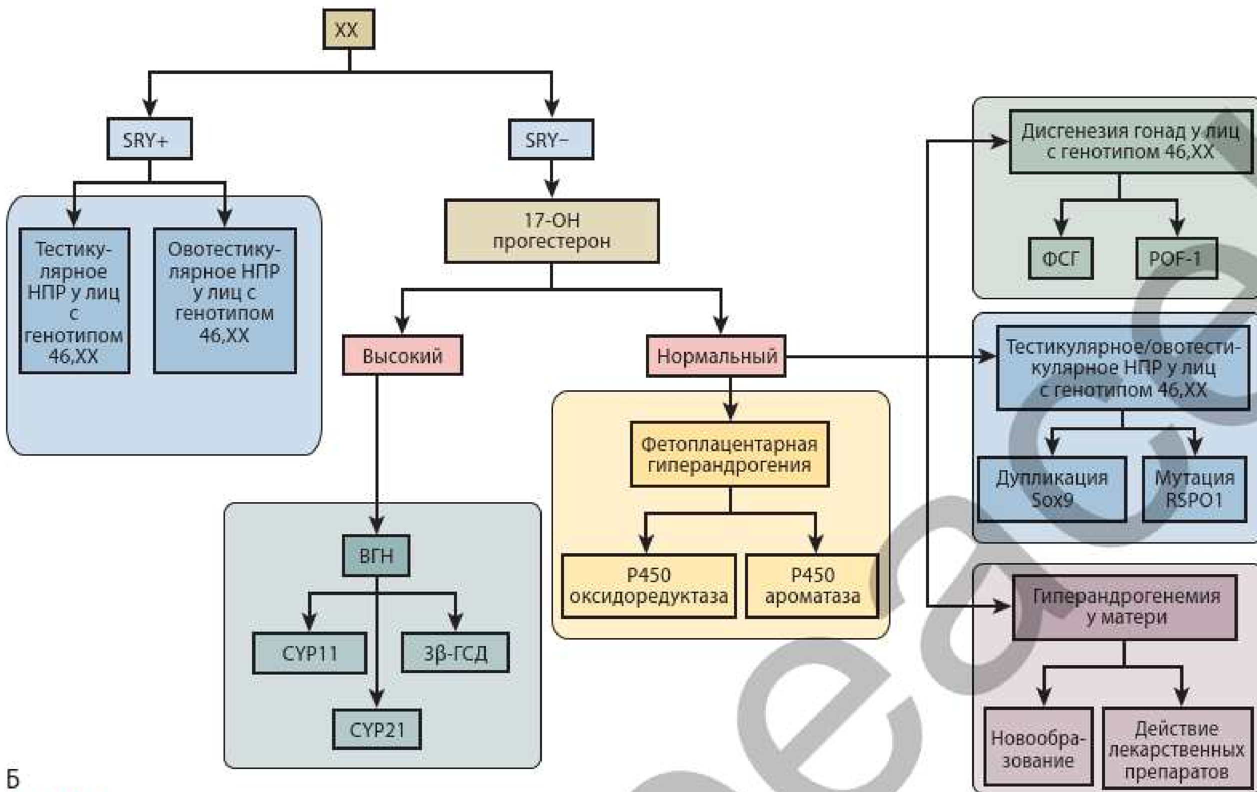
Половая принадлежность

До середины 1950-х гг. медицинское ведение пациентов с НПР основывалось на предположении, что «истинный пол» соответствовал полу, который определен половыми железами. Анатомия пола человека безапелляционно классифицировала половую принадлежность на пять категорий: 1) мужчины и 2) женщины (с типичными женскими или мужскими наружными гениталиями соответственно; 3) псевдогермафродиты мужчины и 4) псевдогермафродиты женщины (с амбивалентными гениталиями и наличием яичек или яичников соответственно); 5) истинные гермафродиты (как с тестикулярной, так и с яичниковой тканью). Предполагалось, что идентификация человека как мужчины или женщины будет естественным образом соответствовать «истинному полу».

Однако в конце 1950-х гг. под влиянием психолога John Money и детского эндокринолога Lawson Wilkins гендерное распределение стало проводиться по принципу «оптимального пола». Это стало стандартной практикой в 1970-х гг. и было оспорено лишь недавно, начиная с середины 1990-х гг.

Подход «оптимального пола» рассматривал многочисленные аспекты результата, уделяя самое при-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/



Б

РИС. 16.11. *Продолжение.* **Б. Схема диагностики основных нарушений полового развития у лиц с генотипом XX.** НПР — нарушения/особенности полового развития; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

стальное внимание возможности полноценнго сексуального функционирования. Он основан на двух предположениях: 1) гендерная идентичность не является твердо установленной при рождении, а скорее зависит от социализации и пола воспитания; 2) стабилизация гендерной идентичности и благоприятный психологический исход зависят от соответствия между видом гениталий и их половой принадлежности

Клинические последствия «оптимальной гендерной политики» заключаются в том, что пол должен быть определен как можно раньше, в течение периода половой гибкости, который заканчивается в возрасте от 18 до 24 месяцев; реконструктивная генитальная хирургия должна проводиться одинаково рано, чтобы соответствовать выбранному полу; определение должно быть связано с полом, который несет наилучший прогноз для репродуктивной и сексуальной функции; неопределенность для родителей и медицинских работников относительно пола должна быть сведена к минимуму. Однако недавние контраргументы этой парадигмы рассматривают детерминанты гендерной идентичности и гендерной роли как биологические (с пренатальными андрогенами в качестве наиболее подходящего варианта) [216], а формирование гениталий — как отражение маскулинизации мозга, а не наоборот. То, что считалось абсолютным требованием для назначения пола (типичный пенис и мошонка для мужчин, типичный клитор и половые губы для женщин), было подвергнуто сомнению в результате исследований результатов пациентов с генотипом XY, родившихся с клоакальной экстрофией, сложной абдоминальной аномалией, приводящей к фактическому отсутствию функционирующего пениса, но с нормальной функцией яичек. Только 5 из 14 пациентов, которых при рождении отнесли к женщинам, имели четкую женскую гендерную идентичность при последующем наблюдении в подростковом возрасте [217].

В целом в случаях абляции пениса в раннем детстве в результате неудачного обрезания были различные исходы. Хотя самый известный пример в литературе (случай «John-Joan»), который вызвал недавние проблемы с оптимальной гендерной политикой, закончился катастрофой (гендерная дисфория и в конечном счете самоубийство) [218], в другом случае описано четкое формирование устойчивой женской гендерной идентичности у бисексуальной женщины с поведением мальчика в анамнезе детства, которая дважды (в возрасте 16 и 26 лет) просила сделать вагинопластику. Это показывает, что женская гендерная идентичность может развиваться у генетического мужчины.

Итак, каков наилучший способ определения половой принадлежности в эпоху после «оптимального гендера»? Так же, как и раньше, на основе данных медицинской литературы и результатов исследований для конкретных случаев. Как всегда, весьма важны хромосомные факторы, гормональный статус, потенциальная фертильность и сексуальная функция. Главное отличие заключается в том, что ранняя генитальная хирургия необязательно напрямую связана с решением

World peace!

о назначении половой принадлежности. Одна из четких рекомендаций заключается в том, что у всех людей половая принадлежность должна определяться на раннем жизненном этапе.

Хирургия гениталий

Как мы видели ранее, традиционная перспектива, по крайней мере с 1950-х гг., заключалась в том, чтобы обеспечить соответствие анатомических половых признаков и воспитания. Цель состояла в том, чтобы повлиять на гендерную идентичность, обеспечить позитивную психологическую адаптацию и сделать возможной половую жизнь. В этой модели лица, принимающие решения, — это врач и семья, потому что операция на гениталиях должна происходить в ранний период половой гибкости. Эта традиционная парадигма была оспорена в 1990-х гг. сначала группами защиты пациентов, а затем врачами, утверждающими, что основанием для ранней генитальной хирургии был комфорт других, но не обязательно пациента, и что существуют негативные последствия, если назначенный пол не соответствует финальной гендерной идентичности и если сексуальная функция нарушается в результате операции.

В такой сложной модели лицом, принимающим решение, является пациент, когда он достаточно взрослый. В консенсусном заявлении 2005 г. по НПР содержатся основные положения более осторожного подхода к хирургическим вмешательствам. Это положение требует, чтобы хирурги представляли последствия хирургического вмешательства от младенчества до зрелого возраста и операции на гениталиях выполняли только хирурги, имеющие специальную подготовку в области ведения пациентов с НПР. Также утверждается, что клиторальная хирургия должна рассматриваться только в тяжелых случаях (Prader III-V), вагинопластика у пациентов с короткими или отсутствующими вагинами не должна выполняться в младенчестве и расширение влагалища не должно осуществляться до наступления полового созревания.

Гормональная терапия

Гормональная терапия может использоваться в нескольких целях. В случае классической ВГН в качестве спасительной заместительной терапии используются глюкокортикоиды и минералокортикоиды. В случаях НПР у пациентов, которых воспитывали как мужчин, тестостерон может быть использован в качестве средства для увеличения роста ткани полового члена и индукции полового созревания. В случаях НПР у пациентов, которых воспитывали как женщин, эстрогены используются для индукции полового созревания и укрепления костной ткани.

Заместительная терапия глюкокортикоидами

При ВГН проводится заместительная терапия гидрокортизоном (от 10 до 20 мг/м^2/сут), который вводят перорально, разделяя суточную дозу на 2–3 введения. Лечение должно обеспечить достаточный гормональный фон для замещения надпочечниковых стероидов и подавления надпочечниковых андрогенов, но не слишком избыточный, чтобы избежать развития ятрогенного синдрома Кушинга и изменения скорости роста и созревания костной ткани. Суточные дозы увеличивают в 2–3 раза в периоды стресса (например, лихорадка или хирургическое вмешательство).

Более мощные глюкокортикоиды (например, преднизолон) можно применять во взрослом возрасте, после завершения роста.

Заместительная терапия минералокортикоидами

При ВГН с потерей электролитов в раннем младенческом возрасте часто требуется лечение 9-фторгидрокортизоном (Florinef) (0,05–0,3 мг/сут перорально) и хлоридом натрия (1–3 г/сут в дополнение) с несколько меньшими поддерживающими дозами. Они назначаются в дополнение к терапии глюкокортикоидами.

Заместительная терапия тестостероном

Лечение лиц с дефицитом тестостерона (например, 46, XX тестикулярное НПР или синдром Клайнефельтера) включает в себя начало терапии низкими дозами тестостерона после 14 лет. Тестостерон энантант назначается внутримышечно каждые 3–4 недели, начиная со 100 мг с увеличением на 50 мг каждые 6 месяцев до 200–400 мг. На начальных этапах высоких доз тестостерона следует избегать, чтобы предотвратить приапизм. Лечение должно быть щадящим, в зрелом возрасте, в наилучшей возможной дозировке, как правило, от 50 до 400 мг каждые 2–4 недели.

Если человек с низким ростом подходит для терапии гормоном роста, терапия тестостероном должна быть отложена или назначена в более низких инициальных дозах, чтобы максимально активировать потенциал роста. Формы препаратов, такие как трансдермальные пластыри (мошоночные и внемошоночные) и трансдермальные гели являются альтернативой инъекциям и обеспечивают более стабильное дозирование. Тестостерон-содержащие гели имеют свойство передавать действующее вещество при контакте, что может быть снижено при использовании новых водно-спиртовых гелей [220].

Терапия эстрогенами

Для развития и поддержания вторичных половых признаков у женщин, страдающих гипогонадизмом (или у пациенток с постгонадэктомическим полная НЧА), а также для профилактики остеопороза эстрогены назначают в самой низкой доступной дозе и постепенно увеличивают (начиная, например, с 0,3 мг конъюгированных эстрогенов в день перорально и повышая до 0,625 мг/сут). Другие способы введения активного вещества подразумевают трансдермальные пластыри.

Раскрытие информации

Традиционная парадигма политики «оптимального гендера» призывает ограничить раскрытие информации,

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

исходя из того, что это предотвращает путаницу в отношении гендерной идентичности в рамках мнения, что воспитание влияет на гендерную идентичность. Сложная позиция — это полное раскрытие информации для поддержания автономии пациента и предотвращения моментов секретности и стыда. Исследования хронических заболеваний и усыновленных детей показывают, что раскрытие информации связано с улучшением психосоциальной адаптации [1]. Хотя нет директивы, в каком возрасте полностью раскрывать информацию о том или ином состоянии, рекомендуется действовать постепенно и последовательно с детьми, а также учитывать при раскрытии информации их когнитивное и психологическое развитие [221].

Психическое здоровье

Психологическая помощь должна быть неотъемлемой частью медицинского ведения пациентов с НПР. В состав междисциплинарных групп, занимающихся работой с детьми с НПР, необходимо включать специалиста по психическому здоровью, который должен информировать о решениях касаемо гендерной принадлежности и их изменении, а также о сроках проведения операции. Хотя атипичное гендерно-ролевое поведение чаще встречается у детей с НПР, его не следует рассматривать в качестве показателя для смены пола. Специалист по психическому здоровью должен помочь родителям справиться с состоянием ребенка, помочь в процессе полного раскрытия информации и, самое главное, обеспечить пациенту долгосрочную поведенческую поддержку. Это подразумевает участие в поддержании таких элементов качества жизни, как влюбленность, свидания, близость, сексуальная функция, построение отношений и воспитание детей.

Фертильность

Не так давно бесплодие рассматривалось как неотъемлемая черта НПР. Прогресс в области вспомогательных репродуктивных технологий изменил эту точку зрения. Некоторые пациенты с НПР, которые ранее были бесплодны или характеризовались сниженной фертильностью, имеют возможность иметь биологических детей. Если половые клетки присутствуют, то сперматозоиды или ооциты могут быть взяты из гонад и использованы для ИКСИ и ЭКО. В *табл. 16.5* описаны уровни фертильности и варианты вспомогательных репродуктивных технологий для пациентов с различными НПР.

Табл. 16.5. Фертильность у пациентов с нарушениями полового развития

Расстройство		Уровень фертильности	Возможное применение вспомогательных репродуктивных технологий
НПР на фоне аномалий половых хромосом	Синдром Шерешевского–Тёрнера	Только 2–5% пациентов с синдромом Шерешевского–Тёрнера фертильны сами по себе [222]. Зарегистрировано около 170 спонтанных беременностей у пациенток с мозаичными вариантами синдрома Шерешевского–Тёрнера [223]. В недавнее время были зарегистрированы два случая спонтанной беременности у пациенток — не мозаиков [224, 225]. 30–60% случаев беременности после донорства яйцеклеток; высокий риск осложнений беременности (например, гипертония, преэклампсия) [48]	Криоконсервация фолликулов в молодом возрасте. Перенос одиночного эмбриона из донорских яйцеклеток
	Синдром Клайнфельтера	Три случая спонтанной беременности у пациенток с генотипом 47,XXY [227–229]. 43 сообщения о беременности после ИКСИ, все закончились рождением живых детей [53]	Криоконсервация спермы ЭСТЯ ИКСИ
НПР у 46,XY: нарушения развития яичек	Дисгенезия гонад у 46,XY (полная, частичная, смешанная)	Семь случаев успешной беременности после донорства яйцеклеток у пациенток с полной ДГ и генотипом 46,XY [231–237]. Нет сообщений относительно 46,XY с частичной или смешанной ДГ. Пациенты со смешанной ДГ обычно бесплодны	Перенос одиночного эмбриона из донорских яйцеклеток
	Синдром регрессии яичек	Бесплодие	Нет
НПР у 46,XY: нарушения выработки и действия гормонов надпочечников	Нарушения биосинтеза андрогенов	У пациентов генотипа XY с разновидностями ВГН бесплодие часто вызывается тестикулярными опухолями добавочной ткани надпочечников [238]. 3B-HSD: XY: более низкие уровни сперматогенеза; два случая сообщений о мужчинах с тяжелой формой, ставших отцами двоих детей. Фертильность у женщин с генотипом XX неизвестна [239, 240]	Терапия глюкокортикоидами для улучшения фертильности; ИКСИ и ЭКО
	Гипоплазия клеток Лейдига	Без лечения у пациентов наблюдаются азооспермия и бесплодие [241]	Неизвестно
	Дефицит 5α-редуктазы	Фертильность возможна после хирургической реконструкции мужской протоковой системы [242]	ИКСИ
	Синдром полной/частичной нечувствительности к андрогенам	Мужское бесплодие; отсутствие матки и, следовательно, невозможность выносить беременность	
	Синдрома персистирующих мюллеровых протоков	У пациентов с крипторхизмом фертильность лучше сохраняется во взрослом возрасте, если хирургическое низведение яичек выполняется до 2-летнего возраста [243]	ИКСИ

Продолжение на следующей странице

World peace!

Табл. 16.5. Фертильность у пациентов с нарушениями полового развития *(продолжение)*

Расстройство		Уровень фертильности	Возможное применение вспомогательных репродуктивных технологий
НПР у 46,XX: определение принадлежности яичников	Тестикулярное НПР у ХХ. Овотестикулярное НПР у ХХ	Есть сообщения о пациентках с НПР и генотипом 46 с 1 яичником и 1 овотестисом, у которых беременности наступали самопроизвольно после удаления овотестисов [244, 245]. Восстановление фертильности и наступление беременности были зарегистрированы после удаления тестикулярной части овотестиса [245, 246]	Есть потенциал для рождения биологических детей с использованием методов экстракорпорального оплодотворения или селективного удаления только тестикулярной ткани для стимуляции спонтанной овуляции
НПР у 46,XX: избыток андрогенов	Врожденная гиперплазия надпочечников 21-гидроксилаза 11-β-гидроксилаза	У пациенток с генотипом ХХ избыточное количество стероидов надпочечников, яичниковая гиперандрогения, СПКЯ, опухоли яичниковой добавочной ткани надпочечников, нейроэндокринные факторы, генитальная хирургия и психологические факторы способствуют снижению фертильности. Нормализация гормональных факторов может увеличить вероятность самопроизвольного наступления беременности у таких женщин [238, 247]	Глюкокортикоиды длительного действия могут использоваться для регуляции менструального цикла и оптимизации фертильности [238]. ИКСИ и технологии *in vitro* у пациенток, у которых не наступает самопроизвольная беременность. Перенос одиночного эмбриона у пациенток со стенозом влагалища после интимной хирургии
	Р450-ароматаза Р450-оксидоредуктаза	Пациентки с генотипом ХХ страдают поликистозом яичников и не вступают в самопроизвольное половое созревание [248]. Лица с генотипом XY проходят нормальное половое созревание, но стерильны из-за недостатка эстрогена. На сегодняшний день сообщений о спонтанной беременности не поступало, однако длительные исследования этих пациенток не завершены	Теоретически возможен перенос одиночного эмбриона (из биологических или донорских яйцеклеток) пациенткам с НПР, генотипом ХХ
	Материнские причины НПР	Влияние на фертильность у взрослых неизвестно. На фертильность у лиц с генотипом ХХ влияет тактика коррекции неоднозначных гениталий, например, интимная хирургия и психологические факторы	

ЭСТЯ — экстракция сперматозоидов из ткани яичка (Адаптировано из: Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al: Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics* 118(2):e488–e500, 2006.)

Табл. 16.6. Риск развития гонадобластомы

Стратификация риска	Расстройство	Риск малигнизации, %	Рекомендованная тактика	Число пациентов, n	Число исследований, n
Высокий	ДГ* (+Y) ** внутрибрюшная	15–35	Гонадэктомия	12	> 350
	Внемошоночная частичная НЧА	50	Гонадэктомия	2	24
	Синдром Фрейзера	60	Гонадэктомия	1	15
	Синдром Дениса–Драша (+Y)	40	Гонадэктомия	1	5
Средний	Синдром Шерешевского–Тёрнера (+Y)	12	Гонадэктомия	11	43
	17β-гидроксистероид	28	Динамическое наблюдение	2	7
Низкий	Полная НЧА	2	Биопсия и возможная гонадэктомия	2	55
	Овотестикулярное НПР	3	Удаление тестикулярной ткани	3	436
	Синдром Шерешевского–Тёрнера (-Y)	11	Нет	11	557
Отсутствует (?)	Дефицит 5α-редуктазы 2	1	Не разработана	1	3
	Гипоплазия клеток Лейдига	1	Не разработана	1	2

* Дисгенезия гонад (в том числе неуточненная у 46,XY, 45,X/46,XY, смешанная, частичная, полная); ** С вовлечением области GBY, включая ген TSPY (протеина, специфичного для семенников и закодированного в Y-хромосоме) (Адаптировано из: Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al: Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics* 118(2):e488–e500, 2006.)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Способность производить биологическое потомство у женщин зависит исключительно от наличия ооцитов. Пациентки в подростковом возрасте, у которых наблюдается преждевременное истощение яичников (например, синдром Шерешевского–Тёрнера), могут прибегнуть к криоконсервации своих яйцеклеток для дальнейшего использования. Кроме того, фенотипические пациентки с маткой могут выносить донорские эмбрионы с частотой наступления беременности 30%. У фенотипических женщин вынашивание беременности до срочных родов связано с более высоким риском осложнений со стороны матери, поэтому им следует постоянно находиться под наблюдением у акушера, специализирующегося на ведении пациенток с высоким риском.

Злокачественные новообразования

Состояния НПР сопровождаются различным риском развития опухоли из половых клеток, что следует учитывать при длительном ведении таких пациентов. Более высокие риски опухолей гонад были показаны у пациентов с ДГ при наличии TSPY (протеина, специфичного для семенников и закодированного в Y-хромосоме) на Y-хромосоме, а также при частичной НЧА с интраабдоминальной локализацией гонад. Более низкие риски наблюдаются при овотестикулярных НПР и полной НЧА. Обзор риска развития опухоли из половых клеток в зависимости от диагноза представлен в *табл. 16.6*.

Пациент-ориентированная медицинская помощь

Состояние НПР следует вести в рамках модели помощи, ориентированной на пациента. В этой модели следует поощрять открытое общение с пациентами и членами их семей, особенно во время принятия решений. Гендерные изменения должны поддерживаться мультидисциплинарной командой специалистов, по мере необходимости, в соответствии с пожеланиями пациента. В консенсусном заявлении также содержится призыв ограничить проведение генитальных обследований и фотографирования в медицинских целях.

Основная библиография

Barseghyan H, Délot E, Vilain E: New genomic technologies: an aid for diagnosis of disorders of sex development. *Horm Metab Res* 47 (5): 312–320, 2015.

Bashamboo A, Eozenou C, Rojo S, et al: Anomalies in human sex determination provide unique insights into the complex genetic interactions of early gonad development. *Clin Genet* 91 (2): 143–156, 2017.

Chapman C, Cree L, Shelling AN: The genetics of premature ovarian failure: current perspectives. *Int J Women' s Health* 7: 799–810, 2015.

Délot EC, Papp JC: the DSD-TRN Genetics Workgroup, Sandberg DE, Vilain E. Genetics of disorders/differences of sex development: the DSD-TRN experience. *Endocrinol Metab Clin N Am* 46 (2): 519–537, 2017, in press.

Délot EC, Vilain EJ: Nonsyndromic 46,XX testicular disorders of sex development. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors: GeneReviews [Internet], University of Washington, Seattle, 2015, Seattle (WA), pp 1993–2017. 2003 Oct 30 [updated 2015 May 7].

Eggers S, Sadedin S, van den Bergen JA, et al: Disorders of sex development: insights from targeted gene sequencing of a large international patient cohort. *Genome Biol* 17 (1): 243, 2016.

Hutson JM, Grover SR, O' Connell M, et al: Malformation syndromes associated with disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol* 10: 476–487, 2014.

Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al: Klinefelter' s syndrome. Lancet 364 (9430): 273–283, 2004.

Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al: International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics* 118 (2): e488–e500, 2006.

Lee PA, Nordenström A, Houk CP, et al: Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr* 85 (3): 158–180, 2016.

Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, et al: Androgen insensitivity syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 29 (4): 569–580, 2015.

Sheanon NM, Backeljauw PF: Effect of oxandrolone therapy on adult height in Turner syndrome patients treated with growth hormone: a meta-analysis. *Int J Pediatr Endocrinol* 2015 (1): 18, 2015.

Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al: Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase defi ciency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95 (9): 4133–4160, 2010.

Svingen T, Koopman P: Building the mammalian testis: origins, differentiation, and assembly of the component cell populations. *Genes Dev* 27: 2409–2426, 2013.

Tannour-Louet M, Han S, Corbett ST, et al: Identifi cation of de novo copy number variants associated with human disorders of sexual development. *PLoS ONE* 5 (10): e15392, 2010. References See a full reference list on ExpertConsult.com.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World Race!

ГЛАВА 17

Половое созревание: гонадархе и адренархе

Сельма Фелдман Уитчел
А. Кемаль Топалоглу

Введение

Половым созреванием у человека считается период, когда индивид впервые становится способным к размножению; он характеризуется созреванием половых органов, развитием вторичных половых признаков, увеличением линейной скорости роста, изменением аффекта и появлением менархе у женщин [1]. Переход к половому созреванию обусловлен двумя физиологическими процессами — гонадархе и адренархе. *Гонадархе* подразумевает рост и созревание гонад и сопровождается повышенной секрецией половых стероидов с инициацией фолликулогенеза и овуляции у женщин и сперматогенеза у мужчин. Гонадархе отвечает за телархе и менархе у девочек и увеличение яичек у мальчиков.

Адренархе, который обычно предшествует гонадархе, связан с повышенной секрецией андрогенов надпочечников и приводит к появлению половых волос (пубархе) [2]. Основными адреналовыми биоактивными андрогенами С19 являются дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С) и андростендион. Адренархе, возникающий на поздних стадиях предпубертатного развития, по-видимому, свойственен нашему виду и человекообразным обезьянам; у человека отсутствие адренархе не препятствует гонадархе или достижению фертильности [3].

Возраст начала полового созревания и темп его прогрессирования зависят от многих факторов. У девочек повышенная секреция половых стероидов яичниками и надпочечниками приводит к появлению физических признаков полового созревания, телархе и пубархе. В целом эти изменения происходят в возрасте от 8 до 13 лет. Средний возраст наступления менархе у различных этнических групп составляет от 12 до 13 лет [4]. У мальчиков самым ранним физическим проявлением полового созревания является увеличение объема яичек, и это обычно происходит между 9 и 14 годами [4].

Возраст полового созревания может иметь последствия для здоровья в более позднем возрасте. Так, более молодой возраст при менархе обычно означает более длительный период действия эстрогенов. Неблагоприятные последствия этого более длительного воздействия эстрогена включают повышенный риск развития рака эндометрия и молочной железы [5–8]. Более молодой возраст наступления менархе также связан с повышенным риском развития метаболического синдрома [9]. В длительном 25-летнем исследовании риска развития ИБС у молодых взрослых (Coronary Artery Risk Development in Young Adults, CARDIA), включавшем как европеоидных, так и афроамериканских женщин, связанный с более ранним возрастом наступления менархе избыток массы тела сохранялся в течение всего взрослого периода [10]. В исследовании лиц, рожденных в одном и том же году в Финляндии (Finland Birth Cohort), в 1966 г. с участием 2417 мужчин и 2641 женщины, период пубертата, который устанавливали по увеличению роста в пубертате, влиял на ключевые метаболические показатели у взрослых, такие как холестерин ЛПНП, инсулин натощак и глюкоза натощак [11]. В этой группе у мужчин и женщин рост в предпубертате определял от 19 до 25% вариаций ИМТ во взрослом состоянии. В крупном кросс-секционном исследовании Биобанка Соединенного Королевства сообщалось о связях между сроками полового созревания и последующими исходами для здоровья [12]. Данные, показывающие связь между препубертатным ростом, временем пубертата и метаболическими исходами у взрослых, свидетельствуют о том, что механизмы, способствующие половому созреванию, также могут способствовать развитию метаболических нарушений у взрослых. Для подтверждения этих эпидемиологических ассоциаций необходимы дополнительные исследования.

Соответственно, более поздний возраст наступления менархе связан с повышенным риском развития остеопении и остеопоротических переломов [13]. Возможные объяснения заключаются в том, что более короткая продолжительность воздействия эстрогенов предрасполагает к снижению МПК или что девочки с более низкой массой тела склонны как к более позднему наступлению менархе, так и к снижению МПК. У девочек, переживающих позднее половое

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

созревание, МПК снижалась в препубертатные годы, что позволяет предположить: общие генетические варианты влияют как на МПК, так и на сроки полового созревания [14]. Более глубокое понимание механизмов, влияющих на сроки наступления полового созревания, может привести к разработке конкретных стратегий профилактики таких расстройств, как остеопения/остеопороз.

Традиционно диагноз преждевременного полового созревания рассматривается тогда, когда признаки полового созревания развиваются до 8 лет у девочек и до 9,5 лет у мальчиков, но эти критерии должны использоваться в качестве рекомендательных для дополнительной диагностики у отдельных пациентов [15]. Для девочек отсутствие телархе или менархе к 13 и 16 годам соответственно считается задержкой полового созревания. Для мальчиков задержка полового созревания определяется как отсутствие увеличения яичек к 14 годам. Эти возрастные пределы вычислены как 2,5–3 стандартные отклонения ниже и выше среднего возраста полового созревания, определенного популяционными исследованиями [16].

Хотя механизм, лежащий в основе возникновения адренархе, еще предстоит выяснить, в настоящее время установлено, что гонадархе является результатом возобновления активности гипоталамо-гипофизарной системы, которая находилась в относительно спокойном состоянии с раннего детства. Нейроэндокринная регуляция гонадархе у человека аналогична той, которая наблюдается у других высших приматов [17]. Человекообразные приматы (в частности, макаки-резус) широко использовались в качестве моделей для изучения полового созревания у человека [18]. Последующее обсуждение вопроса контроля возникновения гонадархе будет основываться на литературных данных результатов исследований как с людьми, так и с человекообразными приматами.

Этапы пубертатного развития, долговременные тенденции, расовые и этнические различия

- Отмечена положительная долговременная тенденция возраста менархе у европейских и североамериканских девушек.
- Аналогичная тенденция более раннего пубертатного развития, хотя и меньшей выраженности, наблюдалась также у мальчиков.
- Третье национальное исследование состояния здоровья и питания населения (NHANES III) показало, что среди американских девочек средний возраст развития молочных желез и менархе составил 9,5 и 12,1 года для неиспаноязычных афроамериканок; 9,8 и 12,2 года для мексиканских американок девочек; 10,3 и 12,7 года для неиспаноязычных девочек европеоидной расы.
- В исследовании NHANES III средний возраст наступления генитальной стадии 2 у мальчиков составил 9,3 года для неиспаноязычных афроамериканцев, 10,4 года для мальчиков мексиканских американцев и 10,1 года для юношей неиспаноязычных европеоидной расы.

Стадирование пубертата

У обоих полов изменения со стороны гениталий и лобковых волос, которые развиваются в период полового созревания, классифицируются на пять стадий: от стадии 1 — предпубертатной до стадии 5 — взрослой (*рис. 17.1; табл. 17.1*). Эти физические изменения могут быть либо результатом гонадархе (как в случае увеличения молочных желез или яичек), либо адренархе (как в случае развития лобковых волос). Хотя физические признаки гонадархе и адренархе обычно появляются одновременно, в норме может иметь место диссонанс этих двух процессов.

В период полового созревания повышенная секреция эстрогенов яичниками способствует развитию молочных желез у девочек. Начало развития молочных желез с увеличением ареолы считается стадией 2; более выраженное увеличение молочных желез в диаметре происходит на стадии 3, что сопровождается увеличением пигментации ареол и сосков. Во время стадии 4 ареолы располагаются над тканью молочной железы. Рецессия ареолы к общему контуру груди знаменует собой стадию 5. Для того чтобы лучше различить развитие ткани молочной железы и липомастию, необходима пальпация молочной железы. Дополнительное действие эстрогенов на этой стадии развития включает огрубение слизистой оболочки влагалища, рост матки и морфогенез взрослого женского габитуса.

Менархе следует за ановуляторным циклом и обычно наступает через 2–3 года после начала развития молочных желез. Менструальные циклы в течение первого года после менархе, как правило, нерегулярные и ановуляторные, причем большинство из них имеют продолжительность от 21 до 45 дней. После 3 лет постменархе более чем 90% женщин-подростков имеются 10 и более менструальных циклов в год со средним интервалом 36,5 дней [19]. Тем не менее циклы могут оставаться нерегулярными вплоть до пятого года постменархе.

Хотя в предпубертатные годы первичные и преантральные фолликулы преобладают, небольшие антральные фолликулы могут развиваться в течение этой фазы созревания. Эти маленькие фолликулы не зависят от гонадотропина. Объем яичников увеличивается с наступлением половой зрелости, достигает максимального объема вскоре после этого (между менархе и возрастом 16 лет) и остается стабильным или немного уменьшается после этого. Морфология поликистозных яичников (СПКЯ) часто выявляется у здоровых девочек-подростков; это не связано со снижением скорости овуляции, гиперандрогенией или метаболическими нарушениями [20]. В течение периода раннего постменархе морфология яичников при трансабдоминальном УЗИ показывает поликистоз яичников и увеличение объема яичников, которые отличаются от морфологии яичников, наблюдаемой у женщин более старшего возраста [21].

У девочек повышенная секреция андрогенов надпочечников считается ответственной за развитие более темных волос вдоль половых губ, которые

Worldpace.ee!

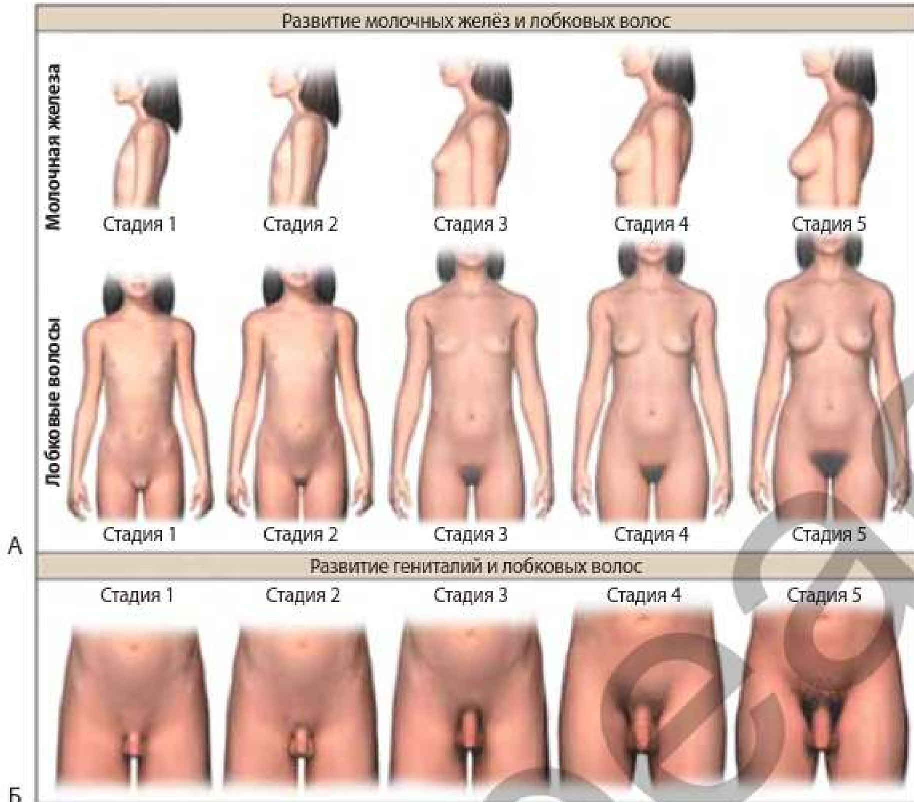


РИС. 17.1. Этапы пубертатного развития, согласно стадированию по Таннеру: А. Развитие молочных желез у девочек оценивается от 1 (предпубертатный период) до 5 баллов (взрослый период). Стадия 2 развития молочной железы (появление набухания молочной железы) означает начало гонадархе. У девочек стадии роста лобковых волос оцениваются от 1 (предпубертатный период) до 5 лет (взрослый). Стадия 2 означает начало адренархе; **Б.** Развитие гениталий у мальчиков оценивается от 1 (предпубертат) до 5 (взрослые). 2 этап развития гениталий характеризуется увеличением яичек и мошонки, сопровождается изменением текстуры кожи мошонки, означает наступление гонадархе. Развитие лобковых волос у мальчиков оценивается от стадии 1 (предпубертатная стадия) до стадии 5 (взрослая стадия). 2 этап представляет собой начало пубархе, что может отражать адренархе или гонадархе. Хотя лобковые волосы и развитие гениталий или молочных желез представлены на рисунке синхронно, они необязательно происходят одновременно и должны оцениваться отдельно. У нормальных мальчиков 2-я стадия роста лобковых волос обычно наблюдается через 1–1,5 года после 2-й стадии развития гениталий (Из: Carel JC, Léger J: Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 358:2366, 2008. Reproduced with permission of the New England Journal of Medicine)

классифицируются как лобковые волосы на стадии 2. Волосы становятся темнее и грубее во время стадии 3, распространяясь по лобковому симфизу с постепенным ростом до полностью женского типа. Апокринный запах может предшествовать или сопровождать развитие лобковых волос. Сопутствующие признаки включают подмышечные волосы, акне и жирность кожи и волос.

У мальчиков увеличение объема яичек и увеличение мошонки считается генитальной стадией 2.

Табл. 17.1. Стадии пубертатного развития (по Таннеру)

Девочки			
Стадия	**Молочная железа**	**Лобковые волосы**	
1	Предпубертат	Пигментированные волосы отсутствуют	
2	Увеличение с укрупнением ареол	Небольшое количество грубых, пигментированных волос в основном вдоль больших половых губ	
3	Увеличение молочных желез и ареол	Распространение грубых, пигментированных волос по всему лобку	
4	Вторичный холмик ареолы	Практически взрослое состояние	
5	Взрослое состояние	Взрослое состояние	
Мальчики			
Стадия	**Гениталии**	**Лобковые волосы**	**Объем яичек, мл**
1	Предпубертат	Пигментированные волосы отсутствуют	< 3
2	Истончение и потемнение мошонки, увеличение размеров пениса	Небольшое количество грубых, пигментированных волос у основания пениса	3–8
3	Увеличение диаметра пениса	Грубые, пигментированные волосы распространяются над пенисом	10–15
4	Увеличение диаметра и длины пениса	Практически взрослое состояние	15–20
5	Форма и размер как у взрослых	Взрослое состояние	> 25

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

На стадии 2 объем семенников составляет приблизительно 4–8 мл, а их самая длинная ось составляет примерно 2,5 см. Объем зрелого яичка человека составляет приблизительно 20–30 мл и представляет собой следствие усиленного роста семенного канальца за счет пролиферации и дифференцировки клеток Сертоли, а также инициации сперматогенеза. На генитальной стадии 3 происходит дальнейший рост семенников, а длина и диаметр полового члена увеличиваются. На генитальной стадии 4 размер полового члена увеличивается, а кожа мошонки темнеет. Пальпация и использование орхидометра предпочтительнее визуального осмотра. Мужские лобковые волосы на стадии 2 представляют собой пушковые волосы у основания полового члена. Для лобковых волос на стадии 3 характерны более длинные и темные волосы, распространяющиеся над лобковым симфизом. Для лобковых волос на стадии 4 степень волосяного покрова увеличивается, но еще не достигает взрослого мужского типа. Другие вторичные половые признаки у мальчиков включают подмышечные волосы, увеличенный размер гортани, огрубение голоса, увеличение костной массы и мышечной силы. Примерно через 3 года после появления лобковых волос терминальные волосы появляются в андрогендезависимых областях на лице и туловище, где они могут развиваться после этого в течение нескольких лет. Существуют значительные различия в распределении и плотности бороды, волос на груди, животе и спине, что, по-видимому, отражает генетические различия. Появление сперматозоидов в ранних утренних образцах мочи (сперматурия) наблюдается во время генитальной стадии 3. Гинекомастия наблюдается у 50% мальчиков [22]. Как правило, это наиболее заметно в средний период пубертата, когда соотношение циркулирующих концентраций эстрадиола к тестостерону относительно высоко. В большинстве случаев гинекомастия спонтанно ликвидируется к 16 годам.

Пубертатный скачок роста у девочек происходит одновременно с началом развития молочных желез. Обычно после менархе рост увеличивается только на 4–6 см. Пубертатный скачок роста у мальчиков со средней скоростью роста 9,5 см в год происходит примерно на 3-й и 4-й генитальных стадиях. В общем случае возраст при пиковой скорости роста показывает обратную зависимость от величины скачка роста [23, 24]. Линейный рост примерно на 99% завершен для девочек в возрасте 15 лет и для мальчиков в возрасте 17 лет.

Развитие молочных желез у девочек и увеличение яичек у мальчиков обычно предшествуют развитию лобковых волос. Тем не менее темп развития лобковых волос быстрее, так что синхронность между генитальным и лобковым развитием волос происходит на более поздних стадиях полового созревания [25]. Схемы развития вторичных половых признаков по времени и их связь со скоростью роста у девочек и мальчиков показаны на *рис. 17.2* и *17.3* соответственно.

Долговременные тенденции и расовые и этнические различия в ходе полового созревания

Сообщения о долгосрочных изменениях в дебюте полового созревания были сосредоточены на девочках и обычно включали возраст наступления менархе в качестве биомаркера полового созревания.

Биология продолжающейся положительной долговременной тенденции сексуального развития девочек, которая в некоторых популяциях слабо связана с аналогичной тенденцией в росте, неясна и может включать или не включать более раннее начало

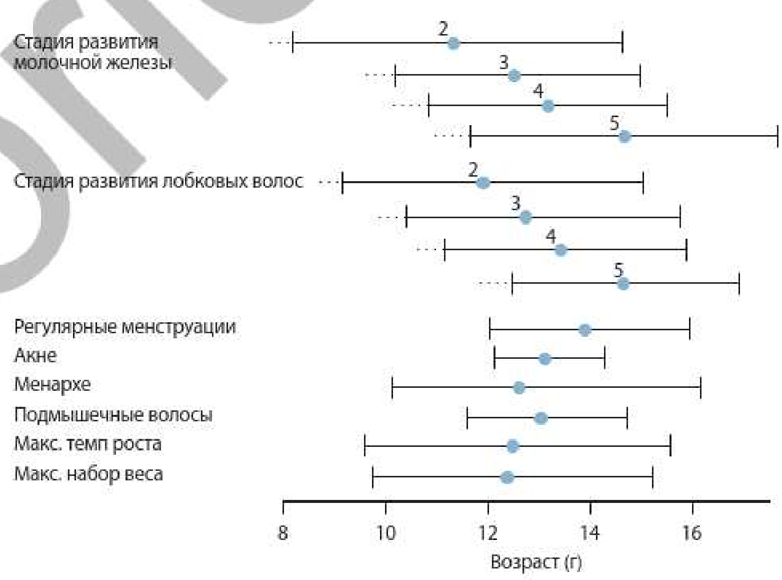


РИС. 17.2. Средний возраст (*точки*) и диапазон (*горизонтальные линии*) наступления и развития полового созревания у девочек. *Пунктирные линии* показывают более ранние границы у афроамериканских девушек. Макс — максимальный (Из: Lee PA: Puberty and its disorders. In Lifshitz F, editor: Pediatric Endocrinology, ed 4, New York, 2003, Marcel Dekker, p 212. Reproduced with permission of Dr. Peter Lee and Marcel Dekker)

World peace!

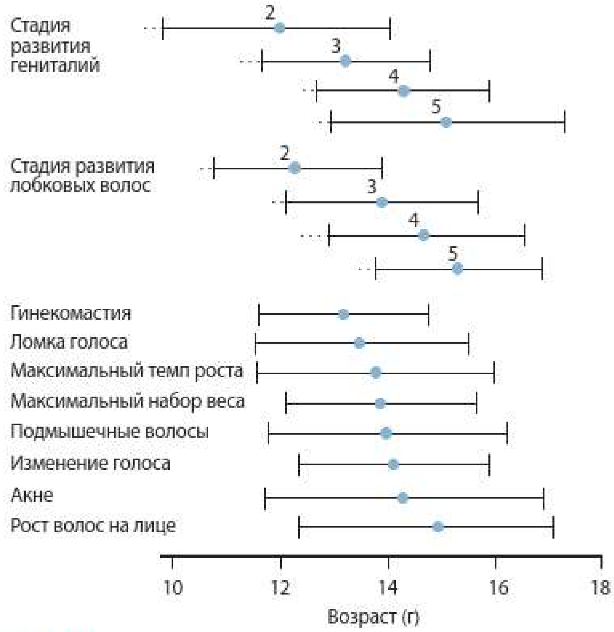


РИС. 17.3. Средний возраст (точки) и диапазон (горизонтальные линии) наступления и развития полового созревания у мальчиков. *Пунктирные линии* показывают более ранние границы у афроамериканских мальчиков (Из: Lee PA: Puberty and its disorders. In Lifshitz F, editor: Pediatric Endocrinology, ed 4, New York, 2003, Marcel Dekker, p 212. Reproduced with permission of Dr. Peter Lee and Marcel Dekker)

гонадархе или адренархе. Более раннее начало развития молочных желез не связано с повышением концентрации гонадотропина или эстрадиола, что позволяет предположить, что оно является гонадотропиннезависимым событием [30, 31]. Более раннее развитие молочных желез, оцениваемое при пальпации, было зарегистрировано у девочек из группы белого неиспаноязычного населения, что, вероятно, связано с повышенным ИМТ в этой группе [32]. Аналогичные исследования у мальчиков ограничены, но никаких радикальных половых различий в долгосрочных тенденциях полового созревания и роста не отмечается. В рамках Копенгагенского исследования полового созревания на основе генитального стадирования и орхидометра выявлено, что наступление полового созревания у датских мальчиков происходит на 3 месяца раньше, ожирение ускоряет начало увеличения яичек [23]. Однако другие исследования показывают, что ожирение задерживает наступление половой зрелости у мальчиков [24].

Возраст полового созревания отражает взаимодействие между генетическими, пренатальными и средовыми факторами. Близнецовые исследования показывают, что наследственность определяет примерно за 50% вариаций возраста наступления менархе [37]. Действительно, было показано, что время наступления половой зрелости у обоих родителей влияет на время наступления половой зрелости как у мальчиков, так и у девочек [38, 39]. Изучение генетических вариантов, ассоциированных с наступлением полового созревания, выявило специфический вариант −29G > A в промоторной области гена рецептора ФСГ; развитие молочной железы у гомозиготных носителей варианта − 29G > A происходило на 7,4 месяца позже по сравнению с носителями − 29GG + GA [40].

Физиология полового созревания

- Синтез стероидов из холестерина требует экспрессии специфических ферментов, рецепторов, кофакторов и других белков в коре надпочечников и половых железах под влиянием специфических трофических гормонов, АКТГ, ЛГ и ФСГ.
- Рецепторы стероидных гормонов являются лиганд-зависимыми факторами транскрипции, состоящими из трех функциональных доменов: N-концевой домен служит для модуляции функции; ДНК-связывающий домен опосредует связывание рецептора с ДНК; а лиганд-связывающий домен связывается с родственным стероидным гормоном.
- Половое созревание характеризуется реактивацией генератора пульсовой выработки гипоталамического ГнРГ, характеризующегося увеличением амплитуды импульсных повышений секреции ГнРГ в гипофизарный портальный кровоток. Эти импульсные повышения концентрации способствуют пульсирующей секреции ЛГ и ФСГ под влиянием гонадотропинов гипофиза.
- Увеличение концентраций ЛГ и ФСГ в циркулирующей крови в период полового созревания приводит к специфичному для пола стероидогенезу в гонадах, развитию вторичных половых признаков и гаметогенезу.
- Нейроны KNDy инфундибулярного (дугообразного у других видов, кроме приматов) ядра гипоталамуса, по-видимому, являются основным источником пульсовой выработки ГнРГ.
- Выработка ГнРГ в нейронах KNDy достигается за счет возвратно-поступательных стимулирующих нейрокининовых в (NKB) и ингибиторных (динорфин) связей внутри дугообразного ядра, в то время как исходящий сигнал от генератора импульсов переходит на волокна ГнРГ, которые проецируются на срединное возвышение переменным сигналом кисспептина.

Стероидогенез

Пути биосинтеза стероидов гонад и надпочечников рассматриваются вместе из-за их сходства и важности для понимания физиологии и патофизиологии полового созревания (*рис. 17.4*; см. главу 4). Синтез стероидов из холестерина требует экспрессии специфических ферментов, рецепторов, кофакторов и других белков в коре надпочечников и гонадах. Стероидогенез регулируется специфическими трофическими гормонами — АКТГ, ЛГ и ФСГ.

Кора надпочечников состоит из трех зон: клубочковой, пучковой и сетчатой. Клубочковая зона синтезирует минералокортикоид альдостерон, и ее работу главным образом регулируют концентрация калия и ренин-ангиотензина. Пучковая зона синтезирует кортизол. Стероидогенез в сетчатой зоне в первую очередь регулируется АКТГ. Сетчатая зона синтезирует стероиды С-19, такие как ДГЭА, ДГЭА-С, андростендион, андростендиол и 11 β-гидроксиандростендион.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

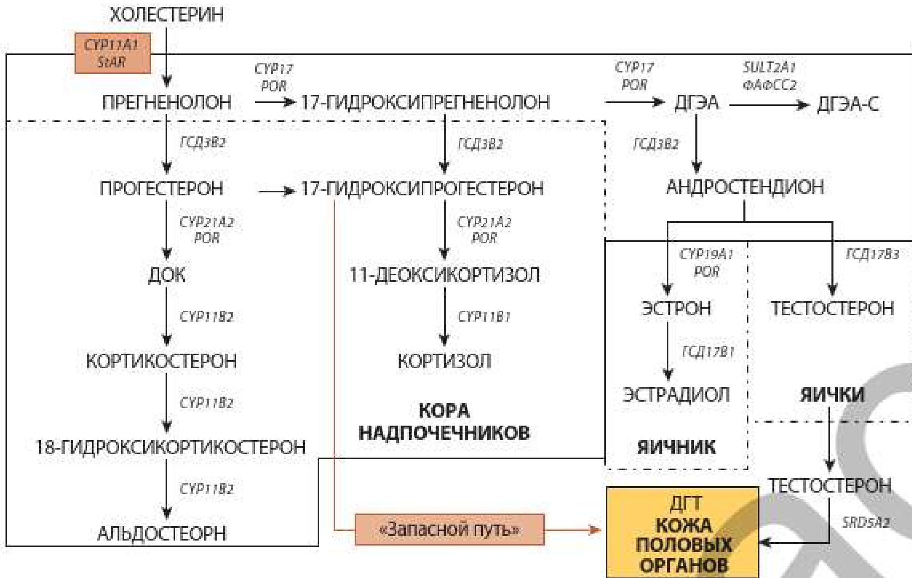


РИС. 17.4. Стероидогенез. Показаны пути стероидогенеза в надпочечниках, яичниках и яичках. *Темные сплошные линии* указывают преобладающие пути стероидогенеза надпочечников. *Пунктирными линиями* обозначены основные пути стероидогенеза гонад. Указаны гены, регулирующие определенные стадии с участием ферментов. Показаны стадии с участием ферментов, в которых Р450-оксидоредуктаза служит кофактором (кодируемым POR). *Стрелка* указывает «запасной путь» стероидогенеза. ДГЭА — дегидроэпиандростерон; ДГЭА-С — дегидроэпиандростерона сульфат; ДГТ — дигидротестостерон; ДОК — дезоксикортикостерон; ГСД — гидроксистероиддегидрогеназа (Адаптировано из: Witchel SF, Lee PA: Ambiguous genitalia. In Sperling MA, editor: Pediatric Endocrinology, ed 2, Philadelphia, 2002, WB Saunders, p. 119)

АКТГ — это пептид, образующийся в результате протеолитического расщепления проопиомеланокортина (ПОМК). Его действие опосредовано АКТГ-рецептором, полумембранным G-связанным белковым рецептором, кодируемым геном *MC2R*. Данный процесс использует циклическую аденозинмонофосфат (цАМФ)-зависимую протеинкиназу А. Непосредственные эффекты АКТГ включают поглощение липопротеинов низкой плотности плазмы, стимуляцию активности холестеролэстеразы, усиление синтеза и фосфорилирования СОРБ, перенос холестерина через внутреннюю митохондриальную мембрану и усиление секреции кортизола [41]. Отложенные эффекты АКТГ включают стимуляцию транскрипции и трансляции генов стероидогенных ферментов.

В гонадах ЛГ и ФСГ модулируют биосинтез стероидов. ЛГ способствует стероидогенезу в текальных клетках яичников и клетках Лейдига яичек; его эффекты опосредованы родственным рецептором LHCGR. ФСГ, действуя через РФСГ, стимулирует экспрессию ароматазы, способствуя биосинтезу эстрогена в яичнике и росту клеток Сертоли в яичках. Рецепторы ЛГ и ФСГ являются одновременно рецепторами, связанными с белком G, и содержат богатые лейцином повторы в крупных эктодоменах [42].

Основные ферменты, участвующие в стероидогенезе, — это цитохром Р450с (CYPs) или гидроксистероиддегидрогеназа (HSD). Лимитирующей стадией стероидогенеза является транспорт холестерина в митохондрии, опосредованный СОРБ. В митохондриях десмолаза холестерина (также известная как расщепление боковой цепи или P450scc) преобразует холестерин в прегненолон. Фермент 17α-гидроксилаза/17,20-лиаза (Р450с17), кодируемый геном CYP17A1, является качественным регулятором стероидогенеза надпочечников и гонад. Этот фермент опосредует 17α-гидроксилирование для превращения прегненолона в 17α-гидроксипрегненолон. В клетках сетчатой зоны, текальных клетках яичников и клетках Лейдига этот же фермент катализирует расщепление связи С17–20 для образования ДГЭА. Хотя этот один белок способен к двум различным ферментативным реакциям, такие ферментативные активности регулируются отдельно. Факторы, известные как модуляторы активности 17,20-лиазы, включают: 1) количество оксидоредуктазы Р450 (POR); 2) экспрессию цитохрома b 5 (CYB5A); 3) фосфорилирование остатков серина/треонина с помощью Р450с17; 4) фосфорилирование нетипичных остатков Р450с17 [43, 44]. POR — это белок, который переносит электроны от никотинамидадениндинуклеотидфосфата к микросомальным ферментам цитохрома Р450, таким как Р450с17, Р450с21 и ароматаза (P450aro). CYB5A модулирует секрецию андрогенов надпочечников путем повышения активности 17,20-лиазы (Р450с17) [45].

Δ^5-стероиды преобразуются в Δ^4-стероиды с помощью 3β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (HSD3B2), надпочечниковой и гонадной специфической изоформы. Этот фермент преобразует прегненолон в прогестерон в клубочковой зоне, 17-гидроксипрегненолон в 17-гидроксипрогестерон в пучковой зоне и ДГЭА в андростендион в сетчатой зоне. В пучковой зоне 17-гидроксипрогестерон (17-OHP) преобразуется в 11-дезоксикортизол 21-гидроксилазой (Р450с21), а затем в кортизол 11β-гидроксилазой (Р450с11β).

Надпочечники, яичники и яички синтезируют половые стероиды. Сетчатая зона коры надпочечников производит ДГЭА, ДГЭА-С, андростендион, андростендиол и 11β-гидроксиандростендион. Сульфотрансфераза ДГЭА (SULT2A1) преобразует ДГЭА в ДГЭА-С;

World peace!

этот фермент также экспрессируется в печени. Сульфатирование стероидов SULT2A1 требует наличия донора сульфата, 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфата (ФАФС) и фермента ФАФС-синтазы. В яичнике андростендион синтезируется в текальных клетках и диффундирует в гранулезные клетки, где он ароматизируется ароматазой (P450aro) до эстрона и преобразуется в эстрадиол 17β-гидроксистероиддегидрогеназой типа 1 (HSD17B1). В клетках Лейдига андростендион преобразуется в тестостерон с помощью HSD17B3. В многочисленных клетках-мишенях андрогенов, как, например, в наружных половых органах и простате, тестостерон преобразуется в ДГТ 5α-редуктазой 2-го типа. В других андроген-чувствительных тканях, таких как костная и жировая ткань, тестостерон преобразуется в эстрадиол ароматазой. В то время как ДГТ является самым мощным лигандом для рецептора андрогена (РА), некоторые стероиды надпочечников С-19 могут в периферических тканях преобразовываться в гормоны, способные связываться с РА, который кодируется геном РА (NR3C4) [46].

Ферменты 17β-гидроксистероиддегидрогеназы составляют большое семейство ферментов, участвующих в биосинтезе и метаболизме стероидов [47]. Различия в тканевом распределении, субстратном сродстве, субклеточной локализации и механизмах регуляции влияют на клеточную стероидную микросреду [34]. Изофермент типа 1, 17βHSD1, экспрессируется в яичниках, плаценте, эндометрии и печени, где он способствует превращению эстрона в эстрадиол. Изофермент типа 3, 17βHSD3, экспрессируется в яичке, где он преимущественно преобразует андростендион в тестостерон. Фермент типа 5, 17βHSD5, представляет собой фермент альдо-кето-редуктазу (AKR) (AKR1C3), который экспрессируется в стероидогенных и периферических тканях; он может преобразовывать андростендион в тестостерон [48].

В исследованиях на кенгуру Евгении (*Macropus eugenii*) и у пациентов с нарушенным стероидогенезом было открыто наличие другого пути, ведущего к синтезу ДГТ [49]. В этом «альтернативном обходном пути» 17-ОН-прогестерон подвергается воздействию 3α- и 5α-редуктаз с последующей реакцией с 17,20-лиазой, 17β-гидроксистероиддегидрогеназой и 3α-стадиями окисления для образования ДГТ без «классических» промежуточных продуктов, ДГЭА, андростендиона и тестостерона. Поскольку 17-ОН-прогестерон у человека не является благоприятным субстратом для реакции 17,20-лиазы, этот путь приобретает функциональное значение при нарушениях стероидогенеза, связанных с повышением концентрации 17-ОН-прогестерона, таких как ВГН из-за дефицита 21-гидроксилазы и оксидоредуктазы.

После секреции половые стероиды циркулируют в плазме крови в связанном состоянии с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), и альбумином [50]. Несвязанный, или свободный, гормон — это биодоступная форма, которая пассивно диффундирует в клетки-мишени и взаимодействует с ядерными стероидными рецепторами. Рецепторы стероидных гормонов являются лигандзависимыми факторами транскрипции, состоящими из трех функциональных доменов: N-концевой домен служит для модуляции функции; ДНК-связывающий домен опосредует связывание рецептора с ДНК; лиганд-связывающий домен связывается со стероидом [39]. Активность стероидных рецепторов регулируется различными тканеспецифичными кофакторами; как коактиваторы, так и корепрессоры могут влиять на функцию рецепторов [51].

Стероиды также действуют через негеномные механизмы [52]. Например, тестостерон может активировать фосфолипазу С, что приводит к поступлению кальция в клетки Сертоли, и может активировать митоген-активированную протеинкиназу, а также другие внутриклеточные медиаторы [53]. Половые стероиды могут метаболизироваться в неактивные формы различными ферментами. Глюкуронизация снижает биологическую активность стероидных гормонов и повышает растворимость для облегчения их экскреции почками. Этот процесс, катализируемый ферментами УДФ-глюкуронизилтрансферазы (УГТ), включает перенос глюкуроновой кислоты из уридиндифосфоглюкуроновой кислоты в состав стероидных гормонов. У людей изоформы УГТ2В проявляют большую специфичность к андрогенам С19 [54]. Вторым механизмом является сульфоконъюгация, при которой ДГЭА сульфотрансфераза катализирует превращение ДГЭА в ДГЭА-С, а эстрогенсульфотрансфераза превращает эстрогены в эстронсульфат. Неактивные сульфатированные стероиды могут быть гидролизованы до активных форм стероидной сульфатазой.

Активация гонадархе

Гонадархе отражает повышенную активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (см. главу 1). Повышенная секреция ЛГ и ФСГ гипофизом стимулирует гонадный стероидогенез, обеспечивает развитие физических признаков полового созревания, завершение гаметогенеза и поддержание фертильности. ЛГ и ФСГ представляют собой гетеродимерные белки, содержащие общую α-субъединицу и уникальную β-субъединицу; оба являются гликозилированными пептидами. Гликозилирование, по-видимому, обеспечивает стабильность гормонов, препятствует денатурации белка, регулирует проникновение в клетки, период полувыведения из сыворотки крови и сигнальное связывание с рецепторами [42]. Временное увеличение концентраций ЛГ и ФСГ в циркулирующей крови в период полового созревания и их связь с аналогичными повышениями уровней половых стероидов, тестостерона и эстрадиола соответственно, на этой стадии развития были хорошо описаны как у мальчиков, так и у девочек [55, 56]. Действие ЛГ и ФСГ опосредовано 7 родственными трансмембранными доменными рецепторами, связанными с G-белками: рецептором ЛГ (LHCGR) и РФСГ соответственно.

У женщин ЛГ стимулирует выработку андрогенов текальными клетками фолликулов яичников и секрецию прогестерона лютеинизированными гранулезными клетками желтого тела. ФСГ имеет решающее значение для процесса рекрутинга и отбора фолликулов [57].

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

В гранулезных клетках развивающегося фолликула ФСГ индуцирует экспрессию ароматазы, которая отвечает за ароматизацию продуктов текальных клеток из андрогенов до эстрогенов. ФСГ также индуцирует экспрессию LHCGR в гранулезных клетках доминантного фолликула, что избирательно усиливает эффект снижения концентрации ФСГ в доминантном фолликуле [58, 59]. У мужчин ЛГ регулирует секрецию тестостерона клетками Лейдига.

ФСГ вместе с тестостероном отвечает за инициацию и поддержание сперматогенеза. Действие ФСГ в этом отношении является косвенным и направлено на соматическую клетку Сертоли семенного канальца. Хотя действие тестостерона также реализуется косвенно, несколько типов соматических клеток яичка (Сертоли, Лейдига и перитубулярные клетки) экспрессируют РА и, как считается, участвуют в контроле сперматогенеза [60].

Половое созревание в контексте функции гипофизарно-гонадной системы инициируется диффузно распределенной сетью гипоталамических нейронов, экспрессирующих ГнРГ-1, известной как «гипоталамический генератор пульсовой выработки ГнРГ» [61]. Как следует из названия, гипоталамический источник пульсовой выработки ГнРГ генерирует прерывистые выбросы ГнРГ в гипофизарную портальную систему, обязательные для синтеза и секреции гонадотропинов гипофизарными гонадотропными клетками. Секреция ЛГ и ФСГ стимулируется ГнРГ, действующим через его рецептор, ГнРГ-Р1, расположенный на клетках, секретирующих гонадотропин (гонадотропных клетках) гипофиза [62]. Уникальной особенностью человеческого ГнРГ-Р, 7-доменного трансмембранного рецептора, связанного с G-белком, является отсутствие у него С-концевого цитоплазматического домена [63].

Второй ген ГнРГ (ГнРГ-II) также экспрессируется нейронами в мозге приматов, и рецептор ГнРГ-II был выделен из гипофиза, но ген, кодирующий этот рецептор, у человека не кодирует функционирующий белок. Значение этой второй системы ГнРГ в управлении гипофизарно-гонадной системой человека, если таковое имеется, еще не определено. Аналогичным образом гипоталамический пептид RF, связанный с амидами (RFRP3), который подавляет секрецию гонадотропина у нескольких видов и считается гомологом гонадотропин-ингибиторного гормона (ГнИГ) у птиц, был найден у некоторых видов млекопитающих [64]. Нейроны ГнИГ в основном сосредоточены в дорсомедиальном отделе гипоталамуса, образуют аппозиции с некоторыми нейронами, продуцирующими ГнРГ, и сигнализируют через свой родственный рецептор GPR147. Тем не менее возможное значение ГнИГ и GPR147 для секреции гонадотропинов у человека и приматов, если такое имеется, остается неясным [65].

Были изучены другие факторы полового созревания. Эти факторы включают ингибины, активины, антимюллеров гормон, инсулиноподобный фактор-3 (ИПФ-3) и остеокальцин. Активины и ингибины являются членами суперсемейства трансформирующего фактора роста-β (ТФР-β), состоящего из общей α-субъединицы и двух β-субъединиц (β_A и β_B). Активины являются димерами, состоящими только из β-субъединиц; активин А является димером субъединиц β_A, а активин В представляет собой димер субъединиц β_B. Активины синтезируются в гонадотропных клетках и влияют на секрецию ФСГ. Зрелые ингибины представляют собой димеры, состоящие из общей α-субъединицы, ковалентно связанной с одной из двух β-субъединиц (β_A и β_B). Димеры α/β_A и α/β_B известны как ингибин А и ингибин В соответственно [66]. Гонадные ингибины, как и гонадные стероиды, играют эндокринную роль в регуляции секреции гонадотропина и паракринную роль внутри гонад. Ингибин В, который частично синтезируется клетками Сертоли, является основным ингибином, синтезируемым яичками [63]. Концентрация ингибина В у мальчиков предпубертатного возраста низкая и увеличивается с наступлением половой зрелости [67, 64]. Увеличение содержания ингибина В в пубертате может быть связано с пролиферацией клеток Сертоли и инициацией сперматогенеза, оба процесса отражают повышенное накопление гонадотропина в яичке во время гонадархе.

У девочек уровни ингибина А и В в циркулирующей крови сохраняются низкими или незначимыми до наступления полового созревания [68]. Содержание ингибина В начинает повышаться с наступлением полового созревания, как и ингибина А на стадиях 3 и 4 развития молочной железы. Уровни взрослого достигаются примерно в возрасте от 14 до 15 лет [69]. Во время менструального цикла уровень ингибина А повышается в лютеиновой фазе, в то время как ингибин В преобладает в фолликулярной фазе [70]. Однако роль яичниковых ингибинов в регуляции секреции гонадотропинов у женщин в пубертатном периоде и пременопаузе еще предстоит полностью выяснить.

Остеокальцин секретируется остеобластами. Большинство существующих данных о возможном действии остеокальцина получены в исследованиях на мышах, которые показали, что остеокальцин стимулирует секрецию тестостерона в яичках и пролиферацию β-клеток поджелудочной железы [71]. Тестикулярные эффекты остеокальцина, по-видимому, не зависят от системы гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, поскольку рецептор остеокальцина не экспрессируется ни в гипоталамусе, ни в гипофизе мышей [72]. После трансляции остеокальцин карбоксилируется на трех остатках глутаминовой кислоты. Карбоксильная форма молекулы считается биологически неактивной, тогда как деркарбоксилированная форма является биологически активной. Остеокальцин реализует сигнал через родственный рецептор, GPRC6A, который экспрессируется клетками Лейдига [73]. Интересно отметить, что повышенная концентрация остеокальцина связана с повышением концентрации тестостерона у мальчиков в пубертате [74]. Остеокальцин демонстрирует половой диморфизм, поскольку он модулирует выработку тестостерона клетками Лейдига, но не выработку эстрогена яичниками. Открытие миссенс-мутации в гене GPRC6A у двух мужчин с первичной недостаточностью яичек, олигоспермией и непереносимостью глюкозы позволяет предположить, что остеокальцин у человека влияет на функцию яичек [72].

World peace!

Антимюллеров гормон (АМГ), также известный как мюллеров ингибирующий гормон, еще один член надсемейства ТФР-β. Сигналы АМГ связываются со специфическим рецептором типа С-II (АМРГ2); этот рецептор гетеродимеризуется с одним из нескольких рецепторов типа I (ALK2, ALK3 и ALK6), что приводит к рекрутированию белков Smad, которые транслоцируются в ядро для регуляции экспрессии генов-мишеней [75]. АМГ секретируется клетками Сертоли развивающегося яичка и стимулирует регрессию мюллеровых протоков во время развития плода мужского пола [76]. Постнатально АМГ секретируется клетками Сертоли яичка. У мальчиков концентрация АМГ снижается в период полового созревания [77, 78]. Хотя ФСГ стимулирует выработку АМГ, тестостерон ингибирует секрецию АМГ клетками Сертоли. Снижение концентрации АМГ, по-видимому, тесно связано с повышением концентрации ингибина В в начале полового созревания у мальчиков — последнее предположительно отражает андроген-индуцированную дифференцировку клеток Сертоли [79]. У мальчиков с двусторонней анорхией или полным гипогонадотропным гипогонадизмом (ГГ) наблюдается низкая концентрация АМГ и ингибина В [80].

Иммуногистохимические исследования яичников человека показали отсутствие АМГ в первичных фолликулах, наибольшую экспрессию в растущих преантральных и малых антральных фолликулах и исчезновение в более крупных фолликулах (> 8 мм) [81]. В яичниках АМГ в основном секретируется гранулезными клетками преантральных и антральных фолликулов. Во время младенчества концентрация АМГ увеличивается, чтобы достичь плато в подростковом возрасте до 25 лет. Впоследствии концентрация АМГ снижается и обратно коррелирует с возрастом [82]. АМГ играет роль посредника в фолликулярном развитии [83].

Данные, полученные в исследованиях на грызунах, показали наличие рецептора АМГ, РАМГII, в гонадотропных клетках. Одно из сообщений по результатам исследования на крысах показало, что АМГ стимулировал секрецию ФСГ у незрелых самок крыс [84]. Группы нейронов, секретирующих ГнРГ, экспрессируют рецептор АМГ. Исследования in vitro выявили, что АМГ увеличивает ГнРГ-зависимую пульсовую выработку и секрецию ЛГ [85]. Таким образом, АМГ может влиять на секрецию гонадотропинов.

ИПФ-3 — это пептидный гормон, секретируемый клетками Лейдига, который играет важную роль в регуляции трансабдоминальной фазы опущения яичек во время беременности. Сигналы ИПФ-3 реализуются через рецептор 2 семейства пептидов релаксина, сопряженный с G-белком (RXFP2). После рождения эмбриональные клетки Лейдига подвергаются инволюции с последующей деактивацией вплоть до полового созревания. Клетки Лейдига взрослого типа происходят из другой популяции предшественников и зависят от стимуляции ЛГ. У младенцев наблюдается низкая концентрация ИПФ-3, которая повышается в период полового созревания и отражает функцию клеток Лейдига в зрелом возрасте [86]. Длительные наблюдаения показали, что концентрация ИПФ-3 повышается с наступлением полового созревания и увеличением объема яичек [87].

ИПФ-3 также секретируется текальными клетками яичников, преимущественно текальными клетками, окружающими средние и крупные растущие фолликулы. ИПФ-3 и его рецептор могут играть определенную роль в ауторегуляторной обратной связи для поддержания синтеза андрогенов в текальных клетках [88]. Несмотря на значительную вариабельность, концентрация ИПФ-3 имеет тенденцию повышаться в период позднего полового созревания у девочек; эта вариабельность, вероятно, отражает тот факт, что ИПФ-3 вырабатывается в основном растущими фолликулами и является маркером активности текальных клеток [89].

У лиц в пубертатном и постпубертатном периоде яичники и семенники управляются биологическими системами с обратной связью [90]. ГнРГ и гонадотропины содержат компоненты обратной связи от гипоталамуса к гипофизу и от гипофиза к гонаде соответственно. Стероидные и белковые гормоны гонад, в свою очередь, обеспечивают сигналы обратной связи, которые регулируют секрецию ЛГ и ФСГ. Обратное действие этих гормонов гонад, включающее как отрицательное, так и стимулирующее (положительное) действие, может реализовываться непосредственно на уровне гипофизарных гонадотропинов для модуляции экспрессии генов, кодирующих LH β и FSH β (*LHB и FSHB* соответственно). Обратная связь также может реализовываться косвенно на уровне гипоталамуса для регуляции высвобождения ГнРГ.

У мужчин отрицательная обратная связь тестостерона и ингибина В является основным регулятором секреции ЛГ и ФСГ. Действие тестостерона преимущественно осуществляется на уровне гипоталамуса, в то время как действие ингибина, по-видимому, реализуется непосредственно в гипофизе. Роль ароматизации тестостерона до эстрадиола в опосредовании отрицательной обратной связи этого андрогена на секрецию ЛГ продолжает быть областью активного изучения [91–93]. Контроль обратной связи ЛГ и ФСГ на протяжении всего менструального цикла сложен и включает в себя как отрицательные, так и положительные обратные влияния яичниковых стероидов на уровне как гипоталамуса, так и гипофиза [44] (см. также главу 8). Поддержание нормальных соотношений концентраций ЛГ и ФСГ в циркулирующей крови имеет большое значение для функционирования гонад, особенно для фолликулогенеза и овуляции.

В условиях, когда нарушается пульсирующее высвобождение ГнРГ, например при нервной анорексии и в периоды интенсивных физических тренировок, особенно у молодых женщин, секреция гонадотропинов снижается, и пубертатное развитие приостанавливается. Таким образом, гипофизарно-гонадная система как у мужчин, так и у женщин может рассматриваться как подчиненная источнику пульсовой выработки ГнРГ в гипоталамусе, и эту аналогию следует иметь в виду при рассмотрении механизмов, запускающих начало гонадархе.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Источник пульсовой выработки гипоталамического гонадотропин-рилизинг-гормона

В гипоталамусе человека содержатся диффузно распределенные нейроны ГнРГ, многие из которых направляют свои волокна к срединному возвышению, где они периодически синхронно выбрасывают свой пептид в первичное сплетение гипофизарного портального кровотока, обеспечивая тем самым гипофизарным гонадотропинам пульсирующую стимуляцию, необходимую для поддержания секреции гонадотропина. В то время как нейробиологические механизмы, лежащие в основе генерации импульсов ГнРГ, остаются спорными, убедительные доказательства указывают на фундаментальную роль нейронов KNDy в дугообразном ядре (также известное как инфундибулярное ядро) [94]. Эти нейроны гипоталамуса, названные так потому, что они одновременно экспрессируют кисспептин, нейрокинин В и динорфин, проецируют свои аксоны на срединное возвышение, где они тесно связываются с волокнами нейронов ГнРГ по пути к портальным сосудам [95]. Волокна нейронов ГнРГ, стремящиеся к срединному возвышению, уникальны тем, что проявляют свойства как аксонов, так и дендритов, и были названы «дендронами» [96]. На срединном возвышении эти волокна переплетаются, покрываются таницитами (специализированными клетками эпендимы третьего желудочка), проецируются на многочисленные кровеносные сосуды и приобретают многочисленные синаптические связи [97–99].

Кисспептин является чрезвычайно мощным стимулятором секреции ГнРГ и проводит свои сигналы через родственный рецептор, KISS1R, который экспрессируется в нейронах, синтезирующих ГнРГ. Волокна кисспептина проецируются на тела клеток ГнРГ и волокна ГнРГ [100]. Методом иммуногистохимии кисспептин был обнаружен в передней и промежуточной долях гипофиза у обезьян, но, по-видимому, не находился в тех же местах, что и гонадотропы, соматотропы или лактотропы [101]. Имеются противоречивые данные относительно функциональной значимости прямого действия кисспептина на уровне гипофиза [102]. Тем не менее имеющиеся данные свидетельствуют о том, что двунаправленная центральная и периферическая сигнализация модулирует репродуктивную функцию. Исследование на мышах линии Gpr54 KO с селективным повторным введением Gpr54 в клетки, синтезирующие ГнРГ, показало, что прямое воздействие кисспептина на клетки ГнРГ является достаточным для достижения фертильности, но недостаточным для сохранения нормальной функциональной способности репродуктивной системы; кисспептин не реализует свои сигналы напрямую на уровне гипофиза [103].

Было высказано предположение, что генерация импульсов ГнРГ достигается реципрокными стимулирующими (нейрокинин В) и ингибирующими (динорфин) связями внутри дугообразного ядра, в то время как выход генератора импульсов ретранслируется в ГнРГ-каналы, проецируемые на срединное возвышение прерывистым сигналом кисспептина [104]. Таким образом, эти нейроны могут представлять собой анатомический участок генератора импульсов ГнРГ [105]. Мутации, связанные с потерей функции генов, кодирующих кисспептин (KISS1) [106], рецептор кисспептина (KISS1R) [107, 108], нейрокинин В (TAC3) или рецептор нейрокинина В (TACR3) в организме человека связаны с гипогонадотропным состоянием, которое обычно проявляются в период полового созревания [109]. Большое значение этих нейронов было подтверждено в опыте, показавшем, что селективная абляция нейронов KNDy у крыс в постпубертате приводит к потере контроля гипоталамуса над секрецией ЛГ [110].

Нейробиология гонадархе

- Нейроны ГнРГ происходят из гетерогенной популяции стволовых клеток эмбриональной обонятельной плакоды и мигрируют в свои конечные пункты назначения в гипоталамусе во время эмбрионального развития.
- В этот процесс вовлечены ряд молекул адгезии и наведения и их родственные рецепторы, включая аносмин-1 (ANOS1), эфрины, CHD7, ФРФ8, ФРФР1 и прокинетицин.
- Транзиторная реактивация гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси в возрасте от 1–3 до 6 месяцев приводит к возникновению эндокринной среды, подобной среде взрослого человека.
- Система управления, которая определяет восходящий-нисходящий паттерн активности источника пульсовой выработки ГнРГ с раннего младенческого возраста до полового созревания, может рассматриваться как концептуальный «нейробиологический тормоз».
- У девочек нейробиологический тормоз менее силен, чем у мальчиков.
- При отсутствии интактных сигнальных путей кисспептина или нейрокинина В продукция источника пульсовой выработки ГнРГ будет нарушена, что приведет к отсутствию полового созревания, что подтверждает центральную роль нейрона KNDy как источника пульсовой выработки ГнРГ.
- Имеющиеся данные показали, что источник пульсовой выработки ГнРГ контролирует восходящая транскрипционная сеть генов.
- Точный(е) механизм(ы), определяющий(е) время наступления половой зрелости, остается (остаются) загадкой.
- Согласно «соматометрической гипотезе», достижение определенного состояния соматического созревания инициирует половое созревание. Было доказано, что содержание жира в организме, лептина и инсулина имеет отношение к этой гипотезе.
- Другая гипотеза указывает на пубертатные «часы», предположительно находящиеся в ЦНС.

Внутриутробное развитие источника пульсовой выработки гонадотропин-рилизинг-гормона

Используя трехмерную (3D) визуализацию и изучая мозг человеческого плода, Casoni и др. предположили, что примерно 2000 нейронов ГнРГ находятся в гипоталамусе и примерно 8000 распределены в других областях мозга [120]. Тщательно организованное развитие нейронов ГнРГ и обонятельных нейронов

World peace!

в сочетании с точным пространственно-временным влиянием множества факторов имеет существенное значение для нормальной функции системы гипоталамус–гипофиз–гонады (*рис. 17.5*). Специфические мутации в семьях с нарушениями полового созревания и исследования на трансгенных мышах позволили установить некоторые факторы, участвующие в миграции нейронов ГнРГ. Элементы, необходимые для развития, миграции и функционирования нейронов ГнРГ, включают цитоскелетные белки, молекулы адгезии, нейромедиаторы, факторы роста, рецепторы и факторы транскрипции. Некоторые факторы действуют в нескольких областях и могут иметь различные эффекты в зависимости от контекста молекулярной среды. Выяснение нейробиологии и онтогенеза нейронов ГнРГ улучшит понимание патофизиологии ГГ и, возможно, приведет к появлению новых методов лечения.

Нейроны, секретирующие ГнРГ, закладываются в обонятельной плакоде и мигрируют во время ранних стадий развития плода из носа через передний мозг в гипоталамус. Эмбриональный онтогенез нейронов ГнРГ можно классифицировать на несколько стадий, каждая из которых имеет четко выраженные регуляторные механизмы:

1) дифференцировка нейронов ГнРГ;
2) аксонофильная миграция с аксонами вомероназального нерва через решетчатую пластинку и в передний мозг;
3) локализация в гипоталамусе и распространение до срединного возвышения;
4) достижение конечной локализации и функциональности [121].

Большинство позвоночных имеют две различные обонятельные системы: основную обонятельную систему, отвечающую за распознавание летучих одорантов, и вомероназальную систему, отвечающую за обнаружение феромонов [122]. На 5-й неделе беременности у человека обонятельные плакоды развиваются в виде утолщений эктодермы на вентролатеральных сторонах головы [123]. Стволовые клетки-предшественники ГнРГ включают клетки, образовавшиеся из этой

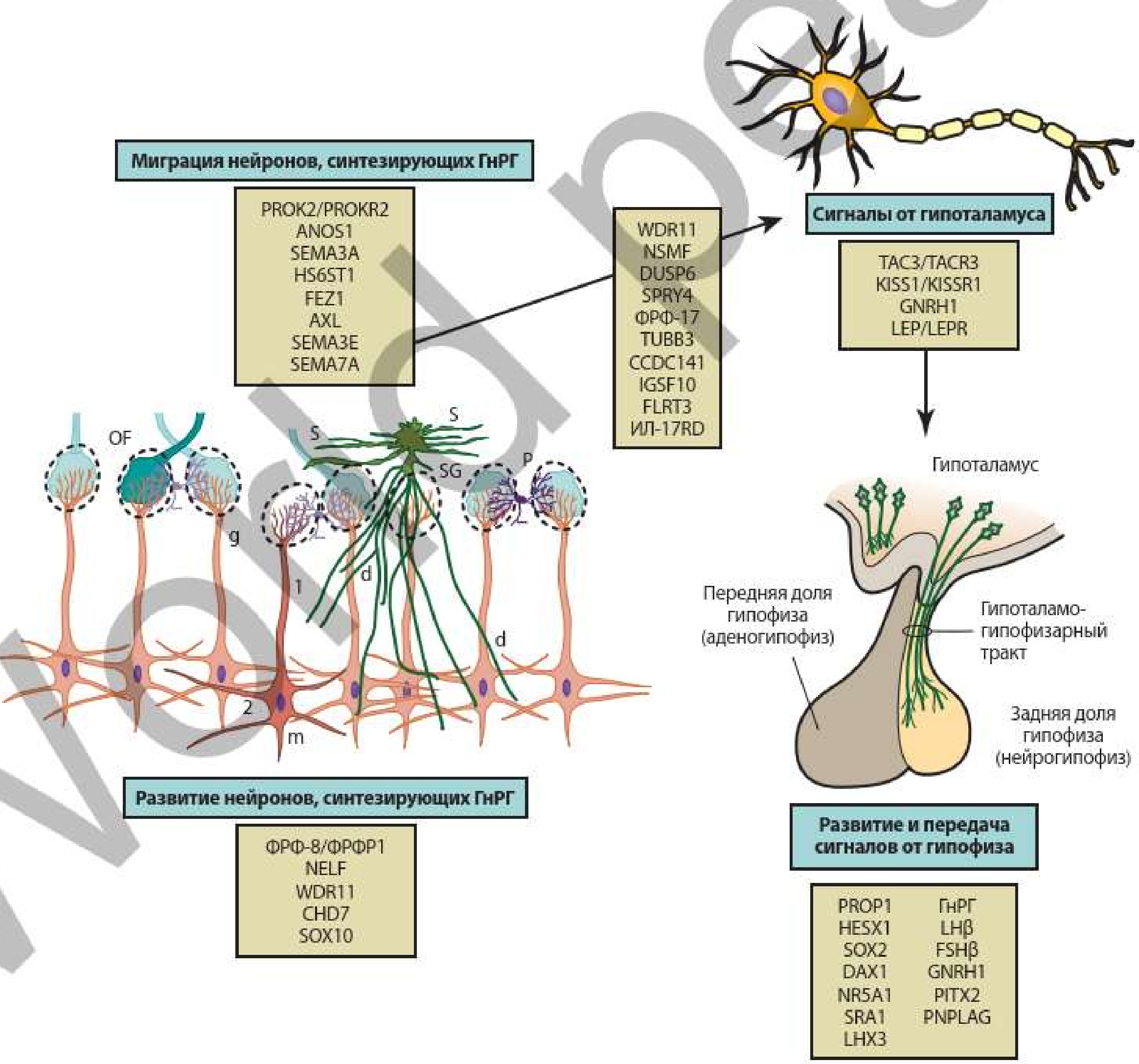


РИС. 17.5. Гены, участвующие в развитии, миграции, активности нейронов, синтезирующих ГнРГ, и процессе передачи сигналов. Перечислены гены, участвующие в развитии гипофиза и передаче сигналов. Гены сгруппированы по предполагаемой функции в этих процессах

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

эмбриональной обонятельной плакоды, и клетки, образованные из нервного гребня [124, 125].

На развитие клеток нервного гребня и их последующую миграцию влияют два белка, хромодоменный хеликазный ДНК-связывающий белок 7 (CHD7) и SOX10 [126]. CHD7 — это крупный белок, который участвует в ремоделировании и транскрипции хроматина; он взаимодействует с другими белками и может регулировать функцию генов, участвующих в управлении клетками нервного гребня [127]. У мышей, гетерозиготных по мутациям Chd7, экспрессия ФРФР1 в обонятельной плакоде, экспрессия ГнРГ1 и Otx2 в гипоталамусе и экспрессия РГнРГ в гипофизе были снижены, что свидетельствует о преимущественной роли CHD7 перед ФРФ8 и ФРФР1 в развитии и поддержании функционирования нейронов, вырабатывающих ГнРГ [128].

Другие факторы, участвующие в дифференцировке нейронов GnRH, включают фактор роста фибробластов-8 (ФРФ8), рецептор фактора роста фибробластов-1 (РФРФ1) и гепарансульфат-6-О-сульфотрансферазу-1 (ГS6CT1). ФРФ8 влияет на развитие черепно-лицевой области, пролиферацию нейроэндокринных клеток, спецификацию клеточной дифференцировки и выживаемость клеток [129, 130]. В развивающемся нейроне ГнРГ РФРФ1 является предпочтительным рецептором для ФРФ8 [131]. РФРФ1 представляет собой рецептор тирозинкиназы, состоящий из трех внеклеточных доменов иммуноглобулина, трансмембранного домена и цитоплазматического домена тирозинкиназы [132]. При связывании лиганда РФРФ1 и его корецептор димеризуются, что приводит к аутофосфорилированию и активации протеинкиназы [133]. У людей мутации, приводящие к потере функции ФРФ8 и РФРФ1, были ассоциированы с голопрозенцефалией, нарушением деления переднего мозга и аномалиями средней линии лица, что подчеркивает важную роль этого сигнального пути [134].

Внеклеточный домен РФРФ1 взаимодействует с протеоаминогликаном гепарансульфата, его корецептором. Гепарансульфаты — это протеогликаны клеточной мембраны и внутриклеточного матрикса, участвующие в развитии нервной системы. Эти полисахариды подвергаются неслучайным модификациям остатков сахаров для облегчения межклеточной коммуникации. ГS6CT1 вводит сульфат в положении 6-О внутри сульфата гепарана. Это действие, по-видимому, необходимо для функционирования РФРФ1.

Дифференцировка нейронов ГнРГ происходит между 39-м и 44-м днями беременности [120]. Между 5-й и 6-й неделями беременности у человека мобильная масса мигрирующих клеток нервного гребня и обонятельных нейронов содержит небольшое количество нейронов, синтезирующих ГнРГ. Впоследствии, примерно на 6-й неделе беременности, нейроны ГнРГ начинают свою миграцию по вомероназальным нервам через решетчатую пластинку и в конечном итоге находят путь к гипоталамусу. Нейроны ГнРГ перемещаются в мозг по двум различным миграционным путям: вентральному пути, направленному к предполагаемым гипоталамическим областям, и дорсальному пути, направленному к коре и подкорковым областям конечного мозга. Эти нейроны, синтезирующие ГнРГ, сопровождаемые окружающими обонятельными клетками (ООК), перемещаются вместе с терминальными, вомероназальными и обонятельными нервами в головной мозг [135]. ООК — это глиальные клетки, которые направляют нейроны, синтезирующие ГнРГ, и обонятельные нервы к переднему мозгу [136]. ООК синтезируют несколько факторов, важных для миграции нейронов ГнРГ, такие как семафорин-4D, сигнальный и фактор миграции нейронов (NSMF), и стромальный производный фактор роста 1 (SDF-1). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что SOX10 способствует развитию ООК [137, 138].

Правильное направление и движение нейронов, вырабатывающих ГнРГ, зависит от множества сигналов, определяемых несколькими факторами. Эти сигналы могут действовать прямо или опосредованно через каркас обонятельных нейронов. Градиенты хемокинов, вероятно, влияют на движение нейронов ГнРГ. К таким факторам относятся SDF-1 и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) [139]. Любопытно, что SDF-1 и ГАМК, по-видимому, оказывают дивергентные эффекты для ускорения или замедления соответственно миграции нейронов. SDF-1 действует через свой рецептор, CXCR4, через активированный G-белком внутренний выпрямительный калиевый канал. SDF-1 наблюдался в носовой мезенхиме, тогда как его рецептор CXCR4 локализован в мигрирующих нейронах ГнРГ и аксонах обонятельного/вомероназального нерва. Кроме того, у мышей с дефектом CXCR4 наблюдаются потеря нейронов ГнРГ и нарушение миграции, что свидетельствует о важности сигнализации SDF-1/CXCR4 в развитии этой системы [140].

CCDC141 кодирует спирально закрученный домен, содержащий белок, который экспрессируется в нейронах, синтезирующих ГнРГ, и в обонятельных волокнах. Выключение Ccdc141 не меняло рост обонятельного аксона, но было связано с уменьшением миграции клеток, синтезирующих ГнРГ, из носовой ямки. У мышей экспрессия Ccdc141, коррелирующая с миграцией в носовые области и снижающаяся при поступлении нейронов, синтезирующих ГнРГ, в передний мозг, по-видимому, влияет на подвижность клеток посредством их взаимодействия с миозином II [141].

Дополнительные молекулы адгезии и наведения включают ANOS1, эфрины и прокинетицин 2 (PROK2). Ген, кодирующий ANOS1 (ранее известный как KAL1), расположен на Xp22.3 в псевдоаутосомной области X-хромосомы [142]. Аносмин-1 — это внеклеточный матриксный гликопротеин, который содержит белковый домен ингибитора протеазы молочной кислоты и четыре домена фибронектина III типа. Он способствует формированию латерального обонятельного тракта и развитию аксонов [143]. Аносмин может также служить в качестве молекулы адгезии для направления мигрирующих нейронов, синтезирующих ГнРГ и хемоаттрактанта для определения хода аксонов обонятельных нервов. Кроме того, он может взаимодействовать с ФРФР1.

Эфрины — это поверхностные молекулы клеток, которые играют важную роль в наведении аксонов

World peace!

и сигнале через их родственные мембранные тирозинкиназные рецепторы [144]. PROK2 передает сигналы через рецептор прокинектина 2 (PROKR2), член семейства рецепторов, связанных с белком родопсина G. PROK2 и его рецептор (PROKR2), связанный с G-белком рецептор, по-видимому, играют важную роль в нейрогенезе обонятельной луковицы и миграции нейронов, синтезирующих ГнРГ. Однако ни один из белков не экспрессируется в нейронах, синтезирующих ГнРГ. По результатам исследований на мышах с искусственными мутациями PROK2, нейроны, синтезирующие ГнРГ, по-видимому, захватывались обонятельными нейронами с задержанной миграцией сразу после пересечения решетчатой пластинки [145].

Семафорины представляют собой большое и разнообразное семейство секретируемых и мембранно-связанных белков, которые влияют на навигацию растущих аксонов и играют определенную роль в формировании нейронных сетей. Четыре семафорина класса 3, семафорин-3A, семафорин-3B, семафорин-3C и семафорин-3F, экспрессируются вокруг развивающейся обонятельной/вомероназальной области [146]. Семафорин-3A (SEMA3A) — секретируемый белок с отталкивающим действием на первичные обонятельные аксоны, экспрессирующие нейрорецептор нейропилин-1 (Nrp1), который может влиять на миграцию нейронов, секретирующих ГнРГ. Семафорин-3A также экспрессируется с помощью ЭЭС. С другой стороны, семафорин-3E (SEMA3E) защищает созревающие нейроны, секретирующие ГнРГ, от клеточной гибели [148]. Семафорин-4D представляет собой мембранный семафорин, который также может протеолитически высвобождаться во внеклеточное пространство в активной форме. Он может действовать как проангиогенный фактор через соединение его родственного рецептора, плексин B1, с рецептором фактора роста гепатоцитов (HGF) и тирозинкиназой (MET) [149]. Как семафорин-4D, так и плексин B1 активно экспрессируются в развивающейся обонятельной плакоде и развивающейся носовой мезенхиме [150].

Семафорин-7A (Sema 7A), по-видимому, играет определенную роль в миграции нейронов, секретирующих ГнРГ. Описаны два механизма: он может действовать как мембранно-связанная сигнальная молекула или после протеолитического расщепления как растворимый фактор [151]. Семафорин-7A может взаимодействовать с двумя различными рецепторами: плексин C1 и β1-интегрин. Связывание с плексином C1 уменьшает интегрин-опосредованное прикрепление клеток и их распространение, а взаимодействие с β1-интегрином индуцирует кластеризацию интегринов и активацию путей MAPK [152]. На фенотипической модели мышей условной линии KO с ГнРГ и нейроспецифическим β 1-интегрином показано нарушение миграции нейронов, секретирующих ГнРГ, задержка наступления полового созревания и нарушение фертильности у самок [153]. В дополнение к своей роли в развитии системы ГнРГ, семафорин-7a, по-видимому, опосредует пластичность нейронов ГнРГ и таницитов срединного возвышения у взрослых [154].

IGSF10, член суперсемейства иммуноглобулинов, также участвует в миграции нейронов, секретирующих ГнРГ. Исследования тканевой экспрессии у эмбрионов мышей показали, что экспрессия мРНК IGSF10 локализовалась в эмбриональной носовой мезенхиме в то время, когда нейроны, секретирующие ГнРГ, мигрируют через носовую мезенхиму. На модели данио с выключением IGSF10 утрата функции IGSF10 привела к хаотичной миграции и нарушению роста аксонов нейронов ГнРГ3 в гипоталамусе [155].

HGF, Axl и Tyro3 поддерживают выживаемость нейронов, секретирующих ГнРГ, когда нейроны пересекают область решетчатой пластинки [156]. HGF сигнализирует через свой рецептор cMet, чтобы стимулировать миграцию нейронов, секретирующих ГнРГ [157]. Axl и Tyro3 являются членами семейства TAM-рецепторов тирозинкиназы и содержат домен фибронектина, который связывается с протеогликанами гепарансульфата. У мышей с искусственными мутациями Axl/Tyro3 выявляется нарушение повышения уровня гонадотропина под влиянием половых гормонов, что приводит к нарушениям выработки эстрона. Белок, специфический для задержки роста 6 (Gas6), кодируемый Gas6, является лигандом, который активирует Axl и Tyro3. Gas6 — это активированный протеогликаном лиганд гепарансульфата, имеющий сходство с ФРФ и HGF [121]. Фенотипически мыши с выключенным Gas6 характеризуются ранней утратой нейронов, синтезирующих ГнРГ, в процессе эмбрионального развития. Несмотря на стойкое снижение числа нейронов, синтезирующих ГнРГ и нарушение ранних стадий полового созревания, у этих мышей в конечном итоге сохранялась нормальная фертильность [158].

FEZF1 — это ген цинкового пальца, кодирующий транскрипционный репрессор, который в высоких концентрациях и избирательно присутствует в периоде эмбриогенеза в обонятельном эпителии. У мышей с дефектом Fezf1 нарушена аксональная проекция первичных обонятельных рецепторных нейронов, которые пересекают решетчатую пластинку и впоследствии иннервируют обонятельную луковицу. У этих мышей обонятельные луковицы меньших размеров и отсутствуют нейроны ГнРГ в головном мозге. Таким образом, получается, что продукт FEZF1 необходим для того, чтобы нейроны обонятельных рецепторов и, следовательно, сопутствующие им нейроны ГнРГ мигрировали в головной мозг [159, 160].

Значение микроРНК (миРНК) в развитии и созревании нейронов становится все более очевидным. Данные, полученные на мышах с таргетной делецией гена ослабленного дистального связывания 5 (Dlx5), показали, что специфичные миРНК (класс -9 и -200) влияют на развитие обонятельных и ГнРГ-синтезирующих нейронов. У 161 мыши с гонадотропной специфичной делецией Dicer наблюдалось подавление β-субъединиц гонадотропина и бесплодие [162]. Другая микроРНК, miR-7a2, экспрессируется в гипофизарных гонадотропных клетках. Фенотип, связанный с делецией miR-7a2 у мышей, характеризуется низкими концентрациями гонадотропина и бесплодием. miR-7a2 активно экспрессируется в гипофизе, но, по-видимому, не влияет на миграцию нейронов, синтезирующих ГнРГ [163, 164].

После перемещения в гипоталамус нейроны, синтезирующие ГнРГ, расширяют проекции до срединного

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

возвышения, образуя сеть, которая может секретировать ГнРГ в первичное сплетение гипофизарного портального кровотока. ЛГ и ФСГ в гипофизе человека достигают обнаруживаемых уровней к 10-й неделе беременности, доходят до пика в середине беременности, и у плодов женского пола оказываются выше, чем у плодов мужского пола. Хотя гипоталамический контроль гонадной системы гипофиза плода не был подробно изучен у высших приматов, ясно, что источник пульсовой выработки ГнРГ управляет гонадотропными клетками гипофиза плода примерно на 15-й неделе беременности [99]. Функциональная активность этой гипоталамо-гипофизарной системы необходима для синтеза фетального тестостерона клетками Лейдига яичек и нормального развития плода мужского пола. В отличие от фетального яичка, яичник на этой стадии развития относительно спокоен, и отсутствие сигналов обратной связи с гонадами, вероятно, объясняет более высокий уровень гонадотропина у женского плода. По мере прогрессирования беременности секреция эстрадиола и других стероидов фетоплацентарным комплексом резко возрастает и подавляет секрецию гонадотропина гипофизом плода, оказывая ингибирующее действие либо непосредственно на гипофиз, либо косвенно на гипоталамус, чтобы уменьшить высвобождение ГнРГ.

Постнатальное развитие пульсовой выработки гонадотропин-рилизинг-гормона

После рождения активность источника пульсовой выработки ГнРГ резко выражена, по-видимому, из-за исчезновения влияния плацентарных стероидов, и гипофизарные гонадотропные клетки младенца в ответ секретируют ЛГ и ФСГ [17]. На уровне гипоталамуса на этой стадии развития кисспептин и нейрокинин В обнаруживаются в дугообразном ядре, и мутация, приводящая к потере функции KISS1R была связана с ГГ у младенцев [166]. Более того, у младенцев-мальчиков стимуляция клеток Лейдига яичек происходит таким образом, что циркулирующие уровни тестостерона приближаются к тем, которые наблюдаются у взрослых мужчин [167]. Пиковые концентрации тестостерона достигаются примерно в 2–3-месячном возрасте и обычно снижаются к 6-месячному возрасту. У недоношенных младенцев мужского пола концентрация ЛГ и тестостерона выше, чем у доношенных детей; рост фаллоса положительно коррелировал с уровнем тестостерона в моче, а рост яичек — с уровнем ФСГ в моче. Несмотря на «взрослую» эндокринную среду с повышенной секрецией гонадотропинов и повышенными концентрациями тестостерона в течение первых нескольких месяцев жизни, характерного оволосения не наблюдается и гаметогенез не начинается, по-видимому, из-за снижения сигналов для РА в коже и незрелых клетках Сертоли [169, 170]. Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система активна у доношенных и недоношенных девочек и связана с временным увеличением антральных фолликулов [171, 172].

Полноценная ответная гормональная реакция гонад формируется в детском возрасте, но на этой стадии развития источник пульсовой выработки ГнРГ поставлен под контроль, что приводит к гипогонадотропному состоянию, гарантирующему продолжение нахождения гонад в состоянии покоя до тех пор, пока препубертатная фаза развития не завершится возобновлением активности источника пульсовой выработки ГнРГ (*рис. 17.6*) [173]. В периоды детства и ювенильной стадии ни нейроны ГнРГ, ни гипофизарные гонадотропины, ни клетки гонад не ограничивают наступление гонадархе [173].

Природа нейробиологического торможения

Открытие в 2003 г. у человека связи мутаций, приводящих к потере функции KISS1R, ГГ и задержке или отсутствию полового созревания [107, 108],

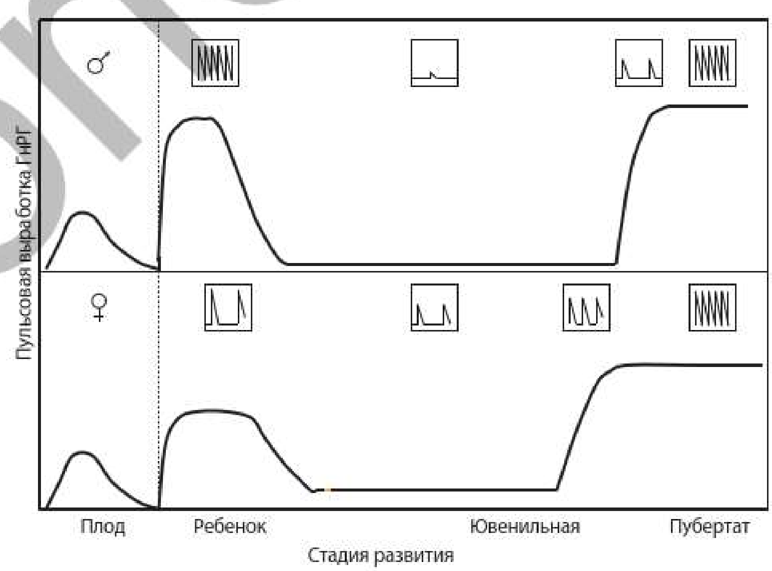


РИС. 17.6. Схематичное изображение паттерна пульсирующего высвобождения ГнРГ в период ювенильного развития (включая детство) у мальчиков (верхняя часть) и девочек (нижняя часть). *Вставки* указывают частоту пульсирующего высвобождения ГнРГ на соответствующих стадиях развития (Из: Plant TM: Control of onset of puberty in primates. *Topic Endocrinol* 20:1, 2002)

продемонстрировало определяющую роль кисспептина в регуляции секреции ГнРГ. Последующие исследования на ряде различных экспериментальных моделей подтвердили этот вывод [183]. Эти данные позволили предположить, что основной компонент нейробиологического торможения, влияющего на пульсирующее высвобождение ГнРГ в течение большей части предпубертатного развития, обусловлен отсутствием стимулирующего влияния кисспептина на сеть нейронов, секретирующих ГнРГ. Это предположение было основано на наблюдениях на обезьянах, когда экспрессия KISS1 гипоталамусом и высвобождение кисспептина областью срединного возвышения увеличиваются в момент пубертатного возобновления пульсовой выработки ГнРГ [184]. Кроме того, прерывистое введение кисспептина с часовыми интервалами во время ювенильного развития вызывает преждевременное и устойчивое появление пульсирующего фона ГнРГ, как у взрослых, а увеличение высвобождения ГнРГ в пубертате может быть подавлено введением антагониста рецептора KISS1R непосредственно в срединное возвышение [186].

Открытие у человека связи мутации потери функции в сигнальном пути НКВ с формированием фенотипа, сходного с тем, о котором сообщалось ранее при инактивирующих мутациях в KISS1R, вместе с наблюдением, что эти два нейропептида коэкспрессируются в одних и тех же нейронах (KNDy-нейронах) в дугообразном ядре, привело к появлению концепции, что эти KNDy-нейроны ответственны за генерацию пульсовой выработки ГнРГ. Таким образом, кисспептин, который экспрессируется нейронами KNDy в дугообразном ядре, является одним из важнейших компонентов источника пульсовой секреции ГнРГ. При отсутствии интактного сигнального пути кисспептина выход генератора импульсов ГнРГ будет невозможен, а пульсирующее высвобождение ГнРГ нарушено, что приведет к задержке или отсутствию полового созревания. В целом имеющиеся данные позволяют предположить, что нейроны KNDy в дугообразном ядре сами

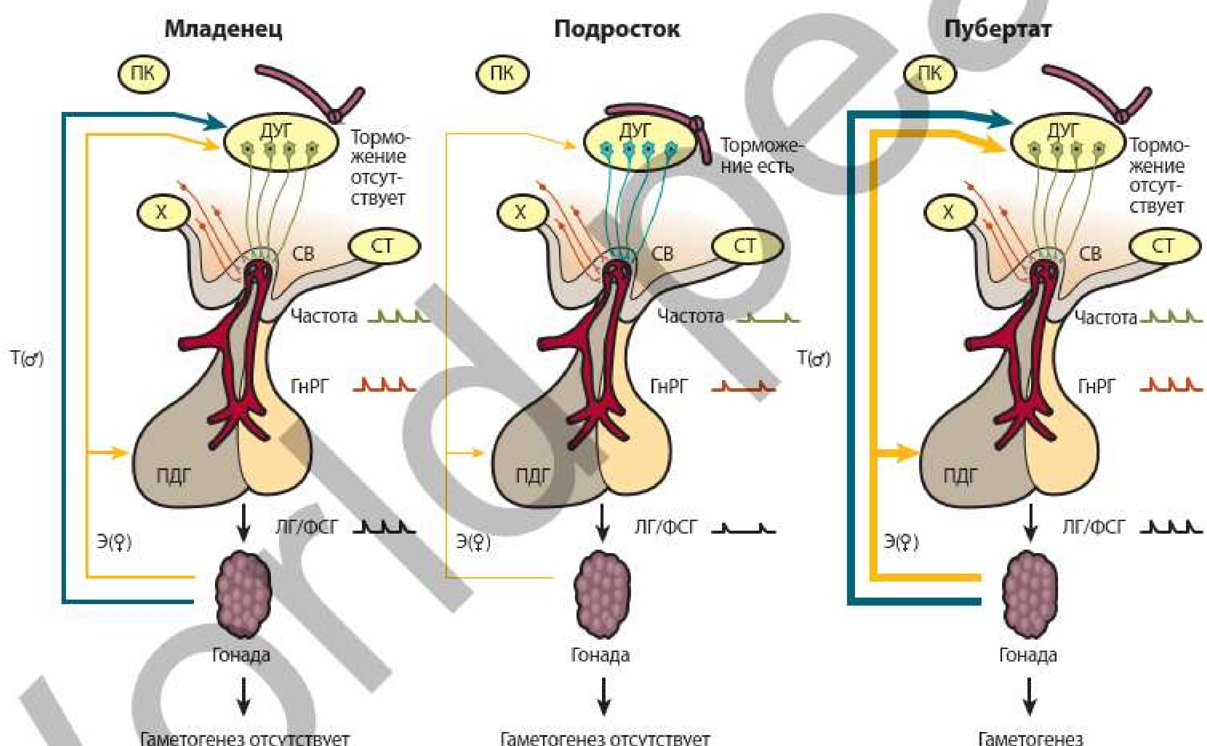


РИС. 17.7. Моделирование контроля сроков наступления полового созревания. Предполагается, что роль сигнализации кисспептина является ключевым компонентом нейронного механизма, который генерирует пульсирующую выработку ГнРГ гипоталамусом (гипоталамический источник пульсовой выработки ГнРГ). Согласно этой модели, гипоталамический источник пульсовой выработки ГнРГ находится в дугообразном ядре (ДУГ) и сигналы от источника импульсов ретранслируются на терминали ГнРГ (выделены *красным*) на срединном возвышении (СВ) с помощью проекций кисспептина, возникающих в нейронах KNDy в ДУГ (выделены *зеленым*). В период младенчества (левая часть) активность источника пульсовой выработки ГнРГ остается постоянной, что приводит к прерывистому высвобождению кисспептина в СВ и формированию соответствующего паттерна высвобождения ГнРГ в портальный кровоток гипофиза. Это в свою очередь приводит к пульсирующей секреции гонадотропина. При переходе из младенчества к ювенильной фазе развития (средний рисунок) нейробиологическое торможение (центральное торможение) сдерживает источник ГнРГ, и пульсирующее высвобождение кисспептина в СВ заметно снижается. Это приводит к уменьшению высвобождения ГнРГ и гипогонадотропному состоянию в ювенильном периоде. Половое созревание запускается, когда нейробиологическое торможение ослабевает и повышается активность источника пульсовой выработки ГнРГ с устойчивым прерывистым высвобождением кисспептина в СВ (правая часть). Согласно этой модели малоизвестная часть полового созревания приматов заключается в природе нейробиологического торможения и в механизме, который определяет время его применения в младенчестве и прекращения действия в конце ювенильной фазы развития. Следует отметить, что способность постнатальной гонады полностью реагировать на стимуляцию гонадотропинами не приобретается ранее ювенильной стадии развития, к этому времени секреция ЛГ и ФСГ снижается в результате появления контроля над генератором пульсовой выработки ГнРГ. Толщина *синих* (Т — тестостерон) и *желтых* (Э — эстрадиол) стрелок, указывающих на отрицательную обратную связь со стороны яичка и яичника соответственно, отражает степень подавления стероидов гонад, оказываемого на секрецию ЛГ на этих трех стадиях развития. ПК — передняя комиссура; ПДГ — передняя доля гипофиза; СТ — сосцевидное тело; Х — хиазма (Из: Terasawa E, Guerrier KA, Plant TM: Kisspeptin and puberty in mammals. In Kauffman AS, Smith JT, editors: Kisspeptin Signaling in Reproductive Biology, Springer, 2013, New York, p. 253)

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

по себе не управляют временем полового созревания; скорее, эти нейроны, по-видимому, подчинены восходящим регуляторным механизмам, которые управляют паттерном развития пульсирующего высвобождения ГнРГ и наступлением полового созревания (*рис. 17.7*).

Природа восходящих путей, составляющих нейробиологическое торможение источника пульсирующего высвобождения ГнРГ в период детского и юношеского развития, остается малоизученной.

Физиологические системы контроля, предположительно определяющие время гонадархе

Физиологические системы контроля, которые определяют время наступления полового созревания, интересовали исследователей на протяжении десятилетий, но регуляция этого фундаментального в жизни человека события остается в значительной степени загадкой. Тем не менее были предложены две основные схемы. Во-первых, сигнал к активации источника импульсов ГнРГ обеспечивается достижением определенного состояния соматического созревания. Согласно этой гипотезе, мозг получает эту информацию посредством сигналов в циркулирующей крови, которые отслеживаются соматометром, находящимся в ЦНС. Согласно второй схеме, сигнал генерируют пубертатные часы, предположительно находящиеся в ЦНС.

В случае гипотезы с соматометром достижение определенной доли жира в организме уже давно считается необходимым для начала гонадархе. Интерес к этой гипотезе возродился с открытием лептина и его рецептора. Лептин, кодируемый геном лептина (LEP), в первую очередь секретируется адипоцитами и регулирует пищевое поведение и массу тела, обеспечивая гипоталамус информацией о жировой массе и энергетическом статусе [212]. Рецептор лептина (РЛЕП) — это единственный трансмембранный цитокиновый рецептор I типа семейства рецепторов ИЛ-6, который кодируется геном LEPR, расположенным в хромосоме 1p31.3. Хотя существует несколько изоформ лептина, действие лептина в основном опосредовано его длинной изоформой.

У лиц с мутациями в сигнальных путях лептина и возникающими в результате мутаций потерями функции LEP или РЛЕП не наступил период полового созревания [213]. Фенотип при мутациях РЛЕП включал в себя морбидное ожирение, нарушение пищевого поведения и отсутствие спонтанного пубертатного развития. За последние 15 лет нескольким пациентам с дефицитом лептина из-за мутаций LEP была назначена заместительная терапия лептином. При ее назначении в возрасте, соответствующем половому созреванию, лептин способствовал пубертатному развитию. Важно отметить, что после заместительной терапии не было обнаружено никаких признаков преждевременного полового созревания у детей младшего возраста. Кроме того, у детей с ГнРГ-зависимым преждевременным половым созреванием концентрация лептина коррелировала с ИМТ, а не с пубертатным статусом. Эти результаты дают убедительные доказательства того, что действие лептина, хотя и является обязательным для наступления половой зрелости, тем не менее носит характер разрешительного. При таком действии лептина может требоваться только низкая концентрация этого гормона адипоцитов в циркулирующей крови, поскольку пубертатное развитие как у мужчин, так и у женщин с различными липодистрофиями, по данным литературы, происходит нормально, несмотря на низкие концентрации лептина [215].

Признано, что у девочек уровень лептина в плазме крови прогрессивно повышается на этапах развития молочных желез от 1 до 5 [216]. У мальчиков уровень лептина в плазме крови также повышается в период раннего полового созревания, достигая пиковых значений в возрасте от 10 до 12 лет, но впоследствии снижается по мере того, как уровень тестостерона в крови повышается до уровня взрослых. Тот факт, что концентрация растворимой формы лептина в циркулирующей крови постепенно снижается в детском возрасте примерно до 11 лет, позволяет предположить, что увеличение содержания биодоступного лептина в период раннего полового созревания может быть больше, чем увеличение общей концентрации лептина.

Значительный интерес представляет выявление нейрональных мишеней лептина, способствующих прогрессированию пубертата. Хотя общепризнано, что нейроны ГнРГ не экспрессируют РЛЕП, данные, полученные на нейронах KNDy грызунов и овец, противоречивы, и точка приложения лептина может находиться уровнем выше по отношению к источнику пульсовой выработки ГнРГ. Один из возможных механизмов, продемонстрированных на мышах, заключается в том, что лептин индуцирует фосфорилирование нейрональной синтазы оксида азота (nNOS) в nNOS-экспрессирующих нейронах преоптической области, что приводит к увеличению секреции ЛГ независимо от сигнализации кисспептина/KISS1R. Таким образом, сигнализация NO не может играть главную роль в двусторонних нарушениях взаимодействия между лептином и репродуктивной системой [217, 218].

Прежде чем завершить тему лептина и ожирения, следует отметить, что, хотя девочки с избыточным весом, как правило, «созревают» раньше, в последнее время появились сообщения, что ночные повышения секреции ЛГ и, следовательно, предполагаемая активность источника пульсовой выработки ГнРГ у здоровых девочек с избытком массы тела в предменархеальном периоде снижаются [219].

В качестве сигналов для соматометра рассматривались и другие соматические факторы. Гипотеза о том, что такой фактор имеет скелетное происхождение, основана на том, что у детей ускоренный или замедленный темп наступления менархе и увеличения яичек лучше коррелируют с возрастом костных структур, чем с хронологическим возрастом. Скелетный возраст, также известный как «костный возраст», является суррогатным маркером биологического созревания и может быть определен путем сравнения рентгенограммы левой руки с гендерными стандартами, полученными в различных возрастных группах [220]. При оценке зрелости скелета уместно учитывать ряд ограничений.

Wolfpeace!

Степень созревания скелета на различных участках, таких как кисти, локти и колени, может отличаться. Скелетное созревание костей запястья, дистальной лучевой кости и дистальной локтевой кости часто отстает от пястных костей и фаланг пальцев. Тем не менее связь между возрастом костей и началом гонадархе сохраняется и при нарушениях роста. У детей с конституциональной задержкой роста и истинным дефицитом изолированного гормона роста гонадархе возникает в позднем хронологическом возрасте, но при нормальном скелетном возрасте. С другой стороны, когда скелетное созревание опережает, как это происходит при ВГН или при семейном тестостероновом токсикозе, может развиться преждевременное вторичное половое созревание, зависящее от ГнРГ. Хотя белки, синтезируемые в костной ткани, попадают в сосудистое русло [172, 173], способность остеокальцина и других костных белков модулировать активность генератора источника пульсовой выработки ГнРГ не рассматривалась [221, 222].

Секреция горомона роста в детском возрасте относительно стабильна, но его высвобождение усиливается до трехкратного у мальчиков и девочек в начале гонадархе и при повышении уровня половых стероидов в циркулирующей крови. Повышение гормона роста в пубертате в сочетании с повышением содержания в циркулирующей крови ИФР-1, эстрогенов и андрогенов способствует резкому росту у подростков. Повышенная секреция гормона роста во время гонадархе не сохраняется; к концу полового созревания его уровень начинает снижаться. Во время полового созревания скорость роста, концентрация ИФР-1 и концентрация половых стероидов повышаются, и эти изменения синхронизируются у одного и того же человека [223]. Поскольку выработка гормона роста и ИФР-1, по-видимому, увеличивается в ответ на начало гонадархе, и особенно на увеличение секреции половых стероидов в это время, ни гормон роста, ни ИФР-1 не могут убедительно претендовать на роль сигналов, ответственных за возобновление высвобождения ГнРН. Во время гонадархе повышается резистентность к инсулину. Инсулинорезистентность наиболее выражена у детей на 2-й и 3-й стадиях по Таннеру по сравнению с детьми в предпубертате и со взрослыми [224]. Проявления инсулинорезистентности, по-видимому, ограничиваются влиянием на углеводный обмен и связаны с компенсаторной гиперинсулинемией и нормальным индексом диспозиции. Индекс диспозиции, показатель чувствительности к инсулину и секреции инсулина, отражает реакцию β-клеток на заданную чувствительность к инсулину [225]. Одно из долгосрочных исследований, изучавших состояние эугликемии-гиперинсулинемии в сочетании с измерением утилизации глюкозы, показало, что половое созревание было связано со снижением чувствительности к инсулину, повышением секреции инсулина, повышением активности общего липолиза в организме, снижением окисления глюкозы и повышением концентрации ИФР-1 [226]. В долгосрочном проспективном когортном исследовании с участием здоровых детей чувствительность к инсулину снижалась еще до появления физических признаков полового созревания [227]. В другом исследовании не было отмечено никаких изменений в способности инсулина подавлять выработку глюкозы печенью в период полового созревания, что указывает на то, что снижение чувствительности к инсулину ограничено периферическим поглощением глюкозы. Хотя кросс-секционные исследования показывают, что на величину инсулинорезистентности влияют ИМТ (масса тела/рост^2[кг/м^2]), пол и этническое происхождение, эти связи не были подтверждены в лонгитюдных исследованиях. Сообщалось, что концентрация ИФР-1 в период полового созревания отражает уровень чувствительности к инсулину. Средние 24-часовые концентрации горомона роста и ИФР-1 в сыворотке крови положительно коррелируют со степенью инсулинорезистентности в период полового созревания, и изменения чувствительности к инсулину в пубертате могут быть частично опосредованы повышением концентрации гормона роста и ИФР-1. Но, хотя общепризнано, что повышение уровня половых стероидов приводит к активации системы гормон роста/ИФР-1 в период полового созревания (обсуждалось ранее в этой главе), причинно-следственная связь между тестостероном или эстрадиолом и развитием инсулинорезистентности показана не была.

У девочек — жительниц Каталонии с преждевременным адренархе и прогрессирующим созреванием скелета — лечение с помощью сенситайзеров инсулина, метформина было связано с более поздним началом развития молочных желез и менархе [230]. Кроме того, в этой относительно однородной этнической популяции лечение метформином в течение 3 лет замедляло темп полового созревания среди девочек с низкой массой тела при рождении, которые подвержены риску раннего полового созревания и низкорослости во взрослом возрасте [231]. Вместе взятые, вышеизложенные факты повышают вероятность того, что снижение чувствительности к инсулину может представлять собой компонент сигнальной системы, которая ускоряет наступление гонадархе.

Активация и временные параметры адренархе

- Первичный сигнал для начала адренархе еще предстоит выяснить.
- Адренархе, по-видимому, случается независимо от изменений в развитии гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (гонадархе).
- Адренархе характеризуется повышенной секрецией ДГЭА-С в сетчатой зоне, связанной с повышенной экспрессией CYB5A.

Адренархе характеризуется развитием сетчатой зоны в коре надпочечников и повышением секреции ДГЭА, ДГЭА-С и андростендиона. ДГЭА и ДГЭА-С не являются биоактивными андрогенами; ДГЭА является предшественником более активных половых стероидов. До рождения плода зона коры надпочечников производит большое количество ДГЭА-С, который служит субстратом для плацентарного синтеза эстрогенов.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

После инволюции фетальной зоны после рождения концентрация ДГЭА-С остается низкой до 6–7 лет, после чего она начинает увеличиваться. Повышение секреции ДГЭА-С является самым ранним гормональным проявлением адренархе. Несмотря на отсутствие явных изменений в секреции АКТГ или кортизола, неспособность детей с мутациями рецепторов АКТГ вступать в период адренархе вовлекает в этот процесс АКТГ [242].

Начало адренархе связано с повышением активности 17,20-лиазы и снижением активности 3β-гидроксистероиддегидрогеназы [243]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что во время адренархе изменения экспрессии CYB5A, ДГЭА сульфотрансферазы (SULT2A1) и 3-гидроксистероиддегидрогеназы (HSD3B2) играют существенную роль в продукции ДГЭА и ДГЭА-С. Гистологически увеличение толщины сетчатой зоны происходит одновременно с увеличением концентрации ДГЭА-С. Исследования с применением более чувствительных методов, таких как ГХ-МС мочи, показывают, что концентрация ДГЭА и его метаболитов постоянно увеличивается начиная с 3–4-летнего возраста. Эти данные противоречат общепринятым представлениям и позволяют предположить, что адренархе — это постепенный процесс, начинающийся раньше, чем считалось [244]. Концентрации ДГЭА-С продолжают расти и достигают пика в возрасте от 20 до 25 лет, а затем постепенно снижаются. Хотя полученные результаты были противоречивыми, клинические исследования показывают, что концентрации инсулина, ИФР-1 и горомна роста влияют на длительность, начало и прогрессирование адренархе [245]. Сравнение концентраций ИФР-1 у детей в предпубертате показало, что более высокие концентрации наблюдаются у афроамериканских детей [246]. Неизвестно, способствуют ли эти этнические различия более раннему наступлению адренархе или увеличению частоты преждевременного пубархе у девочек-афроамериканок. Клинические наблюдения относительно взаимосвязи между адренархе, массой тела и ожирением дали противоречивые результаты; одно длительное исследование показало, что концентрация ДГЭА-С увеличивается соразмерно наибольшему увеличению ИМТ, в то время как другое долгосрочное исследование не выявило связи между ДГЭА-С и весом, ИМТ или площадью поверхности тела.

Несмотря на наличие многочисленных гипотез, первичный сигнал к наступлению адренархе еще предстоит открыть [247]. Гипоталамические рилизинг-факторы, такие как кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) и вазопрессин (антидиуретический гормон [АДГ]), играют важную роль в регулировании функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Однако, в отличие от роли гипоталамического ГнРГ в гонадархе, КРГ и АДГ, по-видимому, не вызывают адренархе. из гипофиза не удалось выделить специфические надпочечниковые андроген-стимулирующие факторы.

Кроме того, адренархе происходит независимо от изменений в развитии гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы [248]. Например, дети с дисгенезией гонад вступают в адренархе и пубархе, как и здоровые дети, а у детей с первичной надпочечниковой недостаточностью может нормально протекать гонадархе. Тем не менее, несмотря на давно сложившееся представление о том, что гонадархе и адренархе являются независимыми процессами, последние данные указывают на то, что на сроки полового созревания могут влиять андрогены надпочечников. В частности, с использованием методики с более низкими референсными порогами были получены данные, что более высокая предпубертатная экскреция андрогенов с мочой коррелирует с более ранним началом развития молочных желез и ростом полового члена соответственно, а также с более короткой продолжительностью увеличения роста в пубертате.

Генетика и гены полового созревания

- Временная корреляция между стадиями полового созревания в семьях указывает на наличие генетических влияний на сроки наступления полового созревания.
- Исследования GWAS выявили несколько локусов, связанных с возрастом наступления менархе.
- Эпигенетические факторы, статус метилирования, некодирующие регуляторные последовательности, энхансеры, изоляторы и другие факторы изменяют экспрессию генов, участвующих в процессе полового созревания.

Наблюдения показывают, что: 1) временная корреляция соматического созревания и достижения стадий пубертата у монозиготных близнецов более постоянна, чем у дизиготных [250]; 2) возраст менархе у матерей и дочерей коррелирует; 3) начало полового созревания у детей зависит от времени полового созревания обоих родителей [251]; 4) преждевременное наступление гонадархе у девочек может носить семейный характер и передаваться по аутосомно-доминантному типу [252]; 5) наследование полового созревания связано с мутациями MKRN3 [253]; 6) возраст менархе варьируется в зависимости от расовой группы, подчеркивая основное значение генетических факторов для сроков наступления половой зрелости.

Однако природа генетических факторов, которые непосредственно определяют сроки возобновления выработки ГнРГ в пубертате, еще предстоит выяснить. Эти генетические факторы могут включать в себя ряд часовых генов по аналогии с поддержанием циркадных ритмов и/или могут влиять на баланс между стимулирующими и ингибирующими факторами, которые регулируют высвобождение ГнРГ [254].

Несмотря на возрастающий объем знаний о генетических причинах нарушений пубертатного развития, идентичность специфических генов полового созревания, диктующих сроки возобновления пульсирующего высвобождения ГнРГ (и, следовательно, определяющих возраст гонадархе), и тех, которые регулируют возрастное увеличение секреции андрогенов надпочечников, определяющих возраст пубархе, до сих пор не доказана. Весь геном может быть исследован с помощью связей и изучения полноразмерного генома (GWAS) без предварительных гипотез относительно конкретных генов-кандидатов. Этот подход позволил исследовать миллионы локусов по всему геному. Однако эти данные

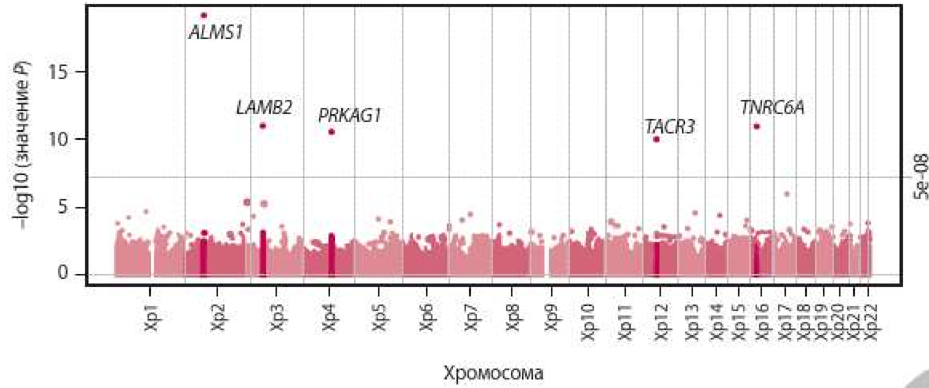


РИС. 17.8. «Манхэттенская» точечная диаграмма статистической связи менархе для генотипированных низкочастотных вариантов массива экзомов. Тестовая статистика выводится из образцов фазы обнаружения экзома-чипа, за исключением пяти меченых локусов, которые указывают на результаты комбинированного набора обнаружения и репликации. Редкий вариант миссенсмутации (rs45501594) в гене синдрома Альстрема (ALMS1) оставался самым мощным сигналом, идентифицируемым с помощью исследований экзомного массива (в сочетании: P = 6,8 × 10^{-20}) (Из: Lunetta KL, Day FR, Sulem P, et al: Rare coding variants and X-linked loci associated with age at menarche. *Nat Commun* 6:7756, 2015. Reproduced with permission of Nature Communciations)

объясняют меньше 3% случаев различий в возрасте наступления менархе [256].

Четыре исследования GWAS идентифицировали геномные локусы, связанные с возрастом наступления менархе [255]. Из более чем 100 локусов, идентифицированных в этих GWAS, только несколько локусов, LEPR, GNRH1, TACR3 и IGSF1, были близки к генам, которые точно связаны с нарушениями полового созревания (*рис. 17.8*) [205]. На сегодняшний день наибольшее генетическое влияние на начало полового созревания показано для *FSHR* and *FSHB* [257]. Однако ни один из приблизительно 50 генов, связанных с центральными нарушениями хронометража полового созревания, по-видимому, не отвечает за запуск возобновления пульсовой выработки ГнРГ в пубертате.

Выявляется все большее число факторов, которые модулируют и регулируют экспрессию генов с помощью эпигенетических механизмов. Как описано выше, некоторые регуляторные гены роста проявляют родительские эффекты, обусловленные геномным импринтингом. Нарушения развития, такие как синдром Прадера–Вилли, при котором изменяются время и темп полового созревания (обсуждается далее в этой главе), связаны с аномальной экспрессией импринтинговых генов. Нутритивный статус матери может влиять на экспрессию генов плода через эпигенетические механизмы; исследования на животных показывают, что этот эффект может передаваться последующим поколениям [258, 259]. Факторы окружающей среды, такие как питание, гормональные и химические воздействия, а также физические элементы, могут изменять экспрессию генов посредством подобных эпигенетических модификаций. Эти нарушения могут представлять собой «верхушку айсберга» для эпигенетических влияний на гены, которые определяют или модулируют сроки полового созревания.

На генетическую информацию и транскрипционную регуляцию влияют метилирование ДНК (CpG), упаковка хроматина, малая РНК или микроРНК, некодирующие регуляторные последовательности, длинные регуляторы транскрипции (энхансеры и изоляторы) и длинная некодирующая РНК. Взаимодействие между генами и белками обеспечивает еще один механизм изменения экспрессии генов. В ходе долгосрочного исследования полового созревания с участием здоровых детей были обнаружены изменения в метилировании ДНК периферической крови. Выявлено, что у мальчиков несколько дифференцированно метилированных CpGs связаны с изменениями концентрации тестостерона, ФСГ, АМГ, ЛГ и ингибина В. Одна область, расположенная между растворенным носителем семейства 12, членом 9 (SLC12A9) и взаимодействующим рецептором 6, 7q22 тиреоидных гормонов (TRIP6) на хромосоме 7q22, координированно менялась в зависимости от пубертатного развития. Функция белка, кодируемого SLC12A9, неясна. Любопытно, что концентрации TRIP6 в циркулирующей крови, как было отмечено, увеличиваются в период полового созревания [260].

Хотя многие гены были связаны с половым созреванием, ни один из них нельзя с уверенностью назвать активатором возобновления пульсовой выработки ГнРГ в пубертате. Следовательно, термин «ген полового созревания» должен подразумевать те гены, которые конкретно регулируют время возникновения адренархе или гонадархе [17]. Для гонадархе такие гены определяли бы возраст возобновления пульсовой выработки ГнРГ в пубертате, регулируя время активации или отмены нейробиологического торможения применительно к генератору импульсов ГнРГ в ювенильном гипоталамусе. Гены полового созревания могут определять время возобновления пульсовой выработки ГнРГ в пубертате не только путем запуска гипоталамического сигнала в период полового созревания, но и, возможно, путем определения продолжительности предпубертатного торможения пульсирующего высвобождения ГнРГ или путем синхронизации «выключения» генератора импульсов ГнРГ в младенчестве. В случае адренархе увеличение секреции андрогенов надпочечников, по-видимому, может быть обусловлено генами, ответственными за изменения стероидогенеза в надпочечниках, проявляющегося повышением активности сетчатой зоны.

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Факторы, определяющие сроки наступления пубертата

- Для полового созревания необходимы адекватные запасы энергии. Убедительно показана связь между чрезмерным расходованием энергии, недостаточным питанием и задержкой гонадархе, особенно у женщин.
- Химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы (ВВЭ), например полихлорированный бифенил (ПХБ), полибромированный бифенил (ПББ), бисфенол А (БФА) и аналогичные химические вещества, как предполагается, являются модуляторами пубертатного периода. В последнее время ВВЭ привлекли к себе большое внимание. Однако для установления прямой причинно-следственной связи необходимы дополнительные данные.

В целом большинство исследований, в которых изучалось влияние различных параметров на наступление и темпы полового созревания, были сосредоточены на процессе гонадархе. Значительно меньше внимания уделялось срокам и прогрессированию адренархе. Кроме того, многие факторы, влияющие на начало и темпы полового созревания (например, особенности питания), также модулируют активность гипоталамического генератора пульсовой выработки ГнРГ у большинства взрослых людей. Поэтому модулятор полового созревания не обязательно является компонентом механизма, который инициирует это событие. Скорее всего, такие факторы играют разрешающую, хотя в некоторых случаях и обязательную роль, позволяя процессу полового созревания развернуться после активации сигнала, ответственного за возобновление пульсирующей секреции ГнРГ.

Питание и диета

Адекватные запасы энергии необходимы для ускоренного линейного роста и достижения репродуктивной компетентности в период полового созревания. Нейропептиды и гормоны дают информацию об энергетическом статусе организма. Состояние питания модулирует начало гонадархе у девочек, что подтверждается выводами о том, что менархе задерживается у недоедающих девочек, и менархе, как правило, происходит при достижении определенной или «критической» массы тела, а не в определенном возрасте [261]. Ожирение связано с ранним развитием молочных желез и менархе. В проспективном когортном исследовании в Великобритании быстрое увеличение веса в течение первого года жизни было связано с ожирением и ранним менархе [262]. Кроме того, время наступления адренархе может также зависеть от особенностей питания. У самок макак-резусов высококалорийная диета ассоциировалась с преждевременным увеличением объема сосков, отеком кожи половых органов и наступлением менархе в сочетании с повышением концентрации лептина и ИФР-1, а также повышением ИМТ [263]. Хотя влиянию недоедания на гонадархе у мальчиков уделяется меньше внимания, нет оснований полагать, что мужская система в этом отношении подчиняется иным законам.

Лептин и остеокальцин, по-видимому, передают информацию об энергетическом статусе ряду тканей, включая жировую ткань, кости, ЦНС и гонады [264]. В своей недокарбоксилированной (активной) форме остеокальцин способствует секреции инсулина, улучшает чувствительность к инсулину, индуцирует пролиферацию β-клеток, увеличивает секрецию адипонектина и уменьшает липолиз [265]. В остеобластах сигнализация инсулина усиливает костеобразование, резорбцию костной ткани и секрецию активной продукции остеокальцина.

Различия в сроках и темпах развития гонадархе, не связанные с расовым или этническим происхождением, отмечались даже среди хорошо питающихся девочек. Исследователи предположили, что объяснить такие вариации может диета [266, 267, 268]. Специалисты обратили внимание на тонкие взаимосвязи между диетами с высоким содержанием животного белка и ранним наступлением менархе, а также между диетами с высоким содержанием зерновых и отложенным началом или замедленным темпом развития гонадархе. Умеренные и интенсивные физические нагрузки в отсутствие ограничения веса, по-видимому, оказывают незначительное влияние на сроки и темп полового созревания у обоих полов. Однако развитие молочных желез, менархе и созревание скелета могут задерживаться у девочек, занимающихся интенсивной физической подготовкой [270]. Связь между чрезмерным расходованием энергии и задержкой гонадархе у женщин особенно заметна у балерин, бегуний на длинные дистанции и фигуристок, которые должны поддерживать массу тела в строгих пределах. У таких девочек могут наблюдаться аменорея, вторичная по отношению к ГГ. Предполагается, что факторы, приводящие к нарушению пульсового высвобождения ГнРГ в пубертате у детей, активно занимающихся физическими упражнениями, аналогичны факторам, возникающим в результате недостаточного питания. Молодая женщина-танцовщица или спортсменка часто испытывает стрессы, поэтому стресс может также представлять собой фактор, лежащий в основе задержки гонадархе, вызванной физическими упражнениями. Поскольку для выдающихся спортивных результатов необходимы определенные физические и психологические характеристики, то в решении девушек участвовать на таком исключительном уровне самоконтроль может вносить значительный вклад. Это может сопровождаться расстройствами пищевого поведения, которые чаще встречаются у элитных артистичных спортсменов, таких как гимнасты [271, 272]. При исследовании молодых гимнасток и их родителей было обнаружено, что менархе у матерей спортсменок наступало позже по сравнению с менархе у матерей малоподвижных девочек. Поэтому нельзя полностью исключить возможность влияния генетического фактора на этот феномен. Влияние физической подготовки на сроки наступления полового созревания у девочек изучено в меньшей степени, и достоверные данные отсутствуют.

Хотя взаимосвязи между интенсивной физической подготовкой и половым созреванием мужчин уделяется меньше внимания, этот процесс, по-видимому,

World peace!

у мальчиков менее зависим, чем у девочек. Это может быть связано, в частности, с половыми различиями в возрасте, в котором начинаются тренировки, и с интенсивностью нагрузок. Тем не менее в таких видах спорта, как борьба, которые требуют контроля веса, достигаемого с помощью сочетания интенсивных физических упражнений и ограничений в питании, может возникнуть нарушение секреции тестостерона.

Вредные факторы окружающей среды

Особое внимание было сосредоточено на ВВЭ как на модуляторах времени наступления пубертата [274]. Большинство ВВЭ обладают эстрогенной или антиандрогенной активностью. Многие из них воздействуют в комплексе, а не по отдельности и могут оказывать комплексное действие. Могут иметь место половые различия в их действии. Диоксины, ПХБ, ПБД, БПА, пластификаторы (фталаты), пестициды, фунгициды (винклозолин), алкоголь, табак и фармацевтические агенты (диэтилстильбэстрол) относятся к ВВЭ [275, 276]. Фитоэстрогены, которые могут функционировать как селективные модуляторы рецептора эстрогена (СМРЭ), содержатся в соевых бобах, семенах льна, арахисе и некоторых овощах. Большинство из них представляют собой дифенольные соединения со структурными особенностями, общими для эстрогенных стероидных агонистов и антагонистов. ВВЭ могут влиять на вторичные половые признаки, например, индуцируя развитие молочной железы, оказывать нейроэндокринное воздействие на функцию гипоталамуса и гипофиза, действовать через рецепторы гормонов, влиять на ферментативные процессы и нарушать сложные взаимодействия эндогенных гормонов на нескольких уровнях [277]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что воздействие ВВЭ связано как с ранним половым созреванием, так и с задержкой его завершения [278]. Конкретные последствия воздействия ВВЭ могут зависеть от возраста и продолжительности экспозиции. Необходимы дальнейшие исследования ВВЭ, уточняющие механизмы и последствия их воздействия [279].

Пренатальные факторы

Роль пренатальных факторов и окружающей среды в постнатальном развитии, включая половое созревание, получает все более широкое признание [280, 281]. Ребенок с задержкой внутриутробного развития (ВЗРП) или рожденный маловесным для срока гестации (МСГ) имеет повышенный риск развития инсулинорезистентности, гипертонии, сахарного диабета, метаболического синдрома и ишемической болезни сердца во взрослом состоянии [282]. Увеличение массы тела в течение первых нескольких лет жизни повышает эти риски. Как у мальчиков, так и у девочек, родившихся МСГ, были зарегистрированы повышенные уровни андрогенов надпочечников и в некоторых случаях преждевременные или слишком бурные адренархе [283, 284]. Некоторые, но не все, девочки с преждевременным адренархе имеют повышенный риск развития синдрома поликистозных яичников в подростковом возрасте [285]. В отношении сроков наступления менархе у девочек, рожденных МСГ, по сравнению с девочками, родившимися в нормальном для гестационного возраста диапазоне размеров, сообщения противоречивы [286, 287]. Сроки полового созревания у мальчиков, рожденных МСГ, по-видимому, укладываются в нормальные пределы [288], хотя после достижения зрелого возраста у них было зарегистрировано снижение фертильности [289]. Внутриутробное инфицирование ВИЧ связано с задержкой наступления пубертата [290, 291]. Возможные механизмы, обусловливающие отклонения роста плода, являются многофакторными и не взаимоисключающими. Предполагаемые причины включают генетические вариации, дифференциальное метилирование, изменения в микроРНК, изменение ацетилирования гистонов и другие масштабные регуляторные факторы [292–295].

Нейроэндокринные последствия пренатального воздействия андрогенов лучше всего охарактеризованы у овец. Полученные результаты показывают снижение чувствительности к обратной связи между эстрадиолом и прогестероном, снижение содержания динорфина и CHB в нейронах KNDy и изменение морфологии нейронов KNDy [296]. Нет сведений, применимы ли эти данные к людям и изменяет ли пренатальное воздействие андрогенов работу источника пульсовой выработки ГнРГ.

Усыновление или миграция из развивающихся стран в развитые

Несколько европейских стран сообщили о преждевременном развитии гонадархе у относительно высокой доли детей, особенно девочек, усыновленных из развивающихся регионов мира, таких как Азия и Южная Америка. Повышение эндокринной активности в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе до наступления физических проявлений полового созревания указывает на центральное происхождение этого состояния [299]. Причина преждевременного развития представляется сложной, но улучшение питания и социальных условий может способствовать этому явлению. Преждевременное развитие гонадархе также наблюдается у девочек-иммигранток, прибывающих вместе со своими родителями и не имеющих в анамнезе указаний на нарушения роста и питания [251]. Более того, этническое происхождение, по-видимому, не влияет на эту тенденцию. Исследование девочек-иммигранток с преждевременным гонадархе в Бельгии показало связь с предыдущим воздействием хлорорганических пестицидов [301]. Исследование, проведенное в Испании, выявило повышенный относительный риск преждевременного развития гонадархе у удочеренных девочек (как внутри страны, так и международно), но не у девочек-иммигранток [302]. Однако эти результаты не согласуются, поскольку у удочеренных китайских девочек менархе наступало в возрасте, сравнимом с китайскими девочками, которых не удочеряли [303].

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Нарушения полового созревания

- Приблизительно 90% случаев нарушений полового созревания центрального генеза (НПСЦГ) у девочек носят идиопатический характер по сравнению с 50–70% случаев у мальчиков.
- Гамартомы гипоталамуса являются распространенной причиной НПСЦГ.
- Наследуемые гетерозиготные мутации макорина 3 (MKRN3) ассоциированы с НПСЦГ у мальчиков и девочек. Концентрации макорина 3 в циркулирующей крови снижаются непосредственно перед половым созреванием у здоровых девочек и мальчиков.
- Неклассические или более легкие формы вирилизирующей ВГН в основном характеризуются признаками чрезмерной секреции андрогенов, а не симптомами нарушений синтеза глюкокортикоидов и минералокортикоидов, типичных для классических форм.
- Белок, кодируемый геном POR, функционирует как донор электронов для ферментов цитохрома P450. Таким образом, в клинической картине присутствуют мутации с потерей функции POR, демонстрирующие различные комбинации дефицитов ферментов 21-гидроксилазы, 17α-гидроксилазы и ароматазы.
- Конституциональная задержка роста и полового созревания (КЗРПС) может быть нормальным изменением сроков полового созревания.
- Задержка полового созревания может быть вызвана недостаточностью гонад (гипергонадотропная), нейроэндокринной дисфункцией (гипогонадотропная) или другими эндокринными нарушениями.
- В некоторых случаях патофизиология может быть сходной как для конституциональной задержки, так и для идиопатического ГГ.
- Олигогенная этиология ГГ (т.е. у пациента присутствует более одной мутации гена, ассоциированного с ГГ) составляет от 10 до 20% всех случаев.
- Мутации в генах, влияющих на развитие и миграцию нейронов, вырабатывающих ГнРГ, могут быть связаны с ГГ.
- Приблизительно от 10 до 15% людей с ГГ, которые несут мутации утраты функции, отмечают клиническое улучшение после начала заместительной терапии половыми стероидами.
- Первичная недостаточность гонад, нарушения стероидогенеза или дефекты действия стероидных гормонов приводят к отключению подавления отрицательной обратной связи стероидами гонад на уровне как гипоталамуса, так и гипофиза, что приводит к гипергонадотропному гипогонадизму.
- Синдром Шерешевского–Тёрнера (СТ) обусловлен делециями или структурными перестройками X-хромосомы и является наиболее распространенной формой дисгенезии гонад, наблюдаемой у живорожденных девочек в соотношении от 1:2000 до 1:5000.
- У лиц с генотипом 46,XY дисгенезия гонад и степень недостаточности тестостерона варьирует, поэтому развитие внешних половых органов может варьироваться от нормальных женских наружных половых органов до недостаточно вирилизованных мужских наружных половых органов.
- Синдром Клайнфельтера (кариотип 47,XXY) связан с отсутствием как продукции тестостерона, так и сперматогенеза, и может проявляться до или после полового созревания.
- Наследственные нарушения синтеза половых стероидов надпочечниками или половыми железами могут привести к формированию интерсексуальных гениталий или задержке полового созревания.
- Полный синдром нечувствительности к андрогенам обычно ассоциируется с мутациями в гене AR (NR3C4).
- Для выявления причины задержки полового созревания может потребоваться динамическое наблюдение с течением времени.
- Цель гендер-специфической заместительной гормональной терапии состоит в том, чтобы имитировать нормальную картину секреции гонад для стимуляции развития вторичных половых признаков.
- Вопросы деторождения также необходимо откровенно обсуждать.
- При необходимости следует рассмотреть вопрос о сохранении фертильности.

Терминология, используемая для описания нарушений полового созревания, совершенствовалась по мере уточнения патофизиологии и молекулярной этиологии этих нарушений (*табл. 17.2; вставка 17.1*). Термин НПСЦГ или ГнРГ-зависимого преждевременного полового созревания относится к преждевременному восстановлению активности источника пульсовой выработки ГнРГ, который мы обозначили как ГнРГ-зависимое преждевременное гонадархе (НПСЦГ). Термины «частичное», «неполное», «периферическое», «псевдо» и «независимое от ГнРГ преждевременное половое созревание» использовались для описания

Табл. 17.2. Моногенные расстройства, связанные с преждевременным половым созреванием

Ген	Локус	Соответствующий фенотип
CYP21A2	6p21	ВГН, обусловленная дефицитом 21-гидроксилазы
CYP11B1	8q21	ВГН, обусловленная дефицитом 11β-гидроксилазы
CYP19A1	15q21.1	Преждевременное половое созревание/гинекомастия
DLK1	14q32.2	Преждевременное половое созревание, наследуемое по отцовской линии
GNAS1	20q13.2	Синдром Маккьюна–Олбрайта
GRL	5q31	Наследственная резистентность к глюкокортикоидам
HSD3B2	1p13.1	ВГН, обусловленная дефицитом 3β-гидроксистероиддегидрогеназы
KISS1	1q32.1	Преждевременное половое созревание
KISS1R	19p13.3	Преждевременное половое созревание, связанное с активирующими мутациями
LHR	2p21	Семейное преждевременное половое созревание у мужчин
MKRN3	15q11.2	Преждевременное половое созревание, наследуемое по отцовской линии
STK11/LKB1	19p13.3	Синдром Пейтца–Егерса

World peace!

Вставка 17.1. Этиологические факторы преждевременного полового созревания

ГнРГ-зависимый гонадархе (НПСЦГ)
Идиопатический: прогрессирующий, непрогрессирующий.
Врожденные поражения ЦНС:
- Гамартома гипоталамуса.
- Септооптическая дисплазия.
- Арахноидальные кисты.
- Супраселлярные кисты.

Генетические:
- Активирующая мутация KISS1R.
- Активирующая мутация KISS1.
- Мутация MKRN3.
- Варианты 14q32 хромосомы.

Приобретенные патологические состояния ЦНС:
- Поствоспалительные.
- После лучевой терапии.
- Постинфекционные.
- Гидроцефалия.
- Посттравматические.
- Новообразования (астроцитома, опухоль эпифиза, глиома зрительного тракта, краниофарингиома).
- Нейрофиброматоз 1-го типа (оптическая глиома).
- Туберозный склероз.
- Синдром Штурге–Вебера.
- Гистиоцитоз X.

Постоянное воздействие андрогенов:
- Врожденная гиперплазия надпочечников.
- Семейное преждевременное половое созревание у мужчин.

ГнРГ-независимый гонадархе
Синдром Маккьюна-Олбрайта.
Феминизирующие расстройства:
- Эстроген-секретирующие новообразования:
 - яичников: из гранулезных клеток, синдром Пейтца–Егерса, гонадобластома/дисгерминома, из текальных клеток, липоидная;
 - надпочечников.
- Феминизирующие расстройства:
 - секреция эстрогенов при отсутствии новообразований: мутации гена ароматазы;
 - воздействие экзогенных половых стероидов или веществ, нарушающих работу эндокринной системы.

Изолированное преждевременное менархе:
- Эстроген-секретирующая киста.
- Опухоль.
- Синдром Маккьюна–Олбрайта.
- Первичный гипотиреоз.

Преждевременное телархе:
- Вариант нормы.
- Синдром Рубинштейна–Тейби.
- Синдром Кабуки.

Первичный гипотиреоз.
Вирилизующие расстройства:
- Преждевременное адренархе.
- Врожденная гиперплазия надпочечников:
 - дефицит 21-гидроксилазы;
 - дефицит 3β-гидроксистероид дегидрогеназы;
 - дефицит 11β-гидроксилазы.
- Другие нарушения стероидогенеза:
 - дефицит оксидоредуктазы;
 - манифестный дефицит кортизон-редуктазы;
 - манифестный дефицит ДГЭА-сульфотрансферазы;
 - наследственная резистентность к глюкокортикоидам.
- Семейное преждевременное половое созревание у мужчин (тестотоксикоз).
- Андроген-секретирующие новообразования:
 - опухоли надпочечников, секретирующие половые стероиды, такие как аденома или карцинома;
 - опухоли из яичников, такие как арренобластома;
 - опухоль из клеток Лейдига яичек;
 - опухоли, секретирующие ХГЧ (например, гепатобластома/гепатома);
 - дисгерминома;
 - тератома;
 - хориокарцинома.
- Синдром Кушинга:
 - болезнь Кушинга с повышением секреции АКТГ;
 - новообразования/болезни надпочечников;
 - эктопическая секреция КРГ или АКТГ;
 - длительное избыточное применение экзогенных стероидов.

преждевременного полового развития другой этиологии. Мы называем эти расстройства ГнРГ-независимым преждевременным половым созреванием. Изосексуальностью называется развитие половых признаков, характерных для генетического пола пациента. Гетеросексуальность относится к развитию половых признаков, типичных для другого пола (например, феминизирующие опухоли у мужчин). Задержка полового созревания подразделялась на гипогонадотропную (низкая концентрация гонадотропина) и гипергонадотропную (повышенная концентрация гонадотропина). По мере расширения пула знаний о функциональной геномике пубертатного процесса и молекулярной генетике, лежащей в основе его патофизиологии, классификация этиологии нарушений полового созревания будет совершенствоваться.

Нарушения раннего полового созревания

ГнРГ-зависимое преждевременное пубертатное развитие

Прогрессирующее преждевременное гонадархе или преждевременное половое созревание центрального генеза

Хотя это расстройство называется ГнРГ-зависимым преждевременным половым созреванием или половым созреванием (преждевременное половое созревание центрального генеза [НПСЦГ]), оно представляет собой преждевременное наступление гонадархе из-за либо преждевременного восстановления, либо неполного подавления источника пульсовой выработки ГнРГ в гипоталамусе. Происходит чаще у девочек, чем у мальчиков. Гендерная разница, вероятно, связана с меньшим препубертатным подавлением источника пульсовой выработки ГнРГ у девочек, чем у мальчиков. Последовательность пубертатного развития типична для нормального полового созревания, включая адренархе в некоторых случаях, но она начинается в более раннем, чем обычно, возрасте. Данные наблюдений, собранные в период с 2008 по 2010 г. с помощью испанского больничного регистра, свидетельствуют о том, что ежегодная заболеваемость составляет от 0,02 до 1,07 случая на миллион [304].

Примерно 90% случаев НПСЦГ у девочек считаются идиопатическими, в то время как в 50–70% случаев у мальчиков этиологию удается идентифицировать. Открытие генов, участвующих в секреции ГнРГ и гонадотропина, позволило выявить специфические мутации генов у пациентов с НПСЦГ. Гетерозиготная миссенс-мутация p.Arg386Pro в гене KISS1R была связана с преждевременным половым созреванием у девочки [305]. Эта мутация, расположенная на С-терминальном хвосте рецептора, была связана с замедленной деградацией рецептора, приводящей к длительной продолжительности его функционирования [305]. В дополнение к этой активирующей мутации

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

в рецепторе была идентифицирована мутация в гене KISS1 у мальчика, в 17-месячном возрасте у которого манифестировало НПСЦГ. Этот вариант p.Pro74Ser, по-видимому, продлевает период полувыведения благодаря устойчивости к деградации [306]. На сегодняшний день мутации KISS1 и KISS1R крайне редко выявляются у детей с НПСЦГ.

Как было описано выше, наследуемые от отца мутации MKRN3 ассоциируются с НПСЦГ у мальчиков и девочек. Этот ген картирован на хромосоме 15q11.2 в критической области, ответственной за формирование синдрома Прадера–Вилли. Материнский аллель метилируется и подавляется, что приводит к экспрессии отцовского аллеля. Этот ген кодирует белок, участвующий в убиквитинировании и передаче клеточной сигнализации. Среди различных этнических групп было зарегистрировано несколько уникальных мутаций [200]. Мутации в этом гене, по-видимому, являются наиболее распространенными причинами семейных случаев НПСЦГ [307]. Средний возраст наступления полового созревания составляет 6,0 лет (3,0–7,5) у девочек и 8,25 года (5,9–9,0) у мальчиков [308]. Аномалий развития ЦНС зарегистрировано не было. Любопытно, что, несмотря на физическую близость MKRN3 к локусу синдрома Прадера–Вилли, серьезных признаков данного синдрома описано не было. Исследование GWAS, изучавшее влияние родительского происхождения на половое созревание, выявило сигнал в области гена MKRN3. Отцовский аллель специфичного SNP (rs12148769, G > A) влияет на возраст при менархе у здоровых девочек, что позволяет предположить: вариабельность этой области воздействует на сроки полового созревания в пределах нормы [206, 309]. Было установлено, что у здоровых девочек и мальчиков концентрации макорина 3 в циркулирующей крови снижаются до наступления полового созревания (*рис. 17.9, 17.10*) [310–312].

НПСЦГ описано при синдроме Вильямса–Бойрена, гистиоцитозе X и материнской монородительской дисомии по хромосоме 14 [313]. Наблюдение семьи с НПСЦГ привело к открытию мутации в виде делеции/дупликации в дельта-подобном 1 гомологе (DLK1) гена, расположенного на хромосоме 14q32. У четверых носителей телархе наступил в возрасте от 6,4 до 8,0 лет. Дополнительное исследование выявило неопределяемую концентрацию DLK1 в сыворотке крови (< 0,4 нг/мл) по сравнению с контрольной группой (1,9–20 нг/мл) [314]. DLK1 — это экспрессированный ген, наследуемый от отца и расположенный в генетическом локусе, связанном с синдромами Темпла и Кагами–Огата. Синдром Темпла характеризуется СЗРП, гипотонией в младенчестве, НПСЦГ и низкорослостью. При синдроме Темпла обнаруживают материнскую монородительскую дисомию, отцовскую делецию или утрату дифференциального метилирования в области DLK1/MEG3 на хромосоме 14 [315]. Пациенты с синдромом Кагами–Огата страдают гипертрофией во время внутриутробного развития, задержкой развития, дефектами брюшной стенки, но нарушения времени наступления пубертата, по-видимому, не являются их существенной особенностью

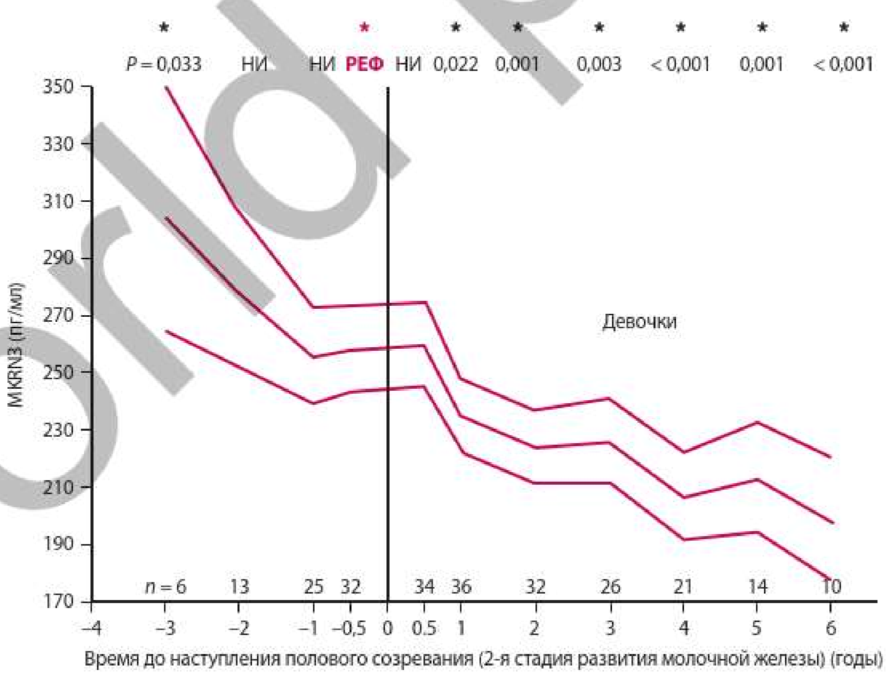


РИС. 17.9. Снижение уровня MKRN3 в циркулирующей крови перед наступлением полового созревания и в период полового созревания: долгосрочное исследование среди здоровых девочек. Компонентная дисперсионная модель концентраций MKRN3 в сыворотке крови в зависимости от времени наступления полового созревания составлена на основе всех долгосрочных данных. *Черные линии* обозначают средние геометрические значения (95% доверительные интервалы). Количество участниц, учтенных при измерениях в различные моменты времени, указано выше оси X. Значения P соответствуют анализам, сравнивающим референтные уровни (последнее предпубертатное обследование) с показателями в разные моменты времени. MKRN3 снизился с 3 лет перед началом полового созревания до последнего обследования в предпубертатном периоде (P = 0,033) (Из: Hagen CP, Sørensen K, Mieritz MG, Johannsen TH, Almstrup K, Juul A: Circulating MKRN3 levels decline prior to pubertal onset and through puberty: a longitudinal study of healthy girls. *J Clin Endocrinol Metab* 100:1920–1926, 2015. Reproduced with the permission of the Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism)

World peace!

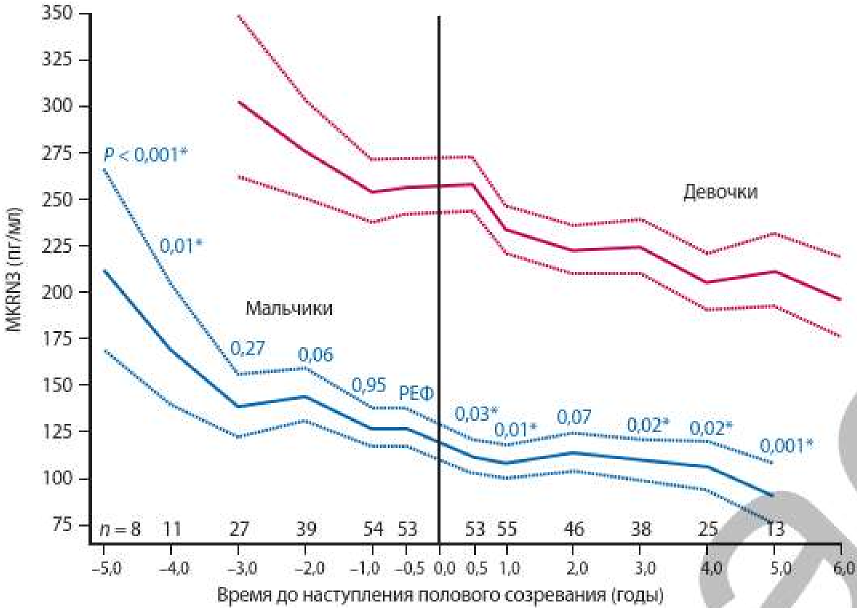


РИС. 17.10. Уровень MKRN3 в циркулирующей крови у здоровых мальчиков снижается в период полового созревания. Дисперсионная компонентная модель уровней МКРН3 в сыворотке крови в зависимости от времени наступления полового созревания/возраста пубертата на основе долгосрочных данных. Текущие показатели у мальчиков отмечены *синим цветом*, а ранее опубликованные данные о девочках — *красным* [202]. *Сплошная линия* указывает среднее геометрическое значение (95% доверительный интервал — *пунктирная линия*). Количество мальчиков, учтенных при измерениях различных временных интервалов, указано выше оси X. Значения P соответствуют анализам, сравнивающим референтные уровни (последнее обследование в предпубертате: –0,5-й интервал, «РЕФ») с показателями через разные интервалы времени у мальчиков. Достоверные значения P отмечены *звездочками*. Уровень MKRN3 у мальчиков снижался с 5 лет, а также за 4 года перед началом полового созревания до последнего обследования в предпубертатном периоде ($P < 0,05$) и $P = 0,01$ соответственно) и впоследствии снижался в течение всего периода полового созревания. Значения МКРН3 в перипубертатном периоде у здоровых мальчиков и девочек существенно отличаются (Из: Busch AS, Hagen CP, Almstrup K, Juul A: Circulating MKRN3 levels decline during puberty in healthy boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2588–2593. Reproduced with the permission of the Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism)

[316]. С учетом имеющихся данных, полученных на животных и людях, до наступления полового созревания противоположные направления регуляции экспрессии MKRN3 и DLK1 могут лежать в основе взаимодействий между этими факторами, которые модулируют сроки полового созревания.

Гамартомы гипоталамуса — врожденные новообразования, состоящие из гетеротропного серого вещества, нейронов и глиальных клеток, обычно расположенные на дне третьего желудочка или прикрепленные к серому бугру, являются частой причиной НПСЦГ [317]. Были выдвинуты гипотезы о двух возможных механизмах связи между НПСЦГ и гамартомами гипоталамуса; один из них заключается в усилении секреции ГнРГ тканью, свободной от подавления предпубертатным торможением, а другой — в том, что такие факторы, как ТФР-α, обеспечивают эктопический стимул к нейронам ГнРГ с нормальным распределением в гипоталамусе. Гамартомы можно классифицировать как парагипоталамические, прикрепленные или подвешенные к дну третьего желудочка, или как внутригипоталамические, в которых масса новообразования окружена гипоталамусом и деформирует третий желудочек. Очаги поражения не растут с течением времени, не метастазируют и не продуцируют β-хорионический гонадотропин человека (β-ХГЧ) и α-фетопротеин. Значительное ускорение полового созревания предполагает наличие гамартомы. Гамартомы гипоталамуса могут сопровождаться приступами насильственного смеха наряду с преждевременным половым созреванием, но у большинства пациентов с гамартомами гипоталамуса неврологическая симптоматика не проявляется. Среди пациентов, у которых гамартомы были удалены для лечения рефрактерных приступов, гамартомы, связанные с НПСЦГ, чаще контактировали с воронкой или серым бугром и были больше, чем гамартомы, не связанные с НПСЦГ. Все гамартомы экспрессировали ГнРГ, ФРО-α и РГнРГ. Не было обнаружено никаких различий в экспрессии KISS1 и GPR54 между гамартомами, ассоциированными с НПСЦГ, и теми, которые не сопровождались НПСЦГ. Анализ экспрессии генов гамартом гипоталамуса, ассоциированных с преждевременным созреванием, может дать ключ к пониманию генов, белков и регуляторных путей, связанных со сроками полового созревания [321].

Гамартомы гипоталамуса обычно развиваются спорадически, но могут возникать как признак нескольких дисморфических синдромов, включая синдром Паллистера–Холла и орофациодигитальный синдром (ОФД) типов I и VI. Синдром Паллистера–Холла является аутосомно-доминантным расстройством, связанным с мутациями в гене GLI3, расположенном на хромосоме 7p13 [322]. Дополнительные признаки включают аномалии развития гипофиза, гипопитуитаризм, сращение заднего прохода и полидактилию. В присутствии белка sonic hedgehog (SHH) полноразмерный GLI3 транслоцируется в ядро, где он функционирует как активатор транскрипции. Когда SHH отсутствует, GLI3 фосфорилируется и расщепляется; расщепленный белок транслоцируется в ядро для подавления

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

специфических целевых генов. Усеченный белок GLI3 проявляет более сильную супрессорную активность, чем белок дикого типа, что позволяет предположить, что эти мутации связаны с конститутивной супрессией сигнала SHH [323]. Мутации в дополнительных генах в пути SHH, особенно PRKACA, были обнаружены при ГГ, ассоциированном с эпилепсией [324].

Кроме гипоталамической гамартомы НПСЦГ может развиваться при наличии глиомы зрительного нерва, супраселлярной кисты, арахноидальных кист, травм головы в анамнезе, стойкой энцефалопатии, инфекций ЦНС, лучевого поражения ЦНС, гидроцефалии, менингомиелоцеле, ограничении возможностей на фоне нарушений развития нервной системы [325]. При гипоталамо-гипофизарных расстройствах эндокринные симптомы преждевременного полового созревания могут предшествовать неврологическим симптомам [326]. Тремя предикторами, ассоциированными с поражением ЦНС у девочек, являются: 1) возраст младше 6 лет; 2) отсутствие лобковых волос; 3) концентрация эстрадиола более 110 пмоль/л. Тип поражения ЦНС влияет на проявление ГнРГ-зависимого преждевременного полового созревания, предположительно обусловленного различиями в механизмах, индуцирующих половое созревание, и гипоталамо-гипофизарными нарушениями с начальными проявлениями или их лечением.

Глиомы зрительного нерва ассоциируются с нейрофиброматозом типа 1 (НФ1) — аутосомно-доминантным расстройством, диагностируемым на основании клинических признаков, которые включают размер и количество «кофейных» пятен на коже, макроцефалию и семейный характер этого расстройства [327]. Предполагалось, что механизм их действия обусловлен масс-эффектом [328]. Опухоли эпифиза могут быть связаны с преждевременным половым созреванием из-за опухолевой гидроцефалии или опухолей из половых клеток. Лучевое повреждение ЦНС в диапазоне доз от 18 до 50 Гр, используемых при лечении внутричерепных новообразований или профилактически применяемое при злокачественных новообразованиях, может индуцировать преждевременный гонадархе, возможно, в результате астроглиального ответа с повышенной продукцией ФРО-α [329]. При НПСЦГ одновременная недостаточность гормона роста может маскироваться повышенной скоростью роста, связанной с увеличением секреции половых стероидов гонадами.

Другой пример, связанный с прогрессирующим НПСЦГ, включает детей с вирилизирующими нарушениями (такими как ВГН) и семейным преждевременным половым созреванием исключительно у мужчин (тестотоксикозом), у которых скелетное созревание обычно заметно ускорено. В этих ситуациях преждевременный гонадархе считается вторичным по отношению к вирилизирующему расстройству, но механизм преждевременной активации источника пульсовой выработки ГнРГ остается неясным.

Лечение преждевременного полового созревания центрального генеза

Метод выбора для лечения детей с прогрессирующим преждевременным гонадархе — применение агониста рецепторов ГнРГ (аГнРГ). При одновременном дефиците/недостаточности гормона роста для сохранения потенциала роста может быть полезно комбинированное лечение с рекомбинантным человеческим гормоном роста. аГнРГ являются модификациями нативного декапептида ГнРГ, обладают большей устойчивостью к деградации и повышенной аффинностью к РГнРГ. Поэтому они воспринимаются гипофизом как непрерывный стимул выработки ГнРГ, который вызывает снижение регуляции функции ГнРГ-Р и приводит к снижению секреции гонадотропина. аГнРГ выпускаются в виде ежедневных инъекций или депо-форм, которые в настоящее время вводятся каждые 28 дней. В Соединенных Штатах обычно используется депо-форма ацетата лейпролида; рекомендуемая доза составляет 0,3 мг/кг, вводится каждые 28 дней. Другой аГнРГ, гистрелин, был разработан в виде гидрогелевого подкожного имплантата, который хирургическим путем вводится во внутреннюю часть плеча. В течение 1 года гистрелин диффундирует из имплантата в дозе 50 мг. Исследования показывают хорошее подавление гонадотропина [330]. Также к препаратам, выпускающимся в форме депо и доступным в Соединенных Штатах, Канаде, Великобритании и Европе, относятся трипторелин, гозерелин и бусерелин.

Когда прогрессирующий характер расстройства является неоднозначным, необходимы последовательные оценки, чтобы обнаружить устойчивое ускорение темпа пубертатного развития, включая созревание скелета (и, следовательно, потерю потенциала роста), до начала терапии. Эта стратегия необходима потому, что дети с непрогрессивным преждевременным половым созреванием не получают пользы от лечения. Основные цели лечения заключаются в том, чтобы предотвратить дальнейшее прогрессирование полового созревания до тех пор, пока оно не будет соответствовать хронологическому возрасту, и добиться улучшения роста взрослого человека.

Клинически прекращение прогрессирования пубертата проявляется уже через 3 месяца после начала лечения. Признаки, связанные с адренархе, не регрессируют и не предотвращаются; они могут даже прогрессировать. У девочек размер груди обычно уменьшается, но не может полностью регрессировать. Вагинальное кровотечение вторично по отношению к отмене эстрогена, и акне могут возникнуть в течение первого месяца лечения. Впоследствии вагинальные кровотечения должны прекратиться, даже если менархе наступило до начала терапии. У девочек уменьшаются в размерах яичники и матка, у мальчиков — объем яичек. Также уменьшаются линейная скорость роста и скорость нарастания минерализации костной ткани. Долгосрочное наблюдение группы детей с преждевременным гонадархе показала увеличение минеральной плотности поясничной кости и показателей ИМТ в начале терапии. После прекращения терапии у детей, получавших аГнРГ, костная масса, процент костной ткани и процент жира в организме были в пределах нормы, что говорит об уместности достижения пиковой костной массы [331, 332].

Адекватность лечения в предпубертате оценивают по концентрациям эстрадиола/тестостерона и ответной

выработке гонадотропина на стимуляцию ГнРГ. Мониторинг для подтверждения эффективности терапии включает промежуточный анамнез, физикальное обследование для определения роста, веса и стадии пубертатного развития, а также рентгенографию для определения костного возраста. Кроме того, тесты на стимуляцию ГнРГ следует регулярно повторять через определенные промежутки времени (от 3 до 12 месяцев) для подтверждения подавления гонадотропинов. Этот мониторинг необходим, поскольку созревание костей может прогрессировать, несмотря на регрессию клинических признаков, связанных с гонадархе. Определение гонадотропина в моче не является достаточно чувствительной методикой для оценки эффективности терапии [333].

Продолжительность терапии аГнРГ должна быть индивидуализирована с принятием решения о прекращении терапии на основе хронологического возраста, созревания скелета, прогнозируемого роста взрослого человека и психосоциальной готовности к возобновлению полового созревания. У девочек менструация обычно наступает через 9–15 месяцев после прекращения терапии аГнРГ, причем у тех, кто испытывал менархе до начала лечения, менструация наступает раньше. Исследования показывают, что конечный рост увеличивается по сравнению с первоначальным прогнозируемым ростом при постановке диагноза, но остается меньше того, который рассчитывают на основе среднего роста родителей. Быстро прогрессирующее развитие в пубертате, опережающее созревание скелета, прогнозируемое достижение роста взрослого человека и психосоциальные соображения являются показаниями для проведения терапии [334, 335].

Среди побочных эффектов лечения родители могут отметить повышенную эмоциональную лабильность и капризность непосредственно перед введением аГнРГ. Могут возникать местные или системные аллергические реакции или асептические абсцессы, но они встречаются редко [336]. У некоторых детей наблюдается повышенная прибавка в весе, не соответствующая их линейному росту. Прерывистая терапия, часто из-за плохой комплаентности, может иметь пагубный эффект увеличения секреции гонадотропина и гонадных стероидов, что приводит к прогрессирующему созреванию скелета и дальнейшему снижению роста у взрослого человека. Поскольку такие дети выглядят старше своего хронологического возраста, родители и учителя могут иметь неадекватные ожидания в отношении психосоциального развития и способностей. В небольшом исследовании девочки, получавшие аГнРГ (средний возраст 10,4 года), показали сопоставимые когнитивные показатели, поведение и психосоциальные характеристики по сравнению с девочками соответствующего возраста из группы контроля, за исключением более высокой эмоциональной реактивности на одну из двух задач на эмоциональную реактивность. Однако когнитивное и эмоциональное развитие находятся в пределах хронологического возраста. Таким образом, бесхитростность и наивность таких детей подвергает их повышенному риску сексуального насилия, причем у пострадавших девочек имеется риск наступления беременности.

В настоящее время накоплен долгосрочный общий положительный опыт при применении аГнРГ. Было отмечено 337 беременностей с рождением здорового потомства [338]. Хотя никаких серьезных неблагоприятных последствий для репродуктивной функции отмечено не было, некоторые девочки, по-видимому, имеют повышенный риск развития СПКЯ. Однако аналогичные результаты в когорте, содержащей как пролеченных, так и нелеченных девочек, свидетельствуют о возможности наличия основной предрасположенности к СПКЯ, предшествующей НПСЦГ [339].

Непрогрессирующее преждевременное гонадархе

У некоторых детей наблюдается непрогрессирующая (или медленно прогрессирующая) форма преждевременного гонадархе, обусловленная преждевременной, но прерывистой или преходящей активацией гипоталамического источника пульсовых выбросов ГнРГ. Среди последней группы детей базальные концентрации гонадотропина и реакции гонадотропина на стимуляцию ГнРГ могут быть нормальными для хронологического возраста, но могут и превышать значения, наблюдаемые у детей с прогрессирующим преждевременным гонадархе [340]. Поскольку физические признаки пубертатного развития не всегда коррелируют с реакциями гонадотропина на стимуляцию посредством ГнРГ, одни только физические результаты не могут помочь дифференцировать прогрессирующее и непрогрессирующее преждевременное гонадархе. В целом дети с этой непрогрессивной формой преждевременного гонадархе не проявляют никаких признаков пубертатного реагирования на стимуляцию ГнРГ, не теряют потенциала роста и у них обычно нет эффекта от терапии аГнРГ [341, 342].

Преждевременное пубертатное развитие, не зависящее от гонадотропин-рилизинг-гормона

Преждевременное пубертатное развитие может иметь место независимо от пульсовой секреции ГнРГ. В случае преждевременного полового созревания периферического генеза появление физических признаков полового созревания вызывает неадекватная секреция стероидов гонадами или надпочечниками либо воздействие экзогенных стероидов. В большинстве случаев пубертатное развитие не завершается полностью и фертильность не достигается.

Синдром Маккьюна–Олбрайта

Классическая клиническая триада синдрома Маккьюна–Олбрайта (СОМ) включает преждевременное пубертатное развитие, кофейные пятна на коже и костную фиброзную дисплазию. Кофейные пятна обычно крупные, не пересекают среднюю линию и имеют неровные границы, напоминающие «побережье штата Мэн», но могут быть исключения из классических признаков [343]. Преждевременное половое развитие наблюдается не во всех случаях и, по-видимому, чаще встречается у девочек, чем у мальчиков. Это нарушение связано с конститутивной активацией белка $G_s\alpha$, который

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

связан с мембранными рецепторами гликопротеидных гормонов и отвечает за автономное функционирование эндокринных желез [344]. Синдром обусловлен постзиготными соматическими клеточными мутациями в гене GNAS1; наиболее часто встречаются миссенс-мутации Arg201His и Arg201Cys [345]. Все чаще выявляются частичные или атипичные формы; среди 113 детей с 1–3 признаками, типичными для СОМ, ПЦР-анализ мутаций идентифицировал миссенс-мутацию на кодоне 201 в 90% случаев, когда анализировалась пораженная ткань (например, ткань яичников, костная или надпочечников) [346]. Такие мутации усиления функции в гене $G_s\alpha$ приводят к конститутивной активации рецепторов гонадотропина и последующему увеличению автономной секреции эстрогенов яичников и тестостерона яичек у девочек и мальчиков соответственно.

Вагинальное кровотечение, с развитием молочных желез или без него, является типичным проявлением у девочек предпубертатного возраста. Вагинальное кровотечение является следствием выброса эстрогена после разрешения эстроген-секретирующей кисты. Концентрация эстрогенов бывает повышенной, и УЗИ органов малого таза может подтвердить одностороннюю кисту яичника. Частота повторных эпизодов возникновения кист яичников и вагинальных кровотечений может меняться. Поскольку преждевременное пубертатное развитие не зависит от ГнРГ, лечение аГнРГ неэффективно. Предпринимались попытки лечения ингибиторами ароматазы, модуляторами рецепторов эстрогена и ацетатом медроксипрогестерона [347, 348]. Пробовали лечить ингибиторами ароматазы; анастрозол показал ограниченную эффективность, в то время как летрозол — устойчивое положительное влияние на созревание скелета, скорость роста и прогнозируемый рост во взрослом возрасте [349]. Антагонист эстрогена, тамоксифен, продемонстрировал частичную эффективность. Предварительные результаты использования фульвестранта, чистого блокатора эстрогена, были перспективными в плане уменьшения вагинального кровотечения и замедления созревания скелета [350, 351]. Одно исследование исходов показало различную функцию гонад у взрослых пациенток, причем у некоторых из них были регулярные менструации и сохранялась фертильность, а у других функция гонад носила устойчиво автономный характер и сопровождалась нерегулярными менструациями и бесплодием [352].

Среди мальчиков с СОМ преждевременное половое созревание встречается реже. В группе из 54 мужчин у 11 (21%) наблюдалось преждевременное половое созревание. Вовлечение гонад происходило примерно в 80% случаев. Эмбриональная карцинома яичек встречается редко. При осмотре можно отметить увеличение яичек [353]. На ультразвуке выявляются увеличение яичек, гиперэхогенные поражения, гипоэхогенные поражения и микролитиаз яичек. Гиперплазия клеток Лейдига наблюдается у мужчин в постпубертате, но редко встречается у мальчиков. Для коррекции преждевременного полового созревания использовались блокаторы РА, ингибиторы ароматазы и блокаторы синтеза половых стероидов. Был одобрен консервативный подход к СОМ-ассоциированным поражениям яичек с акцентом на серийную визуализацию и сохранение функции яичек. Комбинированное лечение бикалутамидом и анастрозолом у одного мальчика хорошо переносилось и сопровождалось нормализацией скорости роста и предотвращением прогрессирования полового созревания [354].

Типичным поражением костей является множественная фиброзная дисплазия [355]. Очаги поражения обычно асимметричные и могут появляться в любых костях, включая череп. Аномалии скелета обычно проявляются к 10 годам. Кистозные поражения костей способствуют патологическим переломам и деформациям. Может возникнуть псевдоартроз. При вовлечении черепа избыточная пролиферация предшественников остеобластов приводит к сужению черепных отверстий, что выхзывает сдавление черепных нервов. Это, в свою очередь, способствует развитию слепоты, глухоты, асимметрии лица или птоза. Специфическая гистопатология и клинические последствия варьируют в зависимости от анатомического расположения: аксиальный или аппендикулярный скелет, кости лицевого или мозгового отделов черепа. Для выявления и определения степени поражения костей до того, как они будут видны на рентгеновских снимках, рекомендована тотальная сцинтиграфия костей тела. Гиперметаболическое состояние костей проявляется повышением концентрации остеокальцина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, а также повышением концентрации гидроксипролина в моче. Исследования показывают, что терапия бисфосфонатами может уменьшать частоту переломов, боли в костях и рентгенологические признаки длительного заживления костей [356, 357].

Гипофосфатемический рахит может развиваться вторично по отношению к повышенной продукции фосфатурического гормона ФРФ-23 при поражении костей. Существует положительная связь между активностью заболевания и концентрацией ФРФ-23. Нередко четко выявляется почечная тубулопатия с истощением пула фосфатов. Однако значительная гипофосфатемия встречается редко [358]. Лечение гипофосфатемии включает прием фосфатов и витамина D. Другие эндокринные проявления включают узелковую гиперплазию щитовидной железы с гипертиреозом, множественные аденомы гипофиза, связанные с гигантизмом, акромегалией или гиперпролактинемией, а также аденому паращитовидной железы или гиперплазию с гиперпаратиреозом. Синдром Кушинга встречается крайне редко и почти всегда манифестирует в младенчестве [359].

Феминизирующие расстройства

Новообразования, секретирующие эстроген

Опухоли, секретирующие эстроген, являются редкой причиной преждевременного или аномального полового развития. Гистологически опухоли состоят из гранулезных клеток, стромальных клеток гонад, стромальных клеток полового тяжа и текальных клеток [360, 361]. Большинство ювенильных гранулезно-клеточных

опухолей имеют крупные размеры, могут пальпироваться при бимануальном исследовании и ограничиваются яичником на момент постановки диагноза [362]. Быстрое прогрессирование пубертата служит обычным явлением. Концентрация эстрогена может быть существенно повышена, концентрация гонадотропина снижена, и в циркулирующей крови могут выявляться опухолевые маркеры, такие как α-фетопротеин, ингибин, CA-125 или ХГЧ. Соматические мутации, включающие AKT1, были расценены как значимое событие в патогенезе ювенильных гранулезно-клеточных опухолей; 60% (т.е. 10/16) образцов яичников являлись носителями дупликаций внутри рамки считывания, которые активировали AKT1 [363]. Лечением первой линии является хирургическое иссечение со стадированием, включая цитологическое исследование брюшины [361].

Редко гонадобластомы, исходящие из полосок гонад, липоидные опухоли, цистаденомы и карциномы яичников могут секретировать эстрогены, андрогены или те и другие вместе. Повышение концентрации ингибина и АМГ в сыворотке крови, а также обнаружение иммунореактивности АМГ в опухоли указывают на то, что опухолевые клетки происходят из гранулезных клеток или клеток Сертоли [364]. Экспрессия FOXL2, SOX9 и других специфичных генов может быть полезна для дифференцировки гонадобластом и интратубулярных неоплазий половых клеток; экспрессия FOXL2 предполагает, что гонадобластома имеет гранулезно-клеточный компонент [365]. Если эти маркеры изначально положительны, они могут использоваться для диагностики рецидивов.

Опухоли полового тяжа с кольцевыми канальцами часто встречаются у пациентов с синдромом Пейтца–Егерса (СПЕ) — аутосомно-доминантным расстройством, характеризующимся пигментацией кожи, слизистых оболочек и полипозом желудочно-кишечного тракта [366]. СПЕ связан с мутациями в гене STK11/LKB1 на хромосоме 19p13.3, которая кодирует серин-треонинкиназу [367]. Эндокринные опухоли, которые могут быть мультифокальными и двусторонними, дифференцируются в гранулезные или крупноклеточные кальцифицирующие опухоли Сертоли, потенциально способные к секреции эстрогена. Таким образом, у пациенток наблюдается преждевременное половое созревание, а у пациентов — гинекомастия. Хотя доброкачественные гранулезные новообразования или опухоли из клеток Сертоли могут трансформироваться в злокачественные. У таких лиц повышен риск развития рака толстой кишки, желудка, тонкого кишечника, молочной железы и поджелудочной железы. Прием ингибиторов ароматазы приводил к снижению гинекомастии в небольшой группе мальчиков с крупноклеточными обызвествленными опухолями из клеток Сертоли [368].

Опухоли из клеток Сертоли обнаруживаются в ассоциации как с СПЕ, так и с СК. СК часто ассоциируется с мутациями протеинкиназы, цАМФ-зависимом, регуляторном α-гене 1-го типа (PRKAR1A), который кодирует регуляторную субъединицу типа 1 протеинкиназы А [369]. У мальчиков опухоли надпочечников, яичек или печеночно-клеточные опухоли могут экспрессировать ароматазу, приводящую к секреции эстрадиола и эстрона [370]. Если гинекомастия очень сильно выражена, продолжительна и очевидна за пределами периода полового созревания (примерно на стадии 3), может быть оправдана дальнейшая диагностика, которая включает измерения уровня тестостерона, эстрадиола, ХГЧ, ЛГ, ФСГ, ТТГ и ДГЭА-С. Помимо опухолей, дифференциальный диагностический ряд при гинекомастии включает синдром Клайнефельтера, нарушение биосинтеза тестостерона, нечувствительность к андрогенам и гиперпролактинемию.

Секреция эстрогенов, не связанная с новообразованиями

В одной из семей аутосомно-доминантная семейная гинекомастия была обусловлена аберрантной транскрипцией гена ароматазы; у пациентки-девочки наблюдалось ГнРГ-независимое преждевременное пубертатное развитие [371]. Аутосомно-доминантный синдром избытка ароматазы характеризуется высоким системным уровнем эстрогенов, низкорослостью, предпубертатной гинекомастией и гипофункцией яичек у мужчин, а также преждевременным развитием молочной железы, макромастией и патологией матки у женщин [372]. Небольшие хромосомные изменения в промоторной области гена ароматазы, по-видимому, связаны с повышенной активностью промотора, что приводит к повышению активности ароматазы [373]. Были идентифицированы новые неизвестные делеции и дупликации; тяжесть фенотипических проявлений при данном гиперфункциональном расстройстве в первую очередь определяется паттерном тканевой экспрессии CYP19A1 [374].

Изолированное преждевременное менархе

Изолированным преждевременным менархе считается вагинальное кровотечение в слишком раннем возрасте при отсутствии других признаков полового созревания. Продолжительность кровотечения обычно ограничена несколькими днями. Наиболее распространенной эндокринной этиологией является спонтанное разрешение эстроген-секретирующей кисты яичника. Часто УЗИ не показывает никаких отклонений, потому что к моменту проведения исследования киста уже разрешается. Большинство случаев саморазрешения происходит спонтанно при нормальном пубертатном развитии. Как правило, изолированное менархе из-за выделяющей эстроген кисты является спорадическим событием, которое обычно происходит 1 раз. Однако такие кисты и эпизоды вагинального кровотечения могут повторяться. Кровянистые выделения из влагалища, отмечаемые у младенцев женского пола в течение первой недели жизни, являются физиологическим проявлением, которое является следствием падения уровня эстрогенов.

Опухоли или травмы обычно не вызывают циклического кровотечения. При дифференциальной диагностике изолированного вагинального кровотечения учитывают сексуальное насилие, вагинальные инородные тела, вагинальную инфекцию, СОМ и первичный гипотиреоз. Такие новообразования, как рабдомиосаркома и склерозирующие стромальные опухоли,

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

могут сопровождаться изолированным вагинальным кровотечением [375].

Преждевременное телархе

Преждевременное телархе проявляется изолированным развитием молочных желез без других признаков пубертатного созревания. Как правило, родители или педиатр отмечают развитие молочной железы, как одностороннее, так и двустороннее, в возрасте от 9 до 18 месяцев. Никакого значительного развития сосков или пигментации не происходит, а слизистая оболочка влагалища остается розовой и блестящей.

УЗИ молочной железы помогает отличить ткань молочной железы от кист, фибриномы, нейрофибром или других менее распространенных поражений, но обычно этого не требуется [376]. УЗИ органов малого таза может показать двустороннее увеличение количества фолликулярных кист яичников. При использовании рекомбинантного клеточного биоанализа с повышенной чувствительностью концентрация эстрадиола у девочек с преждевременным телархе оказывается выше, чем у здоровых контрольных групп. Однако концентрация эстрадиола у таких пациентов все еще низка и остается ниже предела обнаружения большинства радиоиммунных анализов [377]. Концентрация ФСГ может быть увеличена для хронологического возраста, но концентрация ЛГ и реакция ЛГ на стимуляцию ГнРГ являются предпубертатными. Увеличения линейной скорости роста или созревания скелета не происходит, и развитие груди обычно самопроизвольно регрессирует с течением времени. Хотя преждевременное телархе до 2-летнего возраста часто носит преходящий характер, при повышении скорости роста или превышении базальной концентрации ЛГ цифры 0,3 МЕ/л, показано более тщательное обследование. В большинстве случаев наступление полового созревания, рост взрослого человека и репродуктивная функция во взрослом состоянии остаются нормальными [378, 379]. Преждевременное наступление телархе, как правило, можно рассматривать как вариант нормы. Тем не менее необходимо динамическое наблюдение, чтобы убедиться в отсутствии прогрессирования этого расстройства.

Преждевременное телархе было описано при синдроме Рубинштейна–Тейби — аутосомно-доминантном расстройстве, характеризующемся низкорослостью, психосоциальной отсталостью, характерными отставаниями, широкими большими пальцами и галлюцинациями, а также повышенным риском развития неоплазии [380]. Синдром Рубинштейна–Тейби связан с мутациями в генах CREB-связывающего белка (CREBBP) и E1A-связывающего белка p300 (EP300) [381]. Преждевременное телархе и раннее половое созревание были зарегистрированы у девочек с синдромом Кабуки, который характеризуется своеобразной формой лица и глазами, напоминающими актеров кабуки, умственной отсталостью и низкорослостью [382]. Синдром Кабуки был связан с мутациями в генах KMT2D и KDM6A [383].

Гипотиреоз

У девочек с первичным гипотиреозом в редких случаях может наблюдаться развитие молочных желез или изолированное вагинальное кровотечение [384]. Такое сочетание клинических признаков было впервые описано Van Wyk и Grumbach в 1960 г. [385]. На УЗИ можно отметить увеличенные поликистозные яичники. Дополнительные признаки включают задержку костного возраста, асцит, а также наличие плеврального и перикардиального выпота. Это единственная этиология преждевременного полового созревания, связанная с задержкой костного возраста. Заместительная терапия тиреоидными гормонами приводит к регрессии и разрешению кист; хирургическое лечение не показано [386]. Механизм, лежащий в основе стимуляции яичников, неясен. Одна из возможных теорий заключается в том, что чрезмерно повышенные концентрации ТТГ вступают в перекрестную реакцию с РФСГ, способствуя секреции эстрогена [387]. Другое объяснение заключается в том, что причиной появления симптомов является повышенная секреция ФСГ.

У мальчиков при гипотиреозе может наблюдаться увеличение объема яичек (макроорхизм) в зависимости от возраста. Интересно, что в группе таких мальчиков после заместительной терапии тироксином достижение 5-й стадии объема яичек было значительно выше, чем в группе контроля [388]. Макроорхизм, ассоциированный с предпубертатным гипотиреозом, вероятно, является результатом увеличения популяции недифференцированных клеток Сертоли в результате усиления ФСГ-сигнализации в ответ на повышение концентрации либо ФСГ, либо ТТГ.

Следует отметить, что на гипоталамо-гипофизарном уровне гипотиреоз приводит к задержке возобновления секреции ЛГ в пубертате, что, по-видимому, объясняет задержку полового созревания, которая обычно наблюдается при хроническом гипотиреозе (обсуждается далее в этой главе).

Воздействие экзогенных гормонов

Воздействие экзогенных эстрогенов или агонистов рецепторов эстрогенов может инициировать пубертатное развитие. Следует более детально изучить возможное воздействие масла чайного дерева и лаванды или средств личной гигиены, поскольку использование этих веществ было связано с телархе и гинекомастией [390, 391]. Возможными источниками эстрогенов являются оральные контрацептивы, кремы, шампуни и различные лосьоны. Кроме того, фитоэстрогены, содержащиеся в различных пищевых продуктах, и сложные эфиры фталатов, присутствующие в пластмассах, являются веществами, нарушающими работу эндокринной системы и обладающими активностью агонистов эстрогена. Случаи массового преждевременного развития молочной железы, о которых сообщалось в Пуэрто-Рико и Италии, объясняются повышенным воздействием эстрогенных стероидов, фталатов, фитоэстрогенов или микотоксинов с эстрогенным действием [392]. В нескольких клинических случаях описаны преждевременное половое созревание и вирилизация у детей, случайно подвергшихся воздействию гелей, содержащих тестостерон [393].

Микотоксины — это природные вещества, которые обнаруживаются в качестве загрязняющих веществ

окружающей среды в злаках, кукурузе и орехах. Некоторые лекарства, такие как марихуана, изониазид, спиронолактон, кетоконазол и циметидин, могут вызывать гинекомастию посредством различных механизмов. Было высказано предположение, что пренатальное воздействие веществ, нарушающих работу эндокринной системы, может влиять на фетальное программирование эндокринной системы и, следовательно, на сроки и темп полового созревания. Возможные механизмы действия включают связывание с ядерными гормональными рецепторами, влияющими на рекрутинг кофакторов, меняющих стероидогенез и эпигенетические вариации [394].

Вирилизирующие расстройства

Преждевременный пубархе определяется как развитие лобковых волос, подмышечных волос и специфического запаха тела до возраста 8 лет у девочек и 9,5 лет у мальчиков. Дифференциальный диагноз включает в себя преждевременный адренархе, ВГН и андроген-секретирующие опухоли.

Преждевременное адренархе

Хотя возраст адренархе значительно различается в этнических группах, оно обычно считается преждевременным, когда возникает до достижения возраста 8 лет у девочек и 9,5 лет у мальчиков. Как и при нормальном адренархе, лобковые волосы, подмышечные волосы, апокринный запах взрослого типа и акне могут развиваться, тогда как скелетное созревание является подходящим для хронологического возраста или слегка опережающим его. Клитoромегалия и выраженное увеличение пениса являются необычными проявлениями у пациентов с преждевременным адренархе. Обычно гонадархе возникает в соответствующем хронологическом возрасте и последующее пубертатное развитие протекает нормально [395]. Девочек, как правило, направляют на обследование чаще, чем мальчиков. Несмотря на ИМТ, сопоставимый с таким в группе контроля, в одном из недавно проведенных исследований сообщалось, что у девочек с преждевременным пубархе, по-видимому, увеличивается масса общих и висцеральных жировых отложений [396]. В исследовании испанских и итальянских девушек средний возраст менархе при зарегистрированном преждевременном пубархе наступал более чем на 6 месяцев раньше, чем у здоровых девочек [397].

Как правило, концентрация андрогенов повышена для хронологического возраста, но в пределах нормы для стадии развития лобковых волос [398]. Однако в подгруппе девочек с преждевременным адренархе проявляется стойкая гиперандрогения при гонадархе [399]. У этих девочек описаны инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и дислипидемия, могут развиться хроническая ановуляция, гирсутизм, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, тяжелая угревая болезнь и повышенное соотношение ЛГ:ФСГ. Эти особенности наводят на мысль о начинающемся СПКЯ. Впоследствии девочки-подростки с СПКЯ имеют повышенный риск развития нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2-го типа. В некоторых популяциях частота гетерозиготности по мутациям в гене 21-гидроксилазы (CYP21A2) выше среди детей с преждевременным половым созреванием и у девочек-подростков с начинающимся СПКЯ [400].

Преждевременное пубархе из-за преждевременного адренархе является диагнозом исключения [401]. Большинству детей с преждевременным адренархе медикаментозное лечение не требуется. Однако в настоящее время возможность предсказывать исход и риск развития СПКЯ не отработана. Поскольку модификация образа жизни, включая выбор продуктов питания и программы физических упражнений, снижает прогрессирование от нарушения толерантности к глюкозе до сахарного диабета у взрослых, представляется разумным рекомендовать детям с преждевременным половым созреванием вести здоровый образ жизни.

Синдром Ретта

Синдром Ретта — это редкое расстройство развития нервной системы, которое характеризуется потерей навыков работы руками, утратой приобретенного разговорного языка, аномалиями походки и стереотипными движениями рук. Расстройство связано с гетерозиготными мутациями в гене метил-CpG-связывающего белка 2 (MECP2), который связывается с X-хромосомой. Такие девочки рано вступают в половое созревание, но у них наблюдается отсроченное менархе. На основе данных, полученных в ходе многоцентрового исследования естественного анамнеза синдрома Ретта, сообщалось, что медиана продолжительности полового созревания от телархе до менархе составляет 3,9 года [403].

Нарушения стероидогенеза

Вирилизирующие врожденные гиперплазии надпочечников

Вирилизирующие ВГН представляют собой группу аутосомно-рецессивных нарушений, при которых нарушается синтез кортизола вследствие снижения активности 21-гидроксилазы, HSD3B2 или 11-β-гидроксилазы (см. также главу 4). Специфическая картина концентраций стероидных гормонов в циркулирующей крови показывает, какой именно стероидный фермент участвует в этом процессе. Примерно в 90–95% случаев это связано с дефицитом 21-гидроксилазы, который обусловлен мутациями в гене CYP21A2 [404]. Мутации в генах HSD3B2 и 11β-гидроксилазы (CYP11B1) составляют оставшиеся 5–10% пациентов с вирилизирующими ВГН.

Во всех случаях снижение концентрации кортизола приводит к потере ингибирования отрицательной обратной связи, увеличению секреции АКТГ и усилению биосинтеза андрогенов надпочечниками. Спектр клинических проявлений этих расстройств варьируется от полной потери функции мутаций, обычно проявляющимися в младенчестве интерсексуальными гениталиями, до частичной потери функции мутаций, которые могут манифестировать в детском, подростковом или взрослом возрасте. Здесь обсуждение ограничивается неклассической ВГН (НВГН), где основные симптомы вторичны по отношению к гиперандрогении,

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

а не к недостаточности коры надпочечников, как при классических формах этого заболевания [405].

В детстве у мальчиков или девочек с НВГН преждевременно развиваются лобковые волосы, апокринный запах по взрослому типу, повышена скорость роста, и рост высокий. В отличие от преждевременного адренархе, чаще встречаются клиторомегалия или увеличение пениса, а также раннее созревание скелета. У пациенток женского пола симптомы НВГН сходны с симптомами СПКЯ [406]. У мужчин НВГН часто не идентифицируется, если только не диагностируется у их сестер.

Дефицит 21-гидроксилазы

НВГН встречаются с частотой примерно 1 случай на 1000 пациентов, в то время как регистрируемая частота более тяжелых форм составляет примерно 1 случай на 14 000. При дефиците 21-гидроксилазы снижение активности 21-гидроксилазы приводит к увеличению концентрации 17-ОНП, 17-ОН-гидроксипрегненолона, ДГЭА, андростендиона и тестостерона. Ген, кодирующий 21-гидроксилазу, CYP21A2, располагается на хромосоме 6p21. Высокогомологичный нефункциональный псевдоген CYP21A1P находится в непосредственной близости от функционального гена. Большинство мутаций, связанных с дефицитом 21-гидроксилазы, представляют собой события из разряда конверсии генов, при которых функциональный ген получает вредные нуклеотидные последовательности из псевдогена. На сегодняшний день зарегистрировано более 200 мутаций, но примерно 10 мутаций составляют большинство пораженных аллелей. Большинство пораженных лиц являются сложными гетерозиготами и несут различные мутации CYP21A2 в каждом аллеле [407]. У лиц с неклассической ВГН миссенс-мутация V281L составляет по крайней мере один из аллелей CYP21A2 для большинства пациентов с неклассической ВГН. Корреляции фенотип–генотип довольно последовательны, причем фенотип обычно выражает наименее тяжелую мутацию.

В качестве эффективного скринингового теста у детей с симптомами, подозрительными НВГН, были предложены ранние утренние базальные значения 17-OHP. Armengaud и др. сообщают о 100% чувствительности и 99% специфичности с пороговым значением 200 нг/дл (6 нмоль/л) для диагностики НВГН у детей с преждевременным пубархе [408]. Нарушение активности 21-гидроксилазы также способствует накоплению других промежуточных продуктов стероидных гормонов, таких как 21-дезоксикортизол и 16-гидроксипрогестерон, 11-кетоандростендион и 11-кетотестостерон [409]. Хотя случайные концентрации 17-ОХП могут иметь диагностическое значение (особенно при более тяжелых формах), при более легких формах тесты на стимуляцию АКТГ могут быть необходимы для подтверждения диагноза. Несмотря на возросшую доступность анализа генотипов CYP21A2, сложность определения этого локуса делает рутинное использование молекулярной диагностики невозможным [410]. Перспективными представляются методы, которые генотипируют каждый аллель или включают родительские образцы ДНК для разделения аллелей, поскольку один аллель CYP21A2 может нести несколько мутаций. Две мутации на одном и том же аллеле могут действовать синергически, снижая активность фермента в большей степени, чем можно было бы ожидать для каждой мутации в отдельности.

Дефицит 3β-гидроксистероиддегидрогеназы

При этой форме вирилизирующей ВГН снижение активности надпочечниковой и гонадной специфической формы HSD3B2 приводит к повышению концентрации 17α-гидроксипрегненолона и ДГЭА [411]. Расстройство вызвано мутациями в гене, кодирующем HSD3B2. У пациентов с классическим дефицитом HSD3B2 были обнаружены мутации в гене HSD3B2 [412]. Однако неклассическая ВГН на фоне мутаций HSD3B2 встречается крайне редко [413]. Следовательно, корреляция данных молекулярного генотипа с гормональными реакциями привела к принятию более жестких критериев для диагностики дефицита 3β-HSD [414]. В целом, АКТГ-стимулированные реакции 17-ОН-гидроксипрегненолона и ДГЭА оказываются повышены.

Дефицит 11β-гидроксилазы

Клинические особенности, связанные с дефицитом 11β-гидроксилазы, сходны с дефицитом 21-гидроксилазы. У пациентов с этим типом вирилизирующей гиперплазии надпочечников может развиться артериальная гипертензия, обусловленная повышенной секрецией дезоксикортикостерона [415]. Расстройство связано с мутациями в гене CYP11B1, расположенном на хромосоме 8 [416]. Неклассическая ВГН вследствие мутаций CYP11B1 встречается крайне редко. По оценкам, уровень дефицита 11β-гидроксилазы среди европеиоидов составляет 1:100 000, однако сообщается, что среди израильских евреев марокканского происхождения этот показатель выше [417]. При этой форме ВГН обычно обнаруживается повышение базальной и АКТГ-стимулированной концентрации 11-дезоксикортизола. Концентрация 17-ОХП, андростендиона и тестостерона в сыворотке крови может быть слегка повышена. Концентрации активного ренина в плазме крови низкие или сниженные.

Диагностика и лечение врожденной гиперплазии надпочечников и других нарушений стероидогенеза

Реакция стероидных гормонов на стимуляцию АКТГ помогает дифференцировать преждевременный адренархе и ВГН. Для проведения теста на стимуляцию АКТГ после отбора исходного образца крови вводят лечебную дозу синтетического АКТГ (0,25 мг косинтропина). Второй образец забирают через 30–60 минут. Базальные и стимулированные концентрации стероидных гормонов и их соотношение дают важную информацию. Стимулированные уровни 17-ОН-прогестерона менее 500 нг/дл в течение 30 минут считаются в пределах нормы. Реакции, превышающие 1500 нг/дл, соответствуют дефициту 21-гидроксилазы [429]. Промежуточные значения от 500 до 1500 нг/дл соответствуют гетерозиготности при дефиците 21-гидроксилазы.

WorldPeace!

У детей с преждевременным пубархе, вызванном мутациями HSD3B2, значения АКТГ-стимулированного 17-ОН-гидроксипрегненолона превышали 9000 нг/дл [430]. Генетическое тестирование необходимо для подтверждения результатов молекулярной диагностики.

Лечение вирилизирующей ВГН включает заместительную гормональную терапию глюкокортикоидами. Целью лечения является подавление избыточной секреции АКТГ и андрогенов надпочечников без гиперкортизолемии. Можно использовать гидрокортизон или синтетический глюкокортикоид, например преднизолон или дексаметазон. В детском возрасте гидрокортизон обычно является предпочтительным глюкокортикоидом, поскольку линейный рост растущего ребенка чрезвычайно чувствителен к уровню глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды более длительного действия, такие как преднизолон и дексаметазон, могут влиять на линейную скорость роста.

Как правило, дозы гидрокортизона варьируются от 7 до 15 мг/м^2/сут и должны вводиться 3 раза в день из-за короткой продолжительности действия гормона. Эта относительно короткая продолжительность действия является главным недостатком гидрокортизона, поскольку у пациентов могут наблюдаться значительные колебания концентрации гормонов сыворотки крови между введениями.

Было предложено использовать обратную суточную дозировку с введением наибольшей дозы ночью, в то время как другие специалисты предполагают, что наибольшая доза должна вводиться утром [431]. Старшим подросткам и молодым взрослым более удобны меньшая кратность введения и использование преднизолона (5,0–7,5 мг, разделенные на две суточные дозы) или дексаметазона (0,25–0,5 мг в день). Способность подавлять рост у преднизолона и дексаметазона выше их противовоспалительной активности [432]. Также важно помнить, что минералокортикоидная активность этих глюкокортикоидов варьируется, причем преднизолон обладает меньшей минералокортикоидной активностью, чем гидрокортизон, а дексаметазон не обладает минералокортикоидной активностью.

Долгосрочное ведение подразумевает этапные эпикризы, физикальное обследование с оценкой скорости роста и измерение содержания гормонов для оценки адекватного подавления функции надпочечников [433, 434]. Только глюкокортикоидной терапии, как правило, достаточно для детей с более легкими формами ВГН. У пациентов с дефицитом оксидоредуктазы, ACRD и ФАФСС2 решение о начале глюкокортикоидной терапии должно приниматься индивидуально и основываться на клинических особенностях, АКТГ-стимулированной реакции кортизола и степени зрелости скелета.

Высокие дозы показаны при лихорадке, постоянной рвоте, серьезных травмах и хирургических вмешательствах. У таких семей под рукой должен всегда быть гидрокортизон в инъекциях, который можно использовать в ситуациях, когда пероральные лекарства не подходят. Общие рекомендации по применению пероральных стресс-доз в 3–4 раза превышают поддерживающие дозы или приблизительно 50 мг/м^2 в день. Экстренное дозирование парентеральных препаратов зависит от возраста. Всем пациентам следует носить опознавательный значок MedicAlert для предупреждения специалистов неотложной медицинской помощи о наличии расстройства.

У детей с ВГН с развитием вторичного ГнРГ-зависимого преждевременного гонадархе может быть эффективным лечение аГнРГ. У детей с выраженным выведением хлорида натрия, а также с простыми вирилизирующими формами эффективна заместительная терапия минералокортикоидами.

Сейчас, когда все большее число детей с ВГН или другими нарушениями полового созревания доживает до зрелого возраста, медицинские и психосоциальные аспекты их медицинского ведения подвергаются переоценке. Так, возрос интерес к детерминантам гендерной идентичности, подходу к генитальной реконструктивной хирургии и ее результатам. Поэтому при оценке пациентов с этими расстройствами должны обсуждаться вопросы, связанные с гендерной идентичностью, хирургией, сексуальностью и исходом [435].

Поскольку ВГН является одним из наиболее распространенных расстройств, связанных с аберрантной дифференцировкой наружных половых органов, большая часть литературы в этой области относится к исходу у женщин с классической ВГН. Взрослые женщины с ВГН, как правило, не состоят в браке, имеют меньше детей, чем здоровые женщины контрольных групп, и имеют негативные представления о себе [436, 437]. У девочек с ВГН, как правило, наблюдается женская гендерная идентичность с предпочтениями в отношении игр мужского типа и выбора мужской карьеры [438]. Предварительные данные ограниченного числа исследований исходов указывают на то, что объективное информирование, разностороннее развитие и консультирование приносят пользу пациентам с нарушениями половой дифференцировки и их семьям [439, 440].

Эктопические новообразования из надпочечниковой ткани в яичках (TARTs) могут развиваться в яичках мальчиков с ВГН. Эти опухоли яичек чаще встречаются у мальчиков с задержкой развития или плохой приверженностью лечению. Опухоли, как правило, доброкачественные, двусторонние, и считается, что они возникают из аберрантных АКТГ-чувствительных клеток надпочечников. Из-за их расположения в срединных слоях яичка может возникнуть непроходимость семенных канальцев, приводящая к дисфункции гонад и бесплодию [441, 442].

Наследственная резистентность к глюкокортикоидам

Семейная резистентность к глюкокортикоидам, также известная как синдром Хрусоса, представляет собой аутосомно-доминантное расстройство, обусловленное инактивирующими мутациями в гене глюкокортикоидного рецептора (GRL или NR3C1) [443]. Следовательно, при наличии нормальной или повышенной концентрации кортизола происходит потеря ингибирования отрицательной обратной связи, что приводит к увеличению секреции АКТГ и биосинтеза андрогенов надпочечников, аналогично тому, что наблюдается

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

у пациентов с ВГН [444]. Основные симптомы этого расстройства обусловлены чрезмерной секрецией андрогенов и минералокортикоидов, а не недостаточностью глюкокортикоидов. У таких детей наблюдаются преждевременное половое созревание, гипертония, слабость или гипокалиемия [445]. Лабораторные исследования показали повышение концентрации кортизола, андрогенов надпочечников, альдостерона и АКТГ в плазме крови; эти уровни снижаются после введения высокой дозы дексаметазона. Лечение включает в себя высокодозированную терапию мощным глюкокортикоидом (например, дексаметазоном), что приводит к подавлению высвобождения АКТГ и снижению секреции андрогенов надпочечниками.

Семейная форма преждевременного полового развития у мальчиков

Это аутосомно-доминантное расстройство обусловлено наследственными или *de novo* конститутивными активирующими мутациями гена *LHCGR*, которые меняют третичную конформацию рецепторного белка, приводя к усилению цАМФ-сигналов в отсутствие лиганда [446]. Клинические проявления затрагивают пациентов мужского пола и включают увеличение фаллоса, увеличение объема яичек, рост лобковых волос, появление характерного запаха тела, ускоренный рост и преждевременное созревание скелета. Эти симптомы могут проявляться в течение первых нескольких лет жизни. Концентрация тестостерона высокая, в то время как концентрация гонадотропина низкая. Могут быть назначены короткие курсы ингибиторами синтеза стероидов, такими как тестолактон или кетоконазол, в сочетании со спиронолактоном, который блокирует действие андрогенов. Другая тактика включает комбинацию бикалутамида, нестероидного антиандрогена, блокирующего действие андрогенов, и ингибитора ароматазы третьего поколения [447]. Если развивается вторичное ГнРГ-зависимое гонадархе, лечение аГнРГ может улучшить прогноз в отношении роста [448]. У 10 мальчиков с тестотоксикозом длительное лечение ципротерона ацетатом или кетоконазолом показало аналогичные результаты без серьезных побочных эффектов; влияние на конечный результат по высоте роста было непостоянным [449]. Отсутствие женского фенотипа вызывает вопросы; возможно, наиболее правдоподобным объяснением является низкая экспрессия LHCGR яичниками в предпубертате.

Андроген-секретирующие опухоли

Опухоли из клеток Лейдига секретируют тестостерон, что приводит к преждевременному развитию пубертата у мальчиков. Объем яичек может быть асимметричным, так как опухоли часто бывают односторонними. Поскольку некоторые опухоли имеют слишком маленькие размеры для пальпации, с целью их выявления применяется УЗИ. Большинство опухолей из клеток Лейдига являются доброкачественными. Злокачественные опухоли, как правило, крупнее, проявляют большую атипию клеток и имеют тенденцию к инфильтрации тканей за пределами яичка. В редких случаях опухоль выделяет большое количество других стероидов, таких как 17-ОН-прогестерон, что ставит диагноз в тупик [450]. При некоторых аденомах была обнаружена новая соматическая клеточная активирующая мутация гена LHCGR [451]. Мутация D578H, ассоциированная с семейной формой раннего полового созревания у мужчин, была обнаружена в ассоциации с аденомами клеток Лейдига и узловой гиперплазией клеток Лейдига у мальчиков предпубертатного возраста [452]. Изменения других показателей, таких как АМГ, ингибин и другие факторы роста, также могут способствовать развитию подобных опухолей. Следовательно, этиология опухолей на молекулярном уровне неоднородна [453]. По возможности, опухоль следует удалить, сохранив яичко. Опухоли, секретирующие андрогены яичников, являются редкой причиной вирилизации у девочек. Опухоли из клеток Сертоли и текальных клеток представляют собой стромальные опухоли полового тяжа, которые были обнаружены у девочек с СПЕ [454].

Опухоли, секретирующие хорионический гонадотропин человека

У мальчиков опухоли, секретирующие ХГЧ, индуцируют секрецию тестостерона яичками, что приводит к преждевременному пубертатному развитию. Эти опухоли часто имеют печеночное происхождение. У девочек опухоли, секретирующие ХГЧ при отсутствии пубертатного уровня ФСГ, обычно не ассоциируются с преждевременным пубертатным развитием. Однако имеется небольшое число сообщений об опухолях, секретирующих ХГЧ, связанных с преждевременным пубертатным развитием у девочек [455]. Редкая встречаемость преждевременного полового созревания у девочек из-за опухолей, секретирующих ХГЧ, согласуется с концепцией о низкой экспрессии LHCGR в яичниках в предпубертатном периоде.

Синдром Кушинга

Синдром Кушинга характеризуется повышенным содержанием глюкокортикоидов эндогенного или экзогенного происхождения [456]. Хотя основными признаками избытка глюкокортикоидов у детей и подростков являются задержка пубертатного развития и низкорослость, если гиперкортизолемия сопровождается гиперандрогенемией, то может наблюдаться преждевременная вирилизация. Это происходит при болезни Кушинга, в случаях эктопической секреции АКТГ или кортикотропин-рилизинг-гормона, а также в редких случаях опухолей надпочечников. У людей с хроническими заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, стероидзависимые нефропатии и астма, требующие лечения высокими дозами стероидов, могут развиться признаки и симптомы избытка глюкокортикоидов. Интраназальные стероиды могут вызвать ятрогенный синдром Кушинга и угнетение функции надпочечников.

Среди детей младше 8 лет опухоли надпочечников являются наиболее частой причиной развития синдрома Кушинга. Данные опухоли часто бывают злокачественными. Сочетание быстрого пубертатного развития и гиперкортизолемии позволяет предположить наличие

World peace!

опухоли надпочечников. Такие редко встречающиеся опухоли могут выделять ряд стероидных гормонов. Тем не менее вирилизация является распространенным проявлением опухолей коры надпочечников у детей. Они чаще встречаются у девочек. Методом выбора является тотальное хирургическое иссечение; тотальная резекция необходима для излечения. Рецидивы и метастазы связаны с худшим прогнозом. Гистологическое исследование не всегда может четко дифференцировать доброкачественные аденомы и карциномы. Болезнь Кушинга из-за чрезмерной секреции АКТГ гипофизом встречается крайне редко у маленьких детей, но может развиваться у подростков.

Первичная пигментная узловая болезнь коры надпочечников (ППУБКН) часто ассоциируется с периодическим или эпизодическим гиперкортизолизмом. Надпочечники характеризуются наличием множественных пигментированных автономно функционирующих узелков.

ППУБКН ассоциируется с инактивирующими мутациями гена PRKAR1A. Большинство доброкачественных поражений коры надпочечников, по-видимому, связано с аномалиями сигнального пути цАМФ, тогда как карциномы коры надпочечников связаны с аберрантной экспрессией ИФР-2, опухолевого белка p53 и связанных с ним молекул [457]. Синдромы, связанные с опухолями коры надпочечников, включают СК, синдром Ли–Фраумени и синдром Беквита–Видеманна.

Подтверждение избыточной секреции глюкокортикоидов имеет существенное значение до проведения исследований по визуализации. Исчезновение суточной вариабельности секреции кортизола, чрезмерная 24-часовая экскреция свободного кортизола с мочой и неадекватное подавление дексаметазоном служат достоверными диагностическими критериями. В некоторых случаях из-за периодической гиперкортизолемии эти исследования необходимо повторять. Лечение направлено на коррекцию основного заболевания [458].

Подход к ребенку с преждевременным пубертатным развитием

Выявление этиологии полового созревания начинается с тщательного сбора анамнеза, с вопросов, касающихся физических проявлений полового созревания, а также возраста и последовательности их появления (*рис. 17.11, 17.12*). Имеются ли у пациента неврологические симптомы или геластические приступы? Получал ли пациент лучевую терапию? Подвергался ли пациент воздействию экзогенных гормонов? Сбор полного семейного анамнеза имеет большое значение, поскольку некоторые расстройства, такие как малоизученное семейное преждевременное половое созревание, резистентность к глюкокортикоидам и НФ1, наследуются по аутосомно-доминантному пути.

Затем следует провести полное физикальное обследование, включая мероприятия по оценке особенностей физического развития; особое внимание следует уделить развитию вторичных половых признаков. Наблюдается ли у девочки развитие волос на груди и/или

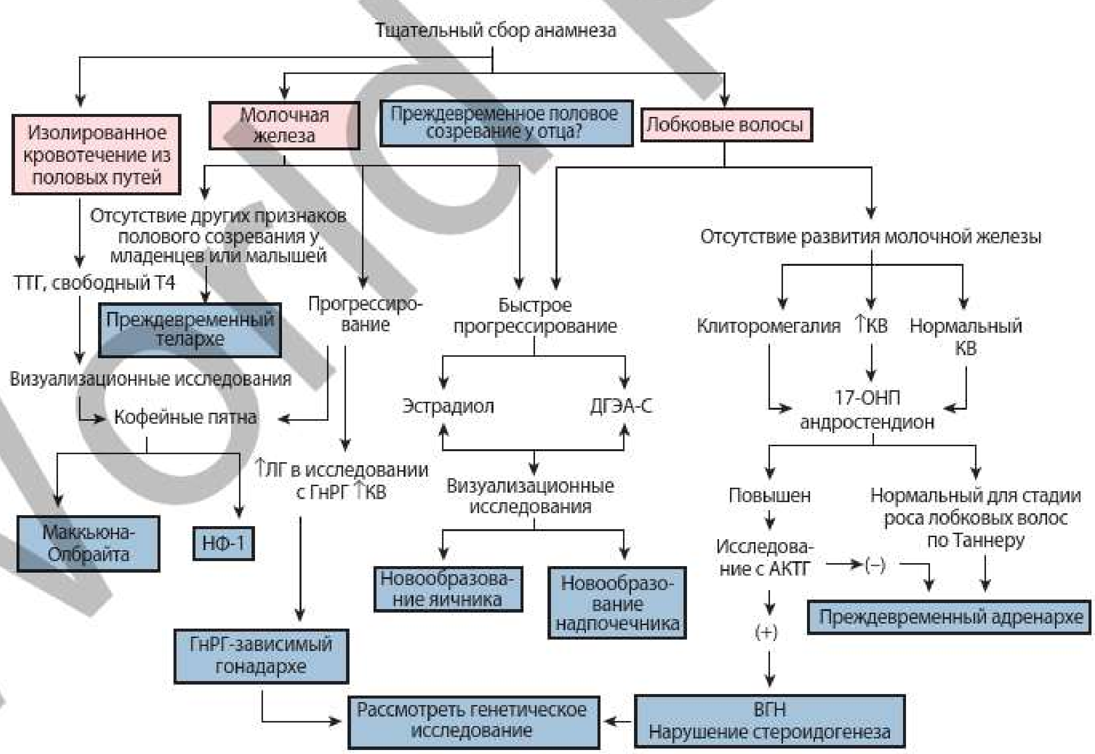


РИС. 17.11. Ориентировочный алгоритм первичного подхода при преждевременном половом созревании у девочки. Данная схема дает рекомендации по дифференциальной диагностике наиболее распространенных причин преждевременного полового созревания у девочек, начиная со сбора подробного анамнеза заболевания. 17-ОНП — 17-гидроксипрогестерон; АКТГ — адренокортикотропный гормон; КВ — костный возраст; ВГН — врожденная гиперплазия надпочечников; ДГЭА-С — дегидроэпиандростерона-сульфат; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; НФ1 — нейрофиброматоз 1-го типа; ТТГ — тиреотропный гормон

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

лобке? Увеличен ли объем яичек у мальчика? Поскольку повышенная скорость роста происходит одновременно с развитием груди у девочек, выявление увеличения скорости роста помогает дифференцировать ГнРГ-зависимое преждевременное гонадархе от непрогрессивного гонадархе или преждевременного телархе. Физикальное обследование должно быть направлено на выявление физических признаков, указывающих на начало гонадархе или адренархе, а также признаков, наводящих на мысль о специфических расстройствах, таких как пятна цвета кофе с молоком при СМА или НФ1. Есть ли у пациента проявления гипотиреоза?

Лабораторные показатели

Информация, полученная в ходе сбора анамеза, семейного анамнеза и физикального обследования, должна определять вектор индивидуального диагностического поиска. Как правило, мальчики с преждевременным половым созреванием должны проходить более детальное обследование из-за более высокой вероятности развития органической этиологии. Например, увеличение яичек у мальчиков указывает на гонадотропин-зависимую этиологию. Напротив, у мальчика с увеличением фаллоса, наличием лобковых волос и яичек, соответствующих предпубертату, скорее всего, будет иметь место независимое от ГнРГ расстройство, такое как вирилизирующая ВГН.

Лабораторные исследования используются для подтверждения или исключения специфических расстройств на основе возможных дифференциальных диагнозов. Степень созревания скелета, определяемая по костному возрасту на рентгенограмме, обычно, но не всегда, прогрессирует у пациентов с ГнРГ-зависимым преждевременным гонадархе и вирилизирующей ВГН. Как правило, у пациентов с преждевременным телархе или преждевременным адренархе созревание костей существенно не ускоряется. У здоровых людей показатель костного возраста должен находиться в пределах двух SDs от нормальных цифр [459, 460].

В дополнение к рентгеновской оценке скелетного созревания (костного возраста) могут быть полезны концентрации гонадотропина, ВАН-1 и половых стероидов. Поскольку секреция гонадотропинов носит пульсирующий характер, эпизодическое определение их концентрации дает лишь ограниченную информацию. В некоторых случаях тесты на стимуляцию ГнРГ необходимы для дифференцировки ГнРГ-зависимого преждевременного гонадархе и преждевременного телархе; преобладающий ответ со стороны ЛГ типичен для ГнРГ-зависимого преждевременного гонадархе, в то время как преобладающий ответ ФСГ характерен для преждевременного телархе. Традиционно для демонстрации пубертатного паттерна гонадотропиновых реакций вводили синтетический

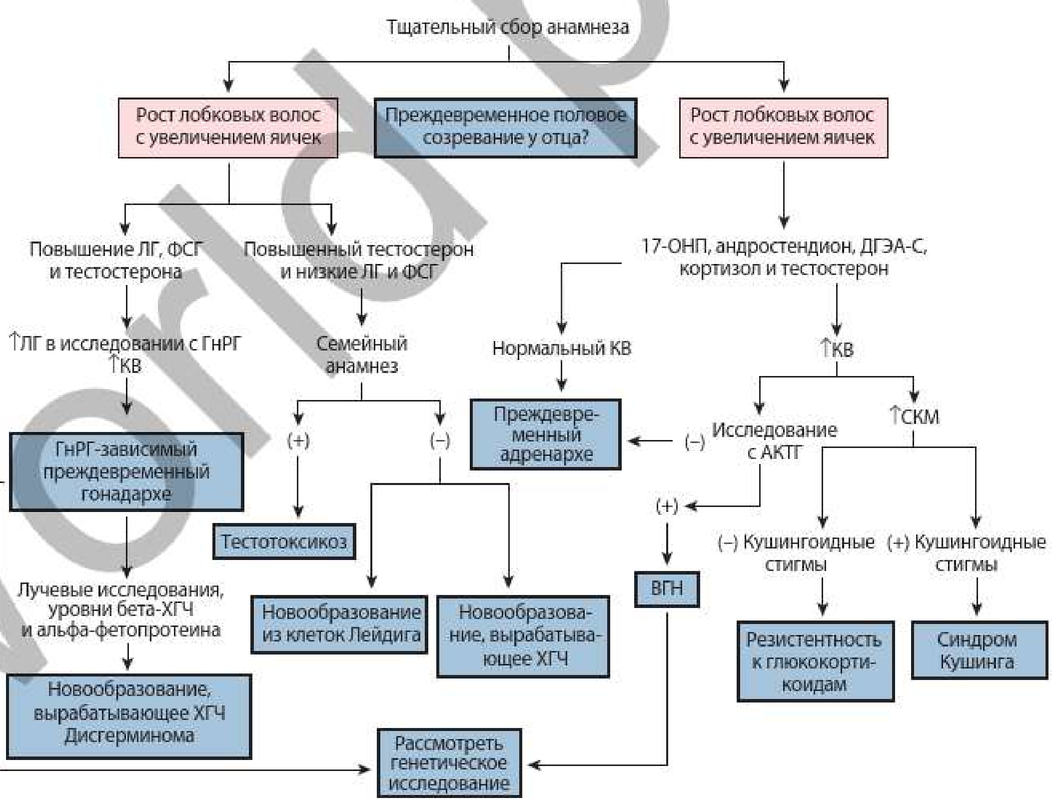


РИС. 17.12. Алгоритм первичного подхода при преждевременном половом созревании у мальчика. Данная схема дает рекомендации по дифференциальной диагностике наиболее распространенных причин преждевременного полового созревания у мальчиков, начиная со сбора подробного анамнеза заболевания. 17-ОНП — 17-гидроксипрогестерон; АКТГ — адренокортикотропный гормон; КВ — костный возраст; ВГН — врожденная гиперплазия надпочечников; ДГЭА-С — дегидроэпиандростерона-сульфат; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ХГЧ — хорионический гонадотропин человека; ЛГ — лютеинизирующий гормон; СКМ — свободный кортизол в моче

World peace!

ГнРГ (фактрел) в дозах 2,5 мкг/кг или 100 мкг/м^2 (максимум 100 мкг). После введения фактрела концентрация ЛГ и ФСГ обычно повышается на 20–30 минут [461].

Ограниченная доступность ГнРГ (фактрел) привела к разработке стимулирующих тестов с использованием альтернативного агониста ГнРГ (аГнРГ) в качестве провоцирующего агента, такого как лейпролид. Лейпролид (500 мкг подкожно или 20 мкг/кг подкожно) или трипторелин (0,1 г подкожно) может использоваться, когда фактрел недоступен; время до пика гонадотропиновой реакции более изменчиво и обычно наступает позже, чем при применении фактрела [462, 463]. Преобладание стимулированного ответа со стороны ЛГ подтверждает повышение активности источника пульсирующей выработки ГнРГ, что характерно для НПСЦГ.

Большинство современных анализов на гонадотропины являются исследованиями на сэндвич-панелях, специфичными для β-субъединицы. Когда у девочек гонадотропины измеряются с помощью моноклональных флуорометрических анализов третьего поколения, базальные и стимулированные ГнРГ концентрации ЛГ, превышающие 0,6 и 6,9 ЕД/л соответственно, на 70 и 92% чувствительны для диагностики ГнРГ-зависимого преждевременного гонадархе [464]. Действительно, при использовании более новых методов анализа гонадотропинов третьего поколения случайного выявления концентрации ЛГ, превышающей 1,0 ЕД/л, у девочек с признаками, соответствующими преждевременному половому созреванию, может быть достаточно для диагностики НПСЦГ в большинстве случаев [465]. Тем не менее проведение нагрузочных проб оправданно у некоторых девочек с неубедительными показателями базальной концентрации гонадотропина [466]. Применяются сокращенные стимулирующие пробы, использующие только значения ЛГ и ФСГ, стимулированные агонистами ГнРГ [467]. Важно знать нормальные значения для конкретной используемой методики.

При НПСЦГ у девочек наблюдаются более высокие концентрации ИФР-1, инсулина натощак и перорального глюкозостимулированного инсулина по сравнению со здоровыми непубертатными девочками; эти различия сохраняются после корректировки на хронологический возраст, скелетный возраст и пубертатную стадию [468]. Концентрация ИФР-1 не снижается до препубертатных значений, несмотря на адекватное лечение.

У пациентов с проявлениями андрогенных эффектов или вирилизацией имеет большое значение измерение биоактивных андрогенов С19. Повышенная концентрация андрогенов указывает на надпочечниковую или тестикулярную этиологию симптоматики. Случайное выявление повышения концентрации 17-ОН-прогестерона может иметь диагностическое значение для некоторых пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы. При подозрении на диагноз ВГН или другое нарушение стероидогенеза надпочечников следует провести тест на стимуляцию АКТГ. После сбора базальной пробы вводится 0,25 мг кортрозина. АКТГ-стимулированная концентрация гормона может быть получена через 30 или 60 минут.

Визуализационные исследования

Магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ) помогают выявить анатомические нарушения, такие как гамартомы гипоталамуса [469, 470]. На КТ или МРТ гамартомы появляются как изоденсные, аномальные объемные структуры. Визуализация с помощью МРТ превосходит КТ, но визуализация очагов поражения не улучшается при контрастировании. У мальчиков более раннее наступление полового созревания, более высокий костный возраст и/или неврологические симптомы связаны с более высоким риском патологических поражений ЦНС [471]. Таким образом, визуализация ЦНС остается ценным диагностическим инструментом для мальчиков с НПСЦГ [472]. У девочек старше 6 лет вероятность обнаружения опухоли или патологии головного мозга крайне низка, поэтому рутинный МРТ-скрининг не показан девочкам с НПСЦГ в возрасте от 6 до 8 лет [473, 474].

УЗИ органов малого таза полезно для диагностики у девочек с преждевременным половым созреванием, поскольку размер и морфология матки и яичников отражают функцию и воздействие гормонов. Если концентрация эстрадиола сильно повышена, визуализация имеет существенное значение для оценки опухолей яичников и надпочечников. Матка в предпубертате имеет трубчатую структуру; шейка матки аналогична или немного больше дна по размеру. Воздействие эстрогенов вызывает непропорциональное увеличение дна матки, поэтому она приобретает грушевидную форму. Средний объем яичников у девочек предпубертатного возраста от 2 до 7 лет составляет 1 см^3. В норме могут определяться небольшие фолликулы (менее 9 мм). При ГнРГ-зависимом преждевременном половом созревании изменения матки и яичников могут свидетельствовать о стимуляции яичников гонадотропином [475]. Однако взаимоперекрывание предпубертатных и пубертатных показателей ограничивает применение ультразвукового исследования [476, 477]. У девочек УЗИ органов малого таза позволяет оценить пубертатное развитие яичников и матки, а также выявить опухоли и кисты яичников.

Точно так же при повышении концентраций тестостерона, ДГЭА-С или других биологически активных андрогенов С19 визуализация яичек и надпочечников бывает полезной для оценки андроген-секретирующей опухоли. Мальчикам с повышенными концентрациями ХГЧ может потребоваться визуализация головного мозга, грудной клетки и брюшной полости для выявления экстратестикулярной опухоли, секретирующей ХГЧ. УЗИ яичек для оценки опухолей из клеток Лейдига или микролитиаза показано особенно при асимметричных объемах яичек. Ультразвуковое исследование надпочечников для оценки присутствия опухолей надпочечников или гиперплазии надпочечников подходит для детей с преждевременным пубархе и сильно повышенной концентрацией ДГЭА-С. Как отмечалось выше, перед проведением визуализационных исследований у пациентов с подозрением на синдром Кушинга необходимо установить избыточную секрецию глюкокортикоидов.

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

У пациентов с подозрением на нарушения стероидогенеза жидкостная хроматография — тандемная масс-спектрометрия (ЖХ-МС/МС) — быстро становится методом выбора для клинического анализа на стероиды из-за более высокой чувствительности, лучшей воспроизводимости, большей специфичности и низкого объема пробы по сравнению с методами иммунологического анализа. Этот метод дает возможность анализировать несколько стероидов одновременно. Перед клиническим применением необходимо установить надежные референтные диапазоны для конкретных анализов в зависимости от пола и стадии полового созревания [478].

Задержка полового созревания

В большинстве случаев задержка полового созревания является результатом задержки гонадархе и определяется как развитие вторичных половых признаков в хронологическом возрасте более чем на 2 SDs выше нормальной популяции. Таким образом, у девочек отсутствие развития груди к 13 годам или менархе к 16 годам может рассматриваться как задержка. У мальчиков задержкой считается отсутствие увеличения объема яичек в возрасте 14 лет. Задержка полового созревания может быть квалифицирована как конституциональная, гипогонадотропная или гипергонадотропная.

Атипичное, замедленное или полное отсутствие пубертатного развития в подростковом возрасте может также свидетельствовать о нарушениях половой дифференцировки, которые не поддаются диагностике в младенчестве. Отсутствие завершения полового созревания в течение 5 лет также требует диагностики. В целом лечение задержки полового созревания включает заместительную терапию стероидными гормонами, которая подробно обсуждается в конце раздела (*вставка 17.2; табл. 17.3*).

Конституциональная задержка роста и полового созревания

В противоположность патологическим состояниям, конституциональную задержку роста и полового созревания (КЗРПС) лучше рассматривать как крайний вариант нормального пубертатного периода [479]. Как правило, и гонадархе, и адренархе задерживаются. Несмотря на многочисленные попытки, до сих пор не существует ни одного определенного, специфичного и чувствительного диагностического теста. Таким образом, конституциональная задержка полового созревания в значительной степени является диагнозом исключения. Часто у людей с КЗРПС проявляются снижение линейной скорости роста в течение первых нескольких лет жизни. Впоследствии скорость роста нормализуется и отслеживается параллельно пятому

Вставка 17.2. Этиологические факторы задержки полового созревания

Конституциональная задержка
ГнРГ-зависимый (гипоталамо-гипогонадотропный гипогонадизм):
- Мутация KAL1.
- Мутации PROK2 и PROKR2.
- Мутации ФРФР1 и ФРФ-8.
- HS6ST1.
- Мутация NSMF (NELF).
- Мутация WDR11.
- Мутация семафорин-3A.
- Мутация GNRH1.
- Мутации KISS1 и KISS1R.
- Мутации TAC3 и TACR3.
- Нервная анорексия.
- Недоедание/хронические заболевания/интенсивные физические нагрузки.
- Лептинзависимый.

Гипофиззависимый (гипогонадотропный гипофизарный гипогонадизм):
- Мутация в гене РГнРГ
- Мутация в гене FSHB
- Мутация в гене LHB
- Патологии развития:
 - мутация SOX2;
 - мутация SOX3;
 - мутация в гене HESX1 (септооптическая дисплазия);
 - мутация в гене PITX2 (синдром Ригера);
 - мутация LHX3;
 - мутация LHX4;
 - мутация в гене PROP-1;
 - употребление кокаина матерью;
 - токсичность вальпроатов;
 - нарушения маточного кровотока.

Гипоталамический и гипофизарно-зависимый гипогонадотропный гипогонадизм:
- Врожденная гипоплазия надпочечников (мутация DAX1/NROB1).
- Внутричерепные новообразования.
- Гистиоцитоз Х.
- Гиперпролактинемия.
- Стероидогенный фактор-1 (мутация NR5A1).
- Синдром Прадера–Вилли.
- Синдром Барде–Бидля.
- Синдром Блума.
- Наследственный гемохроматоз.

Гонадзависимый:
- Первичная недостаточность гонад:
 - синдром Шерешевского–Тёрнера;
 - смешанный 45,X/46,XY;
 - дисгенезия гонад при изолированном 46,XY (например, при мутациях гена SRY);
 - дисгенезия гонад при изолированном 46,XX;
 - синдром Дениса–Драша;
 - синдром Фрейзера;
 - мужчины с кариотипом 46,XX (SRY-позитивные или SRY-негативные);
 - мутация SOX9;
 - синдром Клайнфельтера;
 - синдром тестикулярной регрессии (исчезающих яичек);
 - аутоиммунная недостаточность яичников;
 - неаутоиммунное преждевременное истощение яичников;
 - галактоземия;
 - синдром Нунана;
 - синдром Дауна;
 - другие: травма, перекрут, перенесенные инфекционные заболевания (например, паротит).

Нарушения стероидогенеза:
- Мутация LHCGR.
- Мутация FSHR.
- Врожденная липоидная гиперплазия надпочечников (мутация StAR).
- Недостаток 17α-гидроксилазы/17–20-лиазы (мутация CYP17A1).
- Мутации AKR1C2/AKR1C4.
- Дефицит ароматазы (мутация CYP19A1).
- Дефицит 17β-гидроксистероиддегидрогеназы (мутация HSD17B3).
- Дефицит 5α-редуктазы (мутация SRD5A2).

Зависящий от рецепторов стероидных гормонов:
- Нечувствительность к андрогенам (AR/NR3C4).
- Мутация рецептора эстрогена (ESR1).

Анатомические отклонения:
- Синдром Майера–Рокитанского–Кустера–Хаузера.

Химиотерапия.
Лучевая терапия.

World peace!

Табл. 17.3. Моногенные расстройства, связанные с гипогонадотропным гипогонадизмом

Ген	Локус	Соответствующий фенотип
ANOS1 (KAL-1)	Xp22.3	Аносмия, бимануальные синкинезии, аномалии развития почек
ARNT2	15q25.1	Гипопитуитаризм, микроцефалия, судорожные приступы
CCDC141	2q31.2	Нет
CHD7	8q12.1	Синдром CHARGE
DMXL2	15q21.2	Центральный гипотиреоз, периферическая демиелинизирующая сенсомоторная полиневропатия, неаутоиммунный инсулинозависимый сахарный диабет
DUSP6	12q21.33	±Аносмия
FEZF1	7q31.32	Аносмия
ФРФР1	8p11.22	Аносмия, расщелина губы/нёба, аномалии развития зубов
ФРФ-8	10q24	Аносмия, расщелина губы/нёба, аномалии развития зубов
FLRT3	20p12.1	Аносмия
FSHB	11p14.1	Нет
GLI2	2q14.2	Гипопитуитаризм, эктопия задней доли гипофиза
GNRH1	8p21-p11.2	Нет
ГнРГ	4q21.2	Нет
HESX1	3p21.2-p21.1	Гипопитуитаризм (септооптическая дисплазия)
HS6ST1	2q14.2	Нет
IGSF1	Xq26.2	Центральный гипотиреоз, макроорхизм, задержка полового созревания
IGSF10	3q25.1	Нет
ИЛ-17RD	3p14.3	ГГ
KISS1	1q32	Нет
KISS1R	19p13.3	Нет
LEP	7q31.3	Ожирение
LEPR	1p31	Ожирение
LHB	19q13.33	Нет
LHX3	9q34.4	Гипопитуитаризм
LHX4	1q25.2	Гипопитуитаризм
NR5A1 (SF-1)	9q33	Недостаточность надпочечников
NR0B1 (DAX-1)	Xp21.3-p21.2	Врожденная недостаточность надпочечников
NSMF (NELF)	9q34.3	Аносмия
OTUD4	4q31.21	Синдром Гордона Холмса
PITX2	4q25-q26	Гипопитуитаризм (синдром Ригера)
PNPLA6	19p13.2	Синдром Гордона Холмса
POLR3A	10q22.3	Синдром 4H
POLR3B	12q23.3	Синдром 4H
PROK2	3p21.1	Нет
PROKR2	20p13	Нет
PROP-1	5q35.3	Гипопитуитаризм
PTPN11	12q24.1	Синдром Нунана
RAB18	10p12	Микросиндром Варбурга/синдром Марцольфа
RAB3GAP1	2q21.3	Микросиндром Варбурга/синдром Марцольфа
RAB3GAP2	1q41	Микросиндром Варбурга/синдром Марцольфа
RNF216	7p22.1	Синдром Гордона Холмса
SEMA3A	7p12.1	Аносмия или нормосмия
SEMA3E	7q21.11	Аносмия
SOX2	3q26.33	Гипопитуитаризм, офтальмологические отклонения
SOX3	Xq27.1	Гипопитуитаризм, краниофарингеальный канал
SOX10	22q13.1	Синдром Ваарденбурга
SPRY4	5q31.3	Аносмия
SRA1	5q31	Нет
STUB1	16p13.3	Синдром Гордона Холмса
TAC3	12q13-q21	Микрофаллос, крипторхизм
TACR3	4q25	Микрофаллос
TBC1D20	20p13	Микросиндром Варбурга/синдром Марцольфа
TUBB3	16q24.3	Аносмия, врожденный фиброз экстраокулярных мышц
WDR11	10q26.12	Аносмия

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

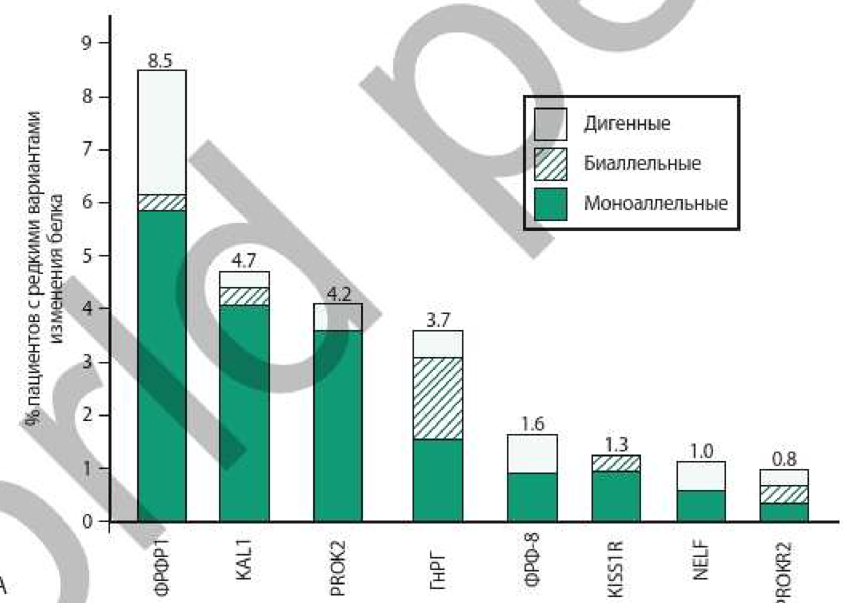
процентилю в течение всего детства. Скорость роста вновь снижается в ранние подростковые годы, что связано с явным преходящим снижением секреции гормона роста. Как правило, семейный анамнез положителен на задержку полового созревания. Созревание скелета замедляется, и прогнозируемый рост часто находится в более низком диапазоне генетического потенциала роста, основанного на расчетах среднего роста между родителями. Лабораторные исследования, позволяющие отличить КЗРПС от ГГ, включают определение концентрации ингибина В и АМГ [480].

Любопытно, что варианты известных генов, ассоциированных с ГГ (например, TAC3, TACR3 и ИЛ-17RD), являются общими для людей с ГГ и КЗРПС в пределах одной семьи, что позволяет предположить, что КЗРПС может иметь общую базовую патофизиологию с ГГ [481].

Гипоталамический гипогонадизм

Эта категория замедленного полового созревания является следствием отсутствия или нарушения секреции ГнРГ, что может быть следствием либо первичной аномалии развития гипоталамуса, либо вторичных патологических состояний. Дефицит ГнРГ или ГГ, который, по данным литературы, затрагивает 1 из 7500 пациентов мужского пола и 1 из 70 000 пациенток женского пола, представляет собой разнородную группу репродуктивных расстройств [4]. О взаимосвязи аносмии и гипогонадизма впервые сообщил Aureliano Maestre de San Juan в 1856 г., а затем Franz Kallmann и др. в 1944 г. [482, 483]. ГГ является генетически гетерогенным и встречается как при спорадических, так и при семейных формах. У пациентов при ГГ могут наблюдаться фенотипическая гетерогенность, низкая пенетрантность и нерепродуктивные проявления. Паттерны наследования включают х-сцепленные, аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные. Более 25 различных генов были ассоциированы с ГГ [484]. У 600 пациентов с нормальным набором хромосом и ГГ скрининг на мутации в шести генах, ассоциированных с ГГ, выявил варианты менее чем в 15% случаев [485]. Любопытно, что исследование гаплотипа идентифицировало основные гаплотипы при восьми специфичных мутациях потери функции в пяти различных генах [486].

Стало очевидным, что ГГ может быть вызван мутациями одновременно в нескольких генах (олигогенное расстройство) [487]. Считается, что олигогенная этиология ГГ составляет от 10 до 20% всех случаев заболевания (*рис. 17.13*) [488]. Однако с увеличением частоты использования независимых комплексных



Б

# аллелей с редкими вариантами, приводящими к изменениям в структуре белка	Пациенты с изолированным ГГ (*n* = 397)	Контроль (*n* = 179)
0	78% (*n* = 309)	90% (*n* = 162)
1	17% (*n* = 68*)	10% (*n* = 17)
2: Одинаковые гены	2,5% (*n* = 10)	0% (*n* = 0)
≥2: Разные гены	2,5% (*n* = 10)	0% (*n* = 0)

РИС. 17.13. Олигогенные причины изолированного дефицита гонадотропин-рилизинг-гормона: А. Процент пациентов с моноаллельными, биаллельными и дигенными редкими вариантами изменения структуры кодируемого белка в каждом гене; **Б.** Количество аллелей с редкими вариантами изменения структуры кодируемого белка у пациентов и контрольной группы (Из: Sykiotis GP, Plummer L, Hughes VA, et al: Oligogenic basis of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency. *Proc Natl Acad Sci* U S A 107:15140–15144, 2010. Представлено с разрешения PNAS)

World peace!

генетических исследований, таких как WES и полногеномное секвенирование (WGS), частота олигогенного наследования может увеличиваться по сравнению с более ранними оценками при расстройствах с менделевским наследованием [489]. Традиционно ГГ подразделяется на три основные категории: 1) ГГ с аносмией (синдром Каллмана); 2) ГГ без аносмии; 3) приобретенный ГГ. Корреляция обонятельной функции по формальному обонятельному тесту с генетическим анализом у пациентов с ГГ выявила вариации от нормосмии до гипосмии и аносмии. Формальное исследование восприятия запахов важно для подтверждения аносмии, гипосмии или нормосмии [490, 491]. Объем обонятельной луковицы и обоняние, по-видимому, тесно связаны [492].

Гены, связанные с ГГ, кодируют различные белки, включая белки цитоскелета, молекулы адгезии, нейротрансмиттеры, факторы роста, рецепторы и факторы транскрипции. Эти белки отвечают за различные аспекты развития носовой плакоды, нейронов ГнРГ, клеток обонятельной выстилки, миграцию нейронов и, в конечном счете, функцию нейронов ГнРГ. Следующий раздел был составлен в соответствии с имеющимися данными, касающимися функции белка. Некоторые белки могут иметь несколько функций, в то время как конкретная функция других белков в развитии нейронов ГнРГ у человека остается неясной.

Мутации генов, регулирующих развитие и миграцию нейронов, вырабатывающих гонадотропин-рилизинг-гормон

Мутации в этой группе генов часто связаны с СК. Проведенное в Финляндии эпидемиологическое исследование показало, что наблюдаются закономерности их наследования. Среди пациентов — членов одной семьи наблюдается значительная фенотипическая гетерогенность, которая варьирует от полной аносмии и ГГ до менее выраженного ГГ, проявляющегося задержкой полового созревания и нормосмией. Поэтому дифференциальная диагностика СК и нормосмического ГГ на основании клинического анамнеза представляет трудности. Пациенты могут иметь сопутствующие клинические признаки, такие как агенезия почек, глухота, аномалии развития пальцев, обычно не связанные с репродуктивной системой. У пациентов с СК наличие определенных сопутствующих клинических признаков может позволить установить приоритетность генетического скрининга, например синкинезии (KAL1), агенезии зубов (ФРФ-8/ФРФР1), костных аномалий кистей (ФРФ-8/ФРФР1) и потери слуха (CHD7, SOX10) [494].

Нейрогенез гонадотропин-рилизинг-гормона

Белок, связывающий хромодоменную ДНК-хеликазу 7. Мутации в гене CHD7 связаны с колобомой, пороками сердца, атрезией хоан, задержкой роста и развития, аномалиями гениталий и уха (синдром CHARGE). Хотя большинство случаев представляют собой мутации *de novo*, были описаны эпизоды аутосомно-доминантного наследования. Обычно аномалии развития гениталий указывают на ГГ. Экстрагенитальные признаки включают потерю слуха, нарушение равновесия, гипоплазию мозжечка и дисморфизм ушей. Заболеваемость составляет примерно 1/10 000 живорождений [495]. Не у всех пациентов с ГГ, ассоциированным с мутациями CHD7, проявляются другие особенности, связанные с синдромом CHARGE. При ГГ у пациентов, как правило, имеются миссенс-мутации в отличие от делеций, связанных с синдромом CHARGE [496]. Семейные исследования и сегрегационный анализ указывают на неполную пенетрантность и переменную экспрессивность, что позволяет предположить, что некоторые патологические варианты вносят свой вклад в изменение фенотипа, но их недостаточно для того, чтобы вызвать полный спектр фенотипических проявлений [497].

CHD7 имеет большое значение для активации транскрипционных факторов, Slug, Twist и SOX9, которые имеют решающее значение для миграции клеток нервного гребня у человека [498]. Этот белок является АТФ-зависимым фактором ремоделирования хроматина, который, по-видимому, локализуется в дистальных регуляторных элементах, где он катализирует транслокацию нуклеосом вдоль хроматина [499]. Имеющиеся данные, основанные на фенотипическом сходстве между человеком и мышами с полным Chd7, указывают на экспансивную роль CHD7 в развитии и миграции нейронов ГнРГ [500].

Клетки обонятельной выстилки

Обонятельная система — это эволюционно древняя система, которая влияет на такие виды поведения, как кормление, размножение и реакции страха. Клетки обонятельной выстилки (КОВ) — это производные нервного гребня, состоящего из глиальных клеток обонятельной системы. Эти клетки влияют на рост, подвижность аксонов и формирование паттернов первичных обонятельных нейронов. Действительно, во время развития ориентация аксонов неточна, так что неправильно направленные аксоны подвергаются апоптозу. КОВ фагоцитируют этот клеточный детрит [502]. Несколько белков, экспрессируемых КОВ, влияют на миграцию нейронов ГнРГ-1. Генетические варианты этих белков (например, SOX10) связаны с ГГ.

SOX10. КОВ экспрессируют SOX10 — транскрипционный фактор из семейства гомеобоксов, связанных с SRY. Мутации в SOX10 связаны с синдромом Ваарденбурга, который характеризуется различными сочетаниями нейросенсорной тугоухости и аномальной пигментацией волос, глаз и кожи. Пациенты с мутациями SOX10 могут иметь различные особенности, включая агенезию обонятельных луковиц, глухоту, демиелинизирующие невропатии и черепно-лицевые дефекты [503]. Скрининг на наличие мутаций SOX10 у больных СК с глухотой выявил инактивирующие мутации примерно у одной трети из них [126, 504]. На моделях животных с целенаправленными делециями SOX10 показано неправильное прорастание обонятельных аксонов, аберрантное созревание КОВ и нарушение миграции нейронов ГнРГ-1.

NSMF (ранее NELF). Мутации в гене синаптоядерной сигнализации NMDA-рецептора и фактора миграции нейронов (NSMF) были зарегистрированы

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

у нескольких пациентов при ГГ с аносмией. В большинстве случаев имеет место наследование двумя генами с мутациями, обнаруженными в дополнительных генах, таких как KAL1 и TACR3. Было обнаружено, что при искусственных делециях NSMF развиваются разнообразные фенотипы. Quaynor и др. сообщили о снижении фертильности, в то время как Spilker и др. не обнаружили репродуктивного фенотипа [505, 506]. Хотя мутации NSMF были идентифицированы у пациентов с ГГ, оправданна дополнительная проверка причинно-следственной связи [507].

Молекулы внеклеточного матрикса/адгезии

ANOS1 (ранее KAL1). Классическая форма синдрома Каллмана характеризуется изолированным дефицитом гонадотропина, аносмией, X-сцепленным наследованием и неспособностью нейронов ГнРГ мигрировать из обонятельной луковицы в гипоталамус во время эмбрионального развития [508, 509]. Нарушение развития обонятельной луковицы может быть подтверждено с помощью МРТ. Обследование пациентов с классическим синдромом Каллмана привело к выявлению первого гена, ассоциированного с аносмическим ГГ. Ген ANOS1 расположен на хромосоме Xp22.31 и включает в себя 14 экзонов. Этот ген кодирует внеклеточный белок клеточной адгезии, который играет важную роль в наведении аксонов и миграции обонятельных нейронов и нейронов, секретирующих ГнРГ из носовой плакоды к их конечному месту назначения в гипоталамусе [510]. Несмотря на то что это первый ген, связанный с ГГ, большинство случаев СК не связаны с мутациями ANOS1.

У пациентов с мутациями ANOS1 выявляется полная утрата пульсового ритма выработки ЛГ, что свидетельствует о большем дефиците в системе ГнРГ, чем у пациентов с аутосомными формами, у которых часто обнаруживается низкоамплитудная пульсовая выработка ЛГ. У мужчин с X-сцепленным синдромом Каллмана были обнаружены крипторхизм, микропенис, более низкие концентрации ингибина B, более высокие концентрации АМГ и повышенная частота морфологической незрелости яичек. Экстрагенитальные признаки, связанные с x-сцепленной формой, включают одностороннюю агенезию почек, синкинезии, нейросенсорную тугоухость, расщелину неба и мозжечковую атаксию. Фенотипическая гетерогенность даже при одной и той же мутации предполагает, что модифицирующие локусы или эпигенетические факторы модулируют клинические проявления [511]. Нейровизуализационные исследования выявили гипоплазию обонятельной луковицы и специфические аномалии решетчатой кости обонятельной ямки у пациентов с СК. У женщин с дефицитом ГнРГ было идентифицировано 512 редких вариантов миссенс-последовательностей **ANOS1** [513].

Гепарансульфат-6-О-сульфотрансфераза-1 (HS6ST1). Мутации, приводящие к утрате функциональности HS6ST1, связаны с ГГ. Фенотипическая гетерогенность возникает как при репродуктивных проявлениях, так и при аносмии. Среди семей с мутациями HS6ST1 ГГ сегрегируется как сложный признак, и в некоторых семьях были идентифицированы мутации в других генах, связанных с ГГ. При помощи исследований *in vitro* было показано, что в вариантах, ассоциированных с ГГ, обнаруживалась пониженная активность сульфотрансферазы. Остается выяснить, могут ли мутации HS6ST1 отвечать исключительно за дефицит ГнРГ или же для развития клинических симптомов необходимы другие генетические или эпигенетические факторы [514].

Ремоделирование цитоскелета

Tubb3. Особая гетерозиготная мутация, c.1228G > A, в нейронально-специфичном белке β-тубулине изотипа 3A (TUBB3) потенциально вызывает миссенс-вариант, E410K. Этот вариант связан с врожденным паралитическим косоглазием и птозом, который также известен как врожденный фиброз экстраокулярных мышц. Дополнительные признаки могут включать СК, слабость мимических мышц, стереотипную гипоплазию средней части лица, паралич голосовых связок, циклическую рвоту и задержку развития. Репродуктивный фенотип имеет переменную пенетрантность [515]. Среди лиц с вариантом E410K нейровизуализационные исследования показали наличие истончения мозолистого тела и передней комиссуры, а также гипоплазии или отсутствия обонятельных борозд, обонятельных луковиц и глазодвигательных и лицевых нервов. Этот вариант E410K, по-видимому, изменяет сайт связывания моторного белка кинезина [516].

CCDC141 кодирует спиральный домен, содержащий белок, который экспрессируется в нейронах, синтезирующих ГнРГ. Инактивирующие варианты CCDC141 были идентифицированы в четырех отдельных семьях с ГГ. За исключением одной семьи, которая также имела мутации в гене FEZF1, пациенты обладали нормальным обонянием и анатомически нормальными обонятельными луковицами [517]. Как отмечалось ранее, у мышей нокдаун нокаута Ccdc141 приводил к снижению движения и миграции эмбриональных клеток ГнРГ без прекращения роста обонятельного аксона [518].

Нейрогенез/дифференцировка нейронов/ миграция нейронов

ФРФР1 и ФРФ-8. ФРФ и их рецепторы индуцируют пролиферацию и дифференцировку нейронов, синтезирующих ГнРГ. Обследование семей с аутосомно-доминантным изолированным ГГ (ИГГ) привело к выявлению мутаций, кодирующих утрату функции генов ФРФР1 и ФРФ-8 [519, 520]. Многочисленные точечные мутации и делеции ФРФР1 были идентифицированы у пациентов и целых семей [521]. Другие белки, взаимодействующие с ФРФР1, включают фибронектин-подобный домен, содержащий богатый лейцином трансмембранный белок 3 (FLRT3) и гепаринсульфат. Дополнительные клинические признаки включают нарушение развития обонятельных луковиц, скелетные аномалии и бимануальную синкинезию. Возникает фенотипическая гетерогенность, связанная с широким спектром репродуктивных нарушений. Были описаны как аносмия, так и нормосмия. Мутации в ФРФР1 были описаны у женщин с гипоталамической аменореей [573]. При мутациях ФРФ-8 была зарегистрирована вариабельность степени

World of Medicine!

дефицита ГнРГ и обонятельного фенотипа. Клинические особенности, связанные с мутациями ФРФ-8, также включают голопрозэнцефалию, септооптическую дисплазию и синдром Мебиуса [522].

PROK2 и PROKR2. Мутации в генах PROK2 и PROKR2 были выявлены у пациентов с ИГГ. Фенотип лиц с мутациями PROK2 и PROKR2 включает нормосмическую ГГ, а также аносмию при отсутствии репродуктивного фенотипа [484]. Экстрагенитальные признаки включают фиброзную дисплазию, ожирение, синкинезии и эпилепсию. Большинство пациентов являются носителями гетерозиготных мутаций, однако мутации PROK2 были обнаружены у братьев и сестер с аутосомно-рецессивным ГГ; у двух братьев и сестер была аносмия, а у одной пострадавшей женщины — нормосомия. У пациентов с ГГ и мутациями PROKR2 часто обнаруживаются мутации в других генах, связанных с ГГ, таких как KAL1, PROK2 и ФРФР1. У многих пациентов мутации PROKR2 носят гетерозиготный характер. Были исследованы специфические эффекты мутаций. Мутации во внеклеточных петлях подавляют связывание лигандов, мутации в трансмембранных доменах могут влиять на экспрессию рецепторов на поверхности клеток, а мутации во внутриклеточных петлях 2 или 3 влияют на взаимодействие и/или активацию G-белка. Мутация R80C, расположенная в первой внутриклеточной петле, связана с нарушением функции рецептора и, по-видимому, оказывает доминирующее негативное влияние на рецептор дикого типа [523]. У пациентов с врожденным гипопитуитаризмом и патологией ножки гипофиза выявлены мутации гена PROKR2. Специфическая мутация PROKR2, Leu173Arg с неполной пенетрантностью была выявлена у лиц с ГГ различного этнического и географического происхождения, что позволяет предполагать, что эта мутация отражет эволюционно древний эффект основателя.

Хемоаттрактанты/выживаемость клеток

Семафорин-3A (SEMA3A)

Семафорин-3A — это секретируемый белок, который обеспечивает появление направляющих сигналов для растущих аксонов благодаря его отталкивающему воздействию на первичные обонятельные нейроны, экспрессирующие корецептор Nrp1. Гетерозиготные мутации утраты функции в гене семафорин-3A были выявлены у пациентов с аносмическим ГГ [524]. Хотя имеющиеся данные позволяют предполагать, что мутации семафорин-3A вряд ли являются единственной молекулярной основой ГГ, аутосомно-доминантное наследование с переменной пенетрантностью было описано в нескольких поколениях семьи у некровных родственников; никаких явных неврологических аномалий отмечено не было [525].

Семафорин-3E (SEMA3E)

Семафорин-3E — это секретируемый белок, который вызывает отталкивание эндотелиальных клеток и регулирует рост аксонов [526]. Рецептор семафорин-3E — это плексин D1; сигнализация включает активацию PI3K. Недавно у двух братьев с ГГ и аносмией была зарегистрирована миссенс-мутация семафорин-3E [527]. Эти братья также были носителями мутации CHD7. Исследование для подтверждения того, что мутации семафорин-3E имеют негативные последствия, показало, что семафорин-3E, по-видимому, действует как фактор выживания для созревания гипоталамических нейронов, выделяющих ГнРГ.

FEZF1

Недавно в когорте из 30 человек с СК путем использования картирования аутозигот и WES были идентифицированы гомозиготные мутации утраты функции FEZF1 в двух независимых родственных семьях, в каждой из которых имелись двое больных братьев и сестер [528]. Тип наследования в этих семьях был определен как аутосомно-рецессивный. Продукт гена FEZF1 способствует присутствию протеазы, которая позволяет нейронам обонятельных рецепторов и, таким образом, сопровождающим нейронам ГнРГ проникать в мозг.

FEZF1, ген цинкового пальца, кодирует транскрипционный репрессор, который экспрессируется во время эмбриогенеза в обонятельном эпителии, миндалине и гипоталамусе. На модели мышей показано, что FEZ1 играет определенную роль в созревании обонятельных нейронов [529].

Другие гены

Список генетических вариантов, связанных с клиническим фенотипом ГГ, продолжает расширяться. Генетические изменения в других генах, ассоциированных с ГГ, включают ФРФ-17, ИЛ-17RD, DUSP6, SPRY4 и FLRT3 [530]. Патологические варианты AXL, ассоциированные с ГГ, были зарегистрированы у пациентов с ГГ; мутации в TYRO3 не были идентифицированы [531].

Развитие нервной системы

Гетерозиготные мутации IGSF10 в суперсемействе иммуноглобулинов, гена 10 (IGSF10), расположенного на хромосоме 3q25, были связаны с ограничением задержки полового созревания у человека. Клинически фенотип включает в себя явную конституциональную задержку полового созревания и гипоталамическую аменорею [532]. Все носители мутаций сообщали о нормальном обонянии, но формальное обонятельное тестирование не проводилось. мРНК IGSF10 мощно экспрессировалась в эмбриональной носовой мезенхиме, и нокдаун IGSF10 вызвал нарушение миграции незрелых нейронов ГнРГ, что указывает на его вероятную роль на ранних стадиях миграции нейронов ГнРГ.

Обнаружение сбалансированной транслокации WDR11 на хромосоме 10q у пациента с ГГ привело к исследованию гена WDR11. Гетерозиготные мутации в этом гене были идентифицированы у других пациентов с ГГ. Этот белок содержит несколько доменов WD, которые могут опосредовать взаимодействие с белковыми партнерами; один потенциальный партнер для связывания — EMX1 [533]. EMX1, гомеодоменный транскрипционный фактор, связан с генами развития дрозофилы пустых спиралей и участвует в развитии обонятельной системы: мутации в гене EMX1 у человека пока не выявлены.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Мутации генов, связанные с гипоталамическим гипогонадизмом и неврологическими проявлениями

Синдром Гордона Холмса характеризуется прогрессирующей мозжечковой атаксией, ГГ и в целом аутосомно-рецессивным наследованием [534, 535]. Синдром Буше-Нойхаузера похож на него, но включает в себя дополнительную особенность в виде хориоретинальной дистрофии [536]. Секвенирование всего экзома у кровных братьев и сестер с ГГ, прогрессирующей атаксией и деменцией выявило дигенные мутации в генах деубиквитиназы 4 опухоли яичников (OTUD4) и белка 216 безымянного пальца (RNF216) [537]. Инактивирующая мутация в PNPLA6, гене, кодирующем нейропатическую целевую эстеразу (NTE), лизофосфолипаза, которая превращает лизофосфатидилхолин в глицерофосфохолин, также была связана с этим фенотипом. Синдромы Гордона Холмса и Буше-Нойхаузера, по-видимому, являются фенотипическими кластерами в спектре нейродегенеративных заболеваний, связанных с мутациями в этих генах [539].

Микросиндром Варбурга — это гетерогенное аутосомно-рецессивное расстройство, связанное с особенностями развития головного мозга, глаз и эндокринной системы. Типичные заболевания глаз включают двустороннюю врожденную катаракту, микрофтальмию, прогрессирующую атрофию зрительного нерва и снижение зрения, несмотря на раннее проведение операции по удалению катаракты. Особенности, отмеченные на МРТ головного мозга, включают двустороннюю полимикрогирию, гипогенезию мозолистого тела и гипоплазию мозжечка. У мальчиков имеются микропенис и крипторхизм, тогда как у девочек — гипоплазия малых половых губ, гипоплазия клитора и сужение входа во влагалище [540]. Характерна очень тяжелая задержка развития; большинство детей не могут ходить. Мутации, приводящие к потере функции, были идентифицированы в генах RAB3GAP1, RAB3GAP2, RAB18 и TBC1D20 [541, 542]. Эти расстройства складываются в спектр фенотипов, зависящих от степени остаточной функции белка при микросиндроме Варбурга, связанного с мутациями, приводящими к полной потере функции. Синдром Марцольфа связан с мутациями, характеризующимися наличием остаточной функции белка. Эндокринные проявления соответствуют ГГ. RAB ГТФазы являются ключевыми регуляторами мембранного транспорта; они активируются факторами обмена гуаниновых нуклеотидов (GEFs) и инактивируются белками, активирующими ГТФазу (GAPs). Белки TBC играют важную роль в регуляции RAB ГТФаз. Данные, полученные в исследованиях на мышах, позволяют предположить, что RAB18, по-видимому, влияет на миграцию нейронов и морфогенез в процессе развития [543].

Мутации генов, влияющих на функцию гонадотропин-рилизинг-гормона

GNRH1

Интересно, что мутации с потерей функции в гене GNRH1 встречаются крайне редко [544–546]. Лица с гомозиготными мутациями потери функции этого гена страдают гипогонадизмом; у мужчин может иметься микрофаллос. Также были описаны гетерозиготные миссенс-мутации. Аберрантный процессинг прогормона ГнРГ вследствие мутаций в гене конвертазы прогормона 1/3 (PCSK1) также связан с ГГ [547].

DMXL2

Ген DMXL2 кодирует α-везикулярный белок рабконнектина-3. Этот белок был впервые идентифицирован как каркасный белок, который взаимодействует с белком, активирующим Rab3-ГТФазу (Rab3-GAP), и обменным белком Rab-3 (Rab3-GEP) [548, 549]. Гомозиготные мутации потери функции в этом гене были связаны с ГГ, неаутоиммунным сахарным диабетом с дефицитом инсулина, глубокой гипогликемией, центральным гипотиреозом, умственной отсталостью и периферической демиелинизирующей сенсомоторной полиневропатией. Этот белок экспрессируется в аксональных терминалях нейронов, синтезирующих ГнРГ в срединном возвышении гипоталамуса, и в клетках гипофиза, экспрессирующих ЛГ и ФСГ. У мышей гаплонедостаточный аллель был связан с бесплодием и снижением количества гипоталамических нейронов, вырабатывающих ГнРГ [550]. У мышей экспрессия рабконнектина-3 α в мозге влияет на функцию и созревание нейронов, синтезирующих ГнРГ [551]. У приматов, простых мартышек-мармозеток, гипоталамическая мРНК и экспрессия белка Dmxl2 повышаются вместе с экспрессией Kiss1 [552].

KISS1 и KISS1R

Как отмечалось ранее, исследование РА ГГ в больших семьях привело к выявлению мутаций в гене KISS1R. Впоследствии было обнаружено, что система KISS1-KISS1R (kisspeptin-GPR54) является главной афферентной сигнальной системой для ГнРГ нейронов. У мужчин встречаются крипторхизм и микрофаллос [555]. В одной из семей у кровных родственников была зарегистрирована гомозиготная миссенс-мутация KISS1, влияющая на консервативную аминокислоту. Проба с регистрацией частоты выработки ЛГ в ночное время не выявила пульсового ритма выброса ЛГ, что дополнительно подтверждает существенную роль кисспептиновой сигнализации. У пациентов с мутациями KISS1 и KISS1R регистрируются невысокие концентрации ЛГ и ФСГ. Были описаны модели аутосомно-рецессивного наследования как для мутаций KISS1, так и для мутаций KISSR1. Несмотря на важность KISS1 и KISS1R в работе системы ГГГ, ни один из белков, по-видимому, не является обязательным для нормальной миграции нейронов ГнРГ.

Нейрокинин B (TAC3) и тахикининовый рецептор 3 (TACR3)

Было обнаружено, что мутации утраты функции в гене нейрокинина B (TAC3) и его родственном рецепторном гене (TACR3) связаны с нормосмическим ГГ [556, 557]. Такие пациенты являются носителями мутаций по обоим аллелям, гомозиготным или сложным гетерозиготным. Также были описаны гетерозиготные мутации. Микрофаллос, а не крипторхизм, является

общей чертой мутаций TAC3, указывающей на важность нейрокинина B в генерации импульсов ГнРГ во время внутриутробного развития плода. Пациенты с мутациями TAC3 или TACR3, как правило, имеют низкий уровень ЛГ при относительно нормальной концентрации ФСГ, что указывает на урежение пульсовой выработки ГнРГ [558].

Обратимость

Любопытно, что примерно у 10–15% людей с ГГ — носителей мутации, кодирующей утрату функции, наблюдалось клиническое выздоровление [559, 560]. Гены, ассоциированные с обратным развитием ГГ у пациентов, включают ANOS1, GNRHR, HS6ST1, NSMF, PROKR2, ФРФР1, CHD7, TAC3 и TACR3. На основании результатов одного из исследований было высказано предположение, что путь NKB (TAC3 и TACR3) играет большую роль во время полового развития, о чем свидетельствует наличие микрофаллоса [561]. В нашем наблюдении у пяти пациентов из трех, не связанных между собой и принадлежащих к разным этническим группам семей, зарегистрировано клиническое выздоровление; всего было 20 пациентов (25%). Интересно, что у всех представителей этих семейств имелась одна и та же мутация TACR3 (p.T177K). Наши функциональные исследования этой конкретной мутации продолжаются с целью получить представление о клиническом восстановлении/обратимости данного состояния (Topaloglu, личное наблюдение).

Биологический механизм, ответственный за восстановление секреции эндогенного гонадотропина, и продолжительность этого восстановления еще предстоит выяснить. У небольшого числа мужчин с ГГ изменение стимулированной кисспептином секреции ЛГ позволяет прогнозировать продолжительность регресса заболевания [562]. Уточнение механизма(ов) может способствовать совершенствованию клинического ведения пациентов. Сосуществование ГГ и конституциональной задержки в одной и той же родословной ставит вопрос о том, не является ли в некоторых случаях конституциональная задержка и ГГ отражением фенотипического спектра, характеризующегося замедленной реактивацией источника пульсовой выработки ГнРГ. Понимание механизмов может помочь изучить источник пульсовой выработки ГнРГ. Возможные механизмы включают воздействие андрогенов, постнатальный генез нейронов, синтезирующих ГнРГ, стимулы из окружающей среды или эпигенетическую регуляцию [563].

Прочие факторы

Исследование развития и миграции нейронов, синтезирующих ГнРГ у животных, выявило дополнительные факторы, участвующие в этих процессах, но их роль в развитии ГГ до сих пор не установлена.

Нервная анорексия

Нервная анорексия — это хроническое психическое расстройство, характеризующееся снижением потребления калорий, потерей веса, изменением внешнего облика и чрезмерной физической активностью (см. также главу 18) [564]. Приблизительно 90% людей с этим расстройством — женщины. Распространенность заболевания среди женщин составляет примерно 0,4% [565]. Риск развития нервной анорексии носит семейный характер; обследования близнецов сообщают о наследовании в диапазоне от 0,28 до 0,74 [566]. Метаанализ генотипов с использованием перекрестного анализа признаков для генетических локусов, вовлеченных в риск нервной анорексии и повышенный ИМТ, выявил три хромосомных локуса с потенциальной релевантностью для обоих признаков на хромосомах 2, 10 и 19. Однако функциональное значение этих вариантов для нервной анорексии еще предстоит уточнить и обосновать [567].

Сочетание ГГ с недостаточной секрецией ГнРГ приводит к задержке полового созревания и связанной с этим менструальной дисфункции [568]. Первичная или вторичная аменорея может предшествовать потере веса и сохраняться, несмотря на увеличение веса. Согласно критериям DSM-5, аменорея больше не является обязательным условием для постановки диагноза [569]. Другие лабораторные данные включают повышение концентрации кортизола, гормона роста и грелина, в то время как концентрация ИФР-1, гонадотропина и половых стероидов снижается. Также распространен «синдром низкого уровня T_3 (трийодтиронина)», при котором концентрация T_3 снижается, концентрация T_4 остается в пределах нормы или снижается незначительно, а концентрация ТТГ остается нормальной. Нервная булимия, характеризующаяся дефицитными состояниями, вызванными рвотой или злоупотреблением слабительным, является вариантом нервной анорексии. Остеопения и остеопороз являются серьезными и стойкими последствиями нервной анорексии у обоих полов [570].

Девушки, у которых возобновляются менструации, как правило, набирают больше жировой массы и достигают массы тела, превышающей 90% от расчетной идеальной массы в течение 6–12 месяцев [571]. Современные методы лечения снижения минеральной плотности костной ткани включают трансдермальное введение эстрадиола, витамин D и рекомбинантный ИФР-1. Хотя эти методы лечения эффективны, они не приводят к полному восстановлению минеральной плотности костной ткани [568].

Недоедание, хронические заболевания и интенсивные физические нагрузки

Недостаточное питание и хронические заболевания, такие как воспалительные заболевания кишечника, кистозный фиброз, гипотиреоз, гиперпролактинемия и плохо контролируемый сахарный диабет 1-го типа, связаны с задержкой или отсутствием полового созревания [572]. Может развиваться первичная или вторичная функциональная аменорея. При многих хронических заболеваниях недоедание приводит к нарушению секреции ГнРГ, что способствует в свою очередь развитию ГГ. Эффективное лечение основного заболевания дает хорошие результаты в прогрессировании пубертата и регрессе функциональной гипоталамической аменореи. Например, после успешной трансплантации почки у детей с хронической болезнью почек наблюдается возобновление секреции гонадотропинов

World Page!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

и прогрессирующее развитие в пубертате. Анемии, такие как серповидноклеточная анемия и талассемия, также связаны с нарушением высвобождения ГнРГ. Следует отметить, что лечение этих анемий частыми переливаниями крови может привести к перегрузке железом, отложению железа в гипофизе и обострению гипогонадотропизма. Интересно, что гетерозиготность по мутациям в генах, связанных с ГГ, повышает предрасположенность к развитию гипоталамической аменореи [573].

Интенсивные физические упражнения и другие спортивные тренировки, а также ограничение калорийности рациона для поддержания определенной весовой категории могут задерживать или прерывать пубертатное развитие из-за снижения секреции ГнРГ. Бегуны на длинные дистанции, гимнастки, балерины и борцы относятся к числу спортсменов, у которых данное состояние развивается наиболее часто. Во время соревновательного сезона мужчины-борцы теряют массу тела, жировую массу и безжировую массу тела, что может привести к нарушению нейроэндокринных связей, управляющих функцией и ростом яичек. Однако эти изменения имеют тенденцию к обратному развитию в течение нескольких месяцев после завершения сезона соревнований [574]. Введение метрелептина интенсивно тренирующимся женщинам с гипоталамической аменореей и гиполептинемией было связано с повышением минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника и улучшением минерального состава костной ткани [575]. Однако такое лечение связано с уменьшением аппетита и снижением массы тела. Специфические молекулярные механизмы, ответственные за ассоциированный с голоданием ГГ, остаются неизвестными. На модели мышей чувствительные к голоданию пептидные нейроны, связанные с агути, ослабляют фертильность, непосредственно ингибируя нейроны Kiss1 [576].

Лептинзависимое ожирение

Замедление пубертатного развития было связано с ранним началом морбидного ожирения вследствие аутосомных гомозиготных мутаций генов LEP или LEPR [577]. Большинство пациентов рождаются с нормальным весом, но масса тела быстро увеличивается, начиная с младенчества, с повышением среднего содержания жира в организме [578]. Для пациентов характерны гиперфагия и отсутствие специфических пищевых предпочтений. У пациентов с дефицитом лептина из-за мутаций LEP наблюдается значительное улучшение при ежедневном подкожном введении лептина [579].

Гипоталамический и гипофиззависимый гипогонадизм

В этом разделе рассматриваются расстройства, которые затрагивают как гипоталамус, так и гипофиз. Некоторые расстройства, такие как врожденная гипоплазия надпочечников, также влияют на развитие коры надпочечников. При некоторых патологиях данные исследований не согласуются и точно определить анатомическую локализацию невозможно.

Аномалии развития гипофиза

Гипофиз состоит из передней и задней долей. Передняя доля образуется в результате инвагинации оральной эктодермы. Задняя доля гипофиза берет свое начало из нервной эктодермы. Активаторы и ингибиторы транскрипции и другие сигнальные молекулы регулируют развитие гипофиза. Генетические вариации этих факторов привели к идентификации генов, ассоциированных с заболеваниями у человека. Аномалии развития ЦНС, такие как дефекты средней линии или септооптическая дисплазия, могут быть связаны с дефицитом гонадотропина и других гормонов гипофиза и, следовательно, с задержкой пубертатного развития. Септооптическая дисплазия, также известная как синдром де Морсье, характеризуется аномалиями прозрачной перегородки, истончением мозолистого тела и гипоплазией зрительного нерва. При гипоплазии зрительного нерва при физикальном обследовании выявляются маятникообразный нистагм и бледность дисков зрительных нервов с их гипоплазией. Действительно, расстройства, связанные с врожденным дефицитом гормонов гипофиза, могут представлять собой целый спектр от голопрозенцефалии до септооптической дисплазии и специфических нарушений выработки гормонов гипофиза. Это ожидаемо, поскольку глаз, ухо, нос и гипофиз происходят из плакод в головной части развивающегося плода с участием общих генетических путей развития [581]. Неполная пенетрантность, фенотипическая гетерогенность и факторы окружающей среды влияют на особенности клинических проявлений.

Ген гомеобокса, экспрессируемый в клетках ES (HESX1), является гомеобоксом, который служит ранним маркером дифференцировки гипофиза с ограниченной пространственно-временной экспрессией. Белок функционирует как ингибитор транскрипции и имеет существенное значение для развития средней линии. Мутации в HESX1 были зарегистрированы в случаях семейной септооптической дисплазии. Скрининг 217 пациентов с синдромом Каллмана выявил гетерозиготные миссенс-мутации Hesx1 у 3 мужчин (1,4%). Функциональные последствия этих мутаций не определены [582]. Мутации в определяющей пол области гена Y (SRY) бокса 2 (SOX2) связаны с гипопитуитаризмом, аномалиями развития органа зрения, гениталий и ГГ [583]. Экстрагенитальные признаки включают гипоплазию мозолистого тела, нейросенсорную тугоухость и атрезию пищевода. SOX2 играет важную роль в регуляции клеточной пролиферации в переднем отделе гипофиза на ранних этапах развития [584].

SOX3 — это еще один транскрипционный фактор, участвующий в развитии гипофиза. У людей мутации SOX3 ассоциированы с Х-сцепленным гипопитуитаризмом; фенотип варьируется от изолированного дефицита ГР до пангипопитуитаризма. Другие особенности могут включать умственную отсталость и эктопию задней доли гипофиза на МРТ [585].

У пациентов с множественным дефицитом гормонов передней доли гипофиза были выявлены мутации в других генах, участвующих в дифференцировке гипофиза. Синдром Ригера — это аутосомно-доминантное расстройство, характеризующееся аномалиями зрения,

World peace!

гипоплазией зубов и дефицитом гормонов передней доли гипофиза, связанным с мутациями в гене парного гомеодоменного транскрипционного фактора 2 (PITX2), который кодирует транскрипционный фактор, участвующий в дифференцировке и поддержании функции клеток гипофиза. Список дополнительных генов, связанных с нарушением секреции гонадотропинов, включает GLI2, GLI3, ARNT2, LHX3, LHX4, OTX2, PAX6 и PROP1 [586–588].

Отклонения со стороны ножки гипофиза могут приводить к множественным комбинированным нарушениям выработки гормонов гипофиза. Визуализация выявляет уменьшение передней доли гипофиза, эктопию задней доли гипофиза и наличие тонкой ножки с участками прерывания сигнала. В качестве дополнительных находок могут обнаруживаться пороки развития в виде аномалии Киари I, септооптической дисплазии, стеноза водопровода мозга и расщелины губы и твердого неба [589]. Дефицит гонадотропинов — это частое явление [590]. С помощью полногеномного секвенирования у младенцев с гипопитуитаризмом, гипоплазией передней доли гипофиза, наличием тонкой ножки гипофиза с участками прерывания сигнала, эктопией задней доли гипофиза и микрофаллосом были выявлены гетерозиготные миссенс-мутации в двух генах, необходимых для развития гипофиза. Эти две мутации оказались мутацией PROKR2 на его материнской аллели и мутацией WDR11 на отцовской аллели; родители были здоровы. Исследования *in vitro* показали, что этот вариант WDR11, I436V был неспособен связываться с EMX1 [591].

Негенетические факторы также могут приводить к нарушениям развития ЦНС со снижением выработки гонадотропинов и поэтому должны рассматриваться в этиологии гипофизарно-зависимого замедления полового созревания. В качестве возможных этиологий септооптической дисплазии были названы злоупотребление кокаином у матери, прием токсичных вальпроатов и нарушения внутриматочного кровотока [592–594].

Врожденная гипоплазия надпочечников

Врожденная гипоплазия надпочечников, характеризующаяся первичной недостаточностью надпочечников и ГГ, представляет собой Х-сцепленное рецессивное расстройство, обусловленное мутациями в гене DAX-1 (дозозависимое изменение пола, АНС-критическая область Х-хромосомы, ген 1, который также известен как NROB1), расположенном на Xp21.1. При ВГН развитие фетальной зоны коры надпочечников во время внутриутробного развития плода и ее обратное развитие в течение первого года постнатальной жизни протекают нормально. Однако взрослая зона коры надпочечников не развивается. Таким образом, симптомы недостаточности надпочечников при ВГН обычно не проявляются до 6–8-недельного возраста, в младенчестве или детстве у мальчиков встречаются первичная недостаточность надпочечников и задержка адренархе.

Кроме того, может развиться полный или частичный ГГ, отражающий комбинацию непоследовательной гипоталамической секреции ГнРГ и/или аномальной реакции гипофиза на ГнРГ [595]. Изолированный ГГ вследствие мутаций NROB1 редко возникает при отсутствии недостаточности надпочечников или гипогонадизма в семейном анамнезе. У гетерозиготных девочек отмечается задержка полового созревания, но фертильность сохраняется [595].

Ген NROB1 кодирует рецепторный белок, экспрессируемый в гипоталамусе, гипофизе, надпочечниках и гонадах. Поскольку до сих пор ни один лиганд для рецептора не был идентифицирован, он классифицируется как орфанный ядерный рецептор. Через свой домен репрессии транскрипции на С-терминали белок подавляет транскрипцию многих генов, участвующих в метаболизме стероидных гормонов. Большинство мутаций выявляется у пациентов с ВГН в кластере области, кодирующей С-терминальный белок [596]. Мутации в этой области Х-хромосомы могут быть частью синдрома непрерывной делеции генов, который включает дефицит глицеролкиназы и мышечную дистрофию Дюшенна.

Внутричерепные новообразования

В зависимости от их точного расположения и размера внутричерепные опухоли могут прямо или косвенно подавлять секрецию гонадотропина, прерывая высвобождение ГнРГ. Таким образом, опухоли, возникающие до или во время полового созревания, приводят к задержке или задержке гонадархе. Дефицит других гормонов гипофиза может определяться при постановке диагноза или развиваться впоследствии. Таким образом, могут присутствовать одновременно дефицит гормона роста, ТТГ, АКТГ и АДГ. Приобретенный дефицит гормонов гипофиза, особенно если он сопровождается несахарным диабетом, свидетельствует о наличии опухоли ЦНС.

Наиболее распространенным новообразованием является краниофарингиома — неглиальная внутричерепная опухоль, предположительно возникающая из остатков мешка Ратке, эмбрионального предшественника передней доли гипофиза [597]. Эти опухоли составляют приблизительно 10% опухолей ЦНС у детех, причем пик хронологического возраста их появления приходится на период от 5 до 20 лет [598]. Заболеваемость составляет от 0,5 до 2 случаев на миллион человек в год; манифестация происходит в детском и подростковом возрасте в 30–50% всех случаев [599]. Помимо задержки пубертатного развития, признаки и симптомы, указывающие на краниофарингиому, включают снижение скорости роста, головную боль, полиурию, нарушение зрения (двусторонняя битемпоральная гемианопсия, атрофия зрительного нерва или отек диска зрительного нерва) и дисфункцию гипоталамуса. На рентгенограммах черепа можно увидеть супраселлярные или внутриклеточные кальцификаты. МРТ и компьютерная томография подтверждают наличие опухоли и показывают, является ли она кистозной или солидной. Лечение обычно подразумевает хирургическую резекцию, причем исход зависит от размера и точного расположения опухоли. Лучевая терапия может быть использована

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

в качестве дополнительного метода. Частота рецидивов высокая [600].

К прочим разновидностям опухолей относятся новообразования из половых клеток, эпидермоидные и дермоидные кисты, хромофобные аденомы, пролактиномы и глиомы зрительного нерва. Опухоли из половых клеток включают герминомы, дисгерминомы, эмбрионально-клеточные карциномы и тератомы. Такие опухоли составляют примерно 6,5% внутричерепных новообразований у детей. Распространенным симптомом является несахарный диабет, однако могут возникать и другие нарушения гормонального фона со стороны передней доли гипофиза. Опухоли из зародышевых клеток часто возникают в супраселлярной области, в гипоталамусе или шишковидной железе, и могут распространяться субэпендимально вдоль выстилки третьего желудочка таким образом, что попадают в спинномозговую жидкость, что приводит к вовлечению нижних отделов спинного мозга и конского хвоста. В результате секреции опухолевыми клетками обнаруживается повышенная концентрация β-ХГЧ или α-фетопротеина. Обычно ответ на лучевую терапию хороший, что позволяет избежать необходимости хирургического вмешательства, если только не требуется гистологическая диагностика.

Эпидермоидные и дермоидные кисты — это выстланные эпителием внутричерепные кисты, которые часто располагаются в супраселлярной области или под мостомозжечковым углом. Хромофобные аденомы редко встречаются у детей, но могут быть у более старших подростков, что приводит к задержке полового созревания, вторичной аменорее или приобретенному дефициту тестостерона. Глиомы (астроцитомы) зрительного нерва и хиазмы составляют приблизительно 5% опухолей головного мозга у детей и имеют тенденцию к развитию в течение первых двух десятилетий жизни. Хотя глиомы зрительного нерва часто ассоциируются с NF1 и преждевременным половым созреванием, задержка полового созревания из-за снижения выработки гонадотропинов (с дефицитом других гормонов передней доли гипофиза) также может иметь место. Раннему выявлению глиом зрительного нерва способствует регулярное обследование у офтальмолога [601].

Гистиоцитоз X

Гистиоцитоз X, также известный как гистиоцитоз из клеток Лангерганса или болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена, характеризуется инфильтрацией, накоплением и клональной пролиферацией незрелых дендритных клеток в коже, костях или висцеральных органах. Эти специфические дендритные клетки могут проникать практически в любой орган. Примерно в 50% случаев обнаруживаются геномные перестройки, затрагивающие сигнальные пути ERK с активирующими мутациями BRAF [602]. Клиническое течение непредсказуемо: может произойти спонтанный регресс или прогрессирование до диссеминированной формы. Инфильтрация орбиты часто вызывает экзофтальм. Типичные рентгенологические находки включают кистоподобные области в плоских костях черепа, ребер, таза, лопатки, нижней части позвоночника и трубчатых костях конечностей. МРТ гипофиза выявляет утрату заднего светлого пятна гипофиза и утолщение воронки. Хотя гистиоциты не являются злокачественными клетками, они могут проникать в соседние ткани.

Это заболевание ежегодно поражает примерно 4,1–5 млн детей, причем пик заболеваемости приходится на детский возраст от 0 до 4 лет [603]. Несахарный диабет является наиболее распространенным эндокринным проявлением, встречающимся примерно у 25% заболевших детей, но могут возникать и другие нарушения профиля гормонов гипофиза [604]. В ретроспективном исследовании более ранний хронологический возраст на момент постановки диагноза был связан с более высоким риском развития дефицита гормонов передней доли гипофиза [605]. После обнаружения дефицит гормонов переднего гипофиза обычно остается постоянным. Дефицит гонадотропина может развиться через несколько лет после первоначального диагноза. Таким образом, может наблюдаться задержка полового созревания. Инфильтрация гипоталамуса проявляется в виде нервно-психических и поведенческих расстройств, а также вегетативной дисрегуляции. Из-за риска развития осложнений показано длительное динамическое наблюдение [606].

Мутации стероидогенного фактора-1/Nr5a1

Этот ген кодирует стероидогенный фактор-1 (NR5A1/SF-1), который играет важную роль в половой дифференцировке по мужскому типу, стероидогенезе и развитии гипоталамуса, гипофиза, надпочечников и яичек. Поскольку инактивирующие мутации ухудшают дифференцировку яичек и секрецию тестостерона, обладатели генотипа 46,XY с такими нарушениями, вероятно, будут иметь недостаточную вирилизацию наружных половых органов. Однако сообщалось о значительной фенотипической неоднородности [607]. Описаны фенотипы у лиц XY, варьирующие от недостаточной вирилизации у мужчин до формирования интерсексуальных гениталий, гипоспадии, крипторхизма, бесплодия или анорхии [608]. Описаны гипоспадия полового члена и мошонки, двусторонняя анорхия и синдром регрессии яичек. Характерный вид наружных половых органов может привести к воспитанию по женскому типу и манифестации в виде задержки полового созревания и первичной аменореи. Описаны дисгенезия гонад и овотестикулярное расстройство. Среди фенотипического спектра выявляются девочки с кариотипом 46,XY, у которых наблюдается задержка полового созревания и первичная аменорея; мюллеровы структуры, как правило, отсутствуют. Недостаточность надпочечников может присутствовать или отсутствовать. Иногда недостаточность надпочечников бывает главным клиническим признаком [609]. Гаплонедостаточность NR5A1 также проявляется как преимущественно гонадный фенотип, характеризующийся гипергонадотропным гипогонадизмом, или ассоциируется задержкой полового созревания или преждевременным истощением яичников у лиц с генотипом 46,XX.

WorldBoard!

Другие синдромы, связанные с задержкой полового созревания

Синдром Прадера–Вилли

Синдром Прадера–Вилли — полисистемное генетическое заболевание, характеризующееся низкорослостью, гипотонией, гиперфагией, ожирением, умственной отсталостью и снижением двигательной активности плода. Это связано со снижением экспрессии генов на унаследованной от отца хромосоме в области 15q11.2–q13. Тремя основными генетическими подтипами являются: 1) отцовская делеция 15q11–q13 (от 65 до 75% случаев); 2) материнская унипарентальная дисомия 15 (от 20 до 30% случаев); 3) нарушение импринтинга (от 1 до 3%) [610].

Репродуктивные проявления у новорожденных включают гипоплазию гениталий у девочек и крипторхизм/гипоспадию у мальчиков. У большинства пациентов наблюдаются отсутствие, задержка или неполное половое созревание. В данном случае присутствуют как гипоталамическая, так и первичная гонадная дисфункции [611]. У мужчин, за исключением концентрации ИПФ3, обнаруживаются низкие концентрации тестостерона, ингибина В и АМГ. Степень развития в пубертате в большей степени варьирует у пациенток женского пола. Женщины с нормальной концентрацией ингибина В могут обладать потенциалом фертильности [612]. Заместительная гормональная терапия необходима не всем пациентам с синдромом Прадера–Вилли. Редко сообщалось о преждевременном пубархе и преждевременном половом созревании, зависящем от ГнРГ [613]. Преждевременное половое созревание встречается неожиданно редко, поскольку MKRN3 находится в критической области хромосомы 15.

Синдром Барде–Бидля

Синдром Барде–Бидля — редкая аутосомно-рецессивная цилиопатия. К ее основным клиническим признакам относятся палочково-колбочковая дистрофия, аномалии развития конечностей (полидактилия, синдактилия, брахдактилия), умственная отсталость, трудности при обучении, гипогонадизм, ожирение и дефекты почек. Дополнительные симптомы могут включать атаксию или нарушение координации движений, нарушения обоняния, сахарный диабет и врожденные пороки сердца [614]. У пациенток женского пола могут иметься структурные аномалии внутренних половых органов и гидрометрокольпос. На сегодняшний день идентифицирован 21 ген, ассоциированный с синдромом Барде–Бидля. Все гены кодируют белки, влияющие на цилиарную функцию [616]. Наследование обычно описывается как аутосомно-рецессивное [617].

Синдром Альстрема

Синдром Альстрема — редкое прогрессирующее аутосомно-рецессивное расстройство, характеризующееся палочково-колбочковой дистрофией сетчатки, прогрессирующей нейросенсорной тугоухостью, кардиомиопатией, гипертриглицеридемией и сахарным диабетом 2-го типа. Гипогонадизм — это непостоянный симптом. Увеличение веса, приводящее к ожирению, начинается в раннем детстве [618]. У пациентов мужского пола часто отмечаются гипоплазия наружных половых органов и атрофия яичек с облитерирующим фиброзом семенных канальцев. Репродуктивный фенотип у женщин колеблется от наличия поликистозных яичников (предположительно связанных с инсулинорезистентностью) до аномального развития молочных желез, преждевременного полового созревания, эндометриоза, нерегулярных менструаций или аменореи. Может развиться полный или частичный синдром пустого турецкого седла [619]. Синдром обусловлен мутациями в гене ALMS1, расположенном на хромосоме 2p13. Этот ген активно экспрессируется; белок, по-видимому, участвует в цилиарной функции, контроле клеточного цикла и внутриклеточном транспорте.

Синдром Блума

Синдром Блума — аутосомно-рецессивное расстройство, характеризующееся нарушением пренатального и постнатального роста, предрасположенностью к неоплазиям, хромосомной нестабильностью, фоточувствительностью кожи, иммунной недостаточностью, инсулинорезистентностью, повышенным риском развития рака и гипогонадизма. С этим расстройством связаны мутации утраты функции гена BLM, расположенного на хромосоме 15q26.1. Ген кодирует геликазу RecQ. Обнаружение значительно увеличенного числа сестринских хроматидных обменов является патогномоничным признаком этого синдрома, поскольку инактивирующие мутации приводят к нестабильности хромосом и чрезмерной гомологичной рекомбинации [620]. У мужчин наблюдаются азооспермия и бесплодие, а у женщин снижена фертильность из-за преждевременного истощения яичников [621, 622].

Наследственный гемохроматоз

Наследственный гемохроматоз связан с эндокринными проявлениями вследствие перегрузки железом и отложения железа в эндокринных органах. К типичным эндокринным проявлениям относятся ГГ, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, гипотиреоз, гипопаратиреоз и первичный гипогонадизм. В большинстве случаев гипогонадизм можно объяснить отложением железа в клетках гипофиза, препятствующим секреции гонадотропинов [623]. Это расстройство вызвано генетической потерей гепсидина, гормона, вырабатываемого печенью, или любого другого белка, контролирующего обмен железа. Одним из основных лабораторных показателей является аномальное и раннее повышение уровня сывороточного железа при отсутствии повышенного эритропоэтического потребления. Самая распространенная генетическая мутация связана с геном HFE. Мутации в нескольких различных генах, таких как HAMP, рецептор трансферрина 2 (TFR2) и гемоювелина (HJV), связаны с фенотипом перегрузки железом [624].

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Гипофизарно-зависимый (гипофизарный) гипогонадизм

С гипогонадизмом могут быть связаны врожденные или приобретенные аномалии развития гипофиза, а также мутации в определенных генах (см. рис. 17.5).

Мутации гена рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона

Характер наследования ГГ, вторичного по отношению к мутациям в гене рецептора гормона гонадотропина (РГнРГ), является аутосомно-рецессивным [625]. Рецептор ГнРГ кодируется геном GNRHR, расположенным в хромосоме 4q13.2–3. Фенотипические проявления включают симптомы от микрофаллоса и неопущения яичек при рождении до манифестации в виде задержки полового созревания в подростковом возрасте. В целом клинический фенотип коррелирует с биохимическими показателями пульсовой выработки ЛГ и реакциями на экзогенный ГнРГ. Полный ГГ обычно связан с низким уровнем ЛГ и отсутствием пульсовой выработки ЛГ. Некоторые спонтанные импульсы ЛГ, хотя и уменьшенные по амплитуде, могут наблюдаться у пациентов с мозаичными формами заболевания. В целом клинический фенотип коррелирует с выраженностью функционального влияния мутации на работу рецептора [626]. Тем не менее наблюдалась фенотипическая гетерогенность при одной и той же мутации [627]. Таким образом, фенотипы лиц с мутациями GNRHR варьируют от частичного до полного гипогонадизма. Мутации GNRHR, о которых сообщалось до настоящего времени, по-видимому, ухудшают связывание рецепторов, уменьшают связывание лигандов и активацию сигнальных путей инозитфосфата или фосфолипазы С [628, 629].

Мутации гена фолликулостимулирующего гормона-β

Инактивирующие мутации в гене FSH-β (FSHB) встречаются крайне редко. У женщин с мутациями FSHB наблюдались отсутствие развития молочных желез и первичная аменорея. Концентрация эстрадиола и ФСГ была низкой, а секреция ЛГ — повышенной. В литературе есть сообщения о пациентах мужского пола с фенотипами, варьирующими от отсутствия вторичных половых признаков до их нормального развития; у всех наблюдалась азооспермия. Как и следовало ожидать, у мужчин с мутациями FSHB наблюдались низкие концентрации ФСГ при повышенных концентрациях ЛГ [630].

Мутации гена лютеинизирующего гормона-β

Инактивирующие мутации гена β-субъединицы LH (*LHB*) встречаются редко. Паттерн наследования аутосомно-рецессивный. Большинство зарегистрированных мутаций были гомозиготными мутациями в родственных браках; сообщалось о сложных гетерозиготах. Как правило, у мужчин наблюдается задержка полового созревания, часто связанная с задержкой сперматогенеза и бесплодием. Фенотипические проявления у женщин могут быть более легкими, наблюдаются пубертатное развитие и спонтанное наступление менархе с последующей ановуляторной олигоменореей/вторичной аменореей [631]. Как и следовало ожидать при интактном рецепторе ЛГ, мужчины реагируют на лечение ХГЧ повышением выработки тестостерона и улучшением сперматогенеза [632]. Исследование специфических мутаций позволило выяснить белковые взаимодействия и внутриклеточный транспорт [633].

Один вариант *LHB*, по-видимому, является относительно распространенным; частота его широко варьируется в этнических группах в диапазоне от почти 0% в провинции Кота в Южной Индии до 50% у австралийских аборигенов [634]. Этот вариант определяется двумя SNP в кодирующей области, которые, как предполагается, генерируют миссенс-мутации Tyr8Arg и Ile15Thr. Кроме того, этот гаплотип несет восемь SNPs в промоторной области. Различия в транскрипционной активности между этим вариантом и диким типом были приписаны SNPs в промоторе варианта [634]. Вариант Arg8/Thr15 содержит дополнительные остатки сиаловой кислоты, имеет более длительный период полураспада и связан с более высокой концентрацией ЛГ у молодых взрослых мужчин [635]. Было высказано предположение, что этот вариант имеет несколько сниженную активность [636].

Член 1 суперсемейства иммуноглобулинов

Дефицит члена 1 суперсемейства ИГ (IGSF1) — это X-сцепленное расстройство, связанное с гипотиреозом центрального генеза, макроорхизмом и задержкой полового созревания. Ген IGSF1 расположен на хромосоме Xq26.2. IGSF1, гликопротеин цитоплазматической мембраны, активно экспрессируется в мешке Ратке и передней доле гипофиза у взрослых. Были описаны замедление адренархе, макроорхизм и гипопролактинемия [637]. У новорожденных и младенцев может возникать преходящая гипокортизолемия. Определение гормонов обычно выявляет повышение соотношений ФСГ:ЛГ и ФСГ:ингибин В. Генетическое тестирование на мутации IGSF1 следует рассматривать только у пациентов с центральным гипотиреозом неизвестной этиологии, сопровождающимся X-сцепленным наследованием, гипопролактинемией, макроорхизмом и задержкой полового созревания [638]. У гетерозиготных пациенток женского пола наблюдаются более мягкие фенотипические проявления, причем у большинства из них сохраняются нормальная функция щитовидной железы и пубертатное развитие [639].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что IGSF1 модулирует различные пути ТФР-β в тиреотропных и гонадотропных клетках, что приводит к центральному гипотиреозу из-за снижения экспрессии рецепторов ТТГ и нарушению реакции гонадотропов на ингибин В — это в свою очередь способствует увеличению секреции ФСГ [640].

Активатор РНК стероидного рецептора

Рецепторы стероидных ядерных гормонов являются лигандзависимыми факторами транскрипции, которые образуют комплексы с коактиваторами и косупрессорами. Активатор РНК стероидного рецептора 1

World peace!

(SRA1) коактивирует ядерные гормональные рецепторы. Однако SRA1 не транслируется в белок. Скорее, он существует как транскрипт РНК, который функционирует как компонент большого полипротеинового комплекса и избирательно усиливает транскрипционную активацию стероидных рецепторов [641]. И Sf-1, и Dax1 связываются с SRA *in vitro* [642]. Исследования секвенирования целых экзомов и картирования аутозиготности идентифицировали инактивирующие варианты SRA1 в трех независимых семействах с ГГ. В одной семье гетерозиготный вариант гена PNPLA6 ассоциировался с фенотипическим проявлением в виде ГГ [643].

Гиперпролактинемия

Гиперпролактинемия может привести к гипогонадотропизму, поскольку пролактин непосредственно подавляет пульсирующую секрецию ГнРГ (см. также главу 3). Таким образом, если гиперпролактинемия возникает до наступления полового созревания, то может наблюдаться задержка или прерывание гонадархе с галактореей. Даже если галакторея не проявляется, при надавливании на соски появляется жидкое содержимое. Поскольку высвобождение пролактина может быть вызвано стимуляцией сосков, оценку уровня пролактина в сыворотке крови следует проводить в образцах крови, взятых утром у испытуемых натощак перед исследованием молочной железы. Гиперпролактинемия может быть обусловлена микроаденомами (аденомы размером менее 10 мм) и макроаденомами (размером более 10 мм). Хотя для выявления аденом гипофиза может быть использована компьютерная томография, МРТ обеспечивает большую анатомическую детализацию. Лица, принимающие антипсихотические препараты, и пациенты с первичным гипотиреозом также могут страдать гиперпролактинемией. Секрецию пролактина ингибирует высвобождение дофамина гипоталамусом, а агонисты дофаминовых рецепторов (бромокриптин или каберголин) эффективны для уменьшения размера опухоли и концентрации пролактина [644, 645].

Гонадные причины задержки полового созревания (первичная недостаточность гонад)

Первичная недостаточность гонад связана с гипергонадотропным гипогонадизмом (см. главу 16). Этиология включает аномалии половых хромосом, приводящие к аберрантной дифференцировке гонад (дисгенезии гонад), отсутствию гонад и повреждению гонад (*табл. 17.4*). Избыток гонадотропина, связанный с первичной гонадной недостаточностью и нарушениями стероидогенеза или действия стероидных гормонов, является результатом потери ингибирования отрицательной обратной связи гонадными стероидами как на гипоталамическом, так и на гипофизарном уровнях.

Дисгенезия гонад

Термин «дисгенезия гонад» используется для описания расстройств, при которых дифференцировка гонад является аберрантной. Дисгенезия гонад может быть обусловлена гаплонедостаточностью Х-хромосомы (например, синдром Шерешевского–Тёрнера). Другие формы могут быть результатом мутаций в генах, участвующих в процессе половой дифференцировки.

Синдром Шерешевского–Тёрнера

Синдром Шерешевского–Тёрнера (СТ) обусловлен делециями или структурными перестройками в Х-хромосоме [646]. Сообщается о частоте живорождений девочек с этой формой дисгенезии гонад, которая составляет 1:2500 [647]. Первоначально у плодов с СТ процесс дифференцировки яичников протекает нормально. На 4-й неделе беременности примитивные зародышевые клетки начинают мигрировать из своей экстрагенитальной локации происхождения в генитальный гребень. Преждевременная дегенерация фолликулов яичников начинается к 18 неделям беременности. Фолликулы яичников замещаются обильной соединительной тканью (гонадный тяж). Эта ускоренная пренатальная и постнатальная атрезия фолликулов обычно ассоциируется с недостаточностью яичников; большинство девочек с СТ не могут самостоятельно вступить в половое созревание. Тем не менее от 25

Табл. 17.4. Моногенные расстройства, связанные с гипергонадотропным гипогонадизмом

Ген	Локус	Фенотип
AIRE	21p22.3	Аутоиммунная полиэндокринопатия с кандидозной эктодермальной дистрофией
AKR1C2/AKR1C4	10p15.1	Неполная вирилизация у мужчин
AR/NR3C4	Xq11–12	Нечувствительность к андрогенам
BMP15	Xp11.22	Преждевременная недостаточность яичников
CYP17A1	10q24-q25	Гипертония, нехватка глюкокортикоидов, задержка полового созревания
CYP19A1	15q21.2	Дефицит эстрогенов
FIGLA	2p13.3	Преждевременная недостаточность яичников
FMR1	Xq27.3	Преждевременная недостаточность яичников
FOXL2	3q23	Блефарофимоз-птоз-эпикантус-синдром
FSHR	2p16.3	Преждевременная недостаточность яичников, олигоспермия
HSD17B3	9q22.32	Реверсия пола у лиц с кариотипом 46,XY с вирилизацией в период полового созревания
LHCGR	2p16.3	Гипоплазия клеток Лейдига
NOBOX	7q35	Преждевременная недостаточность яичников
RSPO1	1p34	Реверсия пола
SOX9	17q24.3	Кампомелическая дисплазия (выпадение функции)
SOX9	17q24.3	Реверсия пола (дупликация)
SOX10	22q13	Реверсия пола
SOX3	Xq27.1	Реверсия пола (суперэкспрессия)
SRD5A2	2p23.1	Реверсия пола у лиц с кариотипом 46,XY с вирилизацией в период полового созревания
SRY	Yp11.3	Дисгенезия гонад
StAR	8p11.23	Врожденная липоидная гиперплазия надпочечников

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

до 30% девочек с СТ показывают частичное пубертатное развитие в соответствующее время, а от 2 до 5% могут иметь спонтанные менструации. Как и ожидалось при первичной недостаточности яичников, концентрация ЛГ и ФСГ имеет двухфазный характер (*рис. 17.14*) с повышенными концентрациями в течение первого года жизни и снова в ожидаемом возрасте полового созревания. По этой причине концентрации гонадотропинов, полученные в возрасте от 5 до 9 лет, не могут быть надежными источниками информации для оценки функции яичников.

Спонтанное пубертатное развитие чаще встречается у девочек с мозаичными кариотипами. Концентрация АМГ коррелировала с функцией яичников. Концентрация АМГ, по-видимому, является маркером функции яичников у девочек, подростков и взрослых женщин с СТ [648]. В целом значения АМГ менее 8 пмоль/л обладают высокой чувствительностью для прогнозирования недостаточности яичников. В серии исследований, включавшей 270 девочек с СТ, у 77% девочек с СТ и кариотипом 45,X/46,XX определялась измеряемая концентрация АМГ, что было связано с большей вероятностью спонтанного наступления пубертата [649]. Низкие концентрации ингибина В могут быть еще одним признаком недостаточности яичников [650].

Низкорослость — это характерная черта СТ. Примерно 95% людей с СТ невысокого роста. Общие признаки со стороны скелета включают вальгусную установку локтевого сустава, укорочение четвертых пястных костей, короткую шею, высокое дугообразное небо и деформацию Маделунга. В подростковом возрасте может развиваться сколиоз. Гаплонедостаточность для определяющего рост гомеобокс-содержащего гена (SHOX), расположенного в псевдоаутосомной области X-хромосомы, способствует низкорослости и скелетным аномалиям при СТ [651]. Поскольку большинство пациентов с СТ страдают низкорослостью, необходимо исключать этот диагноз у всех девочек с низким ростом.

Нарушение развития лимфатической системы, особенно в затылочной области, проявляется короткой крыловидной шеей, периферической лимфедемой и низкой границей роста волос в затылочной области. Дополнительные признаки включают двусторонний средний отит, нейросенсорную тугоухость, пороки развития сердца (особенно левых отделов сердца), аномалии развития почек, гипоплазию ногтевых пластин и формирование ногтей в форме часовых стекол,

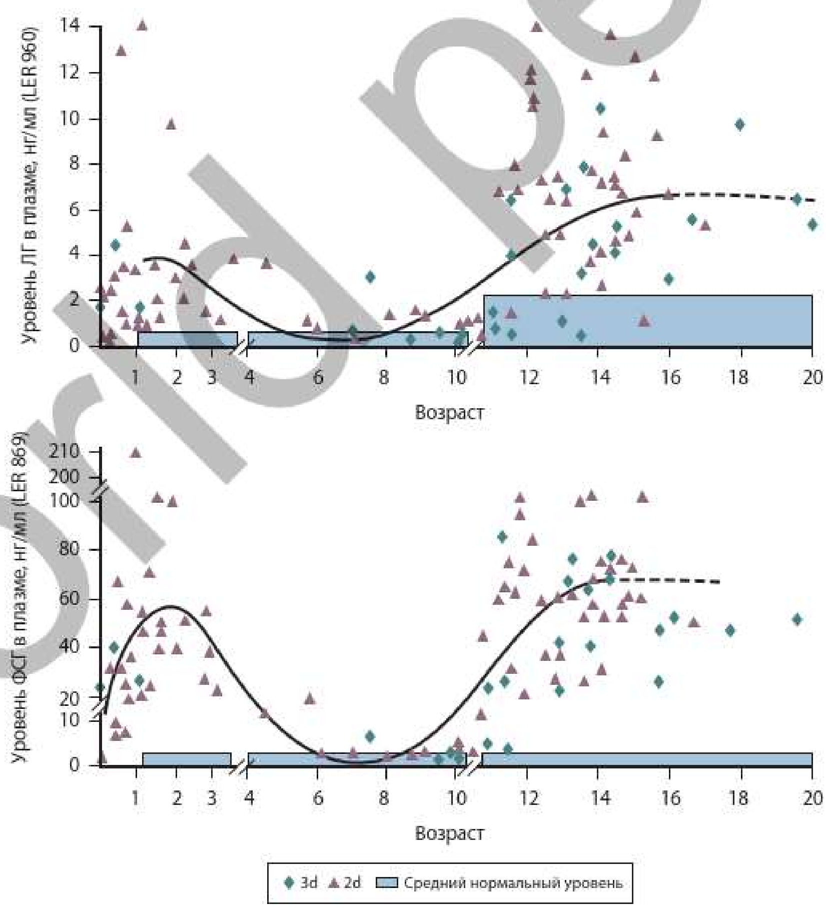


РИС. 17.14. Нейробиологический блок, удерживающий генератор импульсов ГнРГ под контролем в детском возрасте, накладывается в отсутствие гонад, что отражается временными паттернами концентраций циркулирующих гонадотропинов — ЛГ (*вверху*) и ФСГ (*внизу*) у 58 пациентов с дисгенезией гонад. *Замкнутые треугольники* — 45,X-кариотип; *ромбы* — X-хромосомный мозаицизм или структурные аномалии; *перекрестная штриховка* — средняя концентрация гонадотропина в плазме у здоровых девочек. *Жирные кривые* представляют собой полиномиальные регрессии концентрации гонадотропина в зависимости от возраста (Из: Conte FA, Crumbach MM, Kaplan SL: A diphasic pattern of gonadotropin secretion in patients with the syndrome of gonadal dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 40:670, 1975)

World peace!

а также множественные пигментные невусы. Среди девочек с СТ часто наблюдается фенотипическая гетерогенность. Только около 25% пациенток-девочек диагноз СТ выставляется в младенчестве или раннем возрасте.

Мозаицизм с сосуществованием нескольких клеточных линий не является редкостью, хотя его обнаружение может потребовать оценки нескольких типов тканей. Было высказано предположение, что мозаичность ключевых клеточных линий имеет большое значение для жизнеспособности плода [652, 653]. При серьезном клиническом подозрении на СТ даже при нормальном результате кариотипирования клеток периферической крови, возможно, стоит исследовать вторую ткань, например кожу. В последнее время для диагностики СТ используется полногеномное секвенирование [654]. Когда присутствует клеточная линия, содержащая Y-хромосому, внешний генитальный фенотип может варьировать от женского и интерсексуального до мужского, а структура гонад — от гонадных тяжей до функционирующего яичка. В некоторых случаях последовательности Y-хромосомы обнаруживаются с помощью чувствительных молекулярных методов [655]. Обязательность оценки наличия гена SRY или другого материала Y-хромосомы остается спорным для девочек с СТ без каких-либо признаков вирилизации. Девочкам с СТ и признаками вирилизации или наличием маркерной хромосомы необходимо проводить тщательную диагностику на наличие материала Y-хромосомы. При наличии последовательностей Y-хромосомы повышается риск развития гонадобластомы [656]. Такие гонадобластомы могут выделять тестостерон или эстрогены и кальцинироваться, но редко озлокачествляются. У пациентов с кариотипами 45,X/46,XY необходимо рассмотреть вопрос о профилактической гонадэктомии [657, 658].

Девочки с СТ, как правило, обладают нормальными вербальными способностями. Однако у них проявляются группоспецифические нарушения обработки зрительно-пространственной информации, зрительно-перцептивных навыков, двигательных функций и невербальной памяти по сравнению со здоровыми девочками. Для развития нейрокогнитивного фенотипа СТ достаточно делеции области, содержащей 31 аннотированный ген, расположенный на Xp22.3.Например, некоторые девочки с СТ могут испытывать трудности с интерпретацией языка тела и мимики, трудности в поддержании отношений со сверстниками, чтении карт и геометрии. Хотя большинство нарушений сохраняется и в зрелом возрасте, некоторые когнитивные функции улучшаются либо из-за задержки созревания или развития, либо из-за эффектов терапии эстрогенами. Тем не менее нейрокогнитивные дефекты, психосоциальные проблемы и школьные трудности могут приводить к разочарованию и низкой самооценке [660]. Умственная отсталость типична для девочек с кольцевыми X-хромосомами, в которых отсутствует ген XIST (ген, ответственный за инактивацию X), поскольку одна копия определенных генов не активируется [661].

До начала применения терапии с помощью гормона роста девочки с СТ, не получавшие его, достигали среднего роста взрослого человека примерно на 20 см ниже нормы. Дефицит роста у девочек с СТ может быть частично компенсирован с помощью лечения гормона роста. Более раннее лечение и использование доз гормона роста до 0,36 мг/кг в неделю связаны с улучшением конечного результата в достижении роста [662]. В одном из исследований показано умеренное преимущество в росте и улучшение конечного результата роста при сочетании сверхнизких замещающих доз эстрогенов в детском возрасте и гормона роста [663]. При адекватной заместительной терапии эстрогенами созревание матки может протекать нормально [664, 665].

У девочек с СТ наблюдается повышенный риск развития хронического лимфоцитарного тиреоидита; следует регулярно проводить исследования функции щитовидной железы. Также необходим скрининг на наличие структурных нарушений со стороны почек, пороков развития скелета (врожденный вывих бедер, деформация Маделунга или сколиоз), гипертонии, сахарного диабета и целиакии. При постановке диагноза необходима тщательная оценка состояния сердца для выявления специфических сердечно-сосудистых нарушений, таких как коарктация аорты, двустворчатый аортальный клапан или пролапс митрального клапана [666]. Кардиолог должен дать рекомендации относительно назначения профилактической антибактериальной терапии при обнаружении двустворчатого аортального клапана или пролапса митрального клапана. Повторные эхокардиограммы необходимы подросткам и молодым взрослым женщинам для оценки изменений (дилатации) корня аорты из-за повышенного риска расслоения аорты. Хотя некоторым пациенткам может быть достаточно эхокардиографии, МРТ обеспечивает лучшую визуализацию всей дуги аорты и должна использоваться у подростков и взрослых женщин с СТ [667, 668].

Имеющиеся данные привели к пересмотру вопроса донорства яйцеклеток и беременности у женщин с СТ. В прошлом девочек-подростков информировали о том, что репродуктивные перспективы включают усыновление и донорство яйцеклеток. В настоящее время консультация требует откровенного и абсолютно честного обсуждения риска расслоения аорты во время беременности или через несколько лет после нее. Как отмечает Комитет по практике Американского общества репродуктивной медицины, «синдром Шерешевского–Тёрнера является относительным противопоказанием к беременности, и пациенткам следует рекомендовать рассмотреть альтернативные варианты, такие как суррогатное материнство или усыновление» [669]. Более поздние наблюдения свидетельствуют о более низком риске расслоения аорты, но высокой частоте преэклампсии [670]. Учитывая огромное разнообразие клинических особенностей, междисциплинарный подход очень важен при длительном клиническом ведении девочек с СТ.

Дисгенезия гонад у лиц с кариотипом 46,XY

Аберрантная дифференцировка яичек у плодов с кариотипом 46,XY является одной из причин дисгенезии гонад. Поскольку степень дисгенезии гонад и дефицита

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

тестостерона могут быть различными, развитие наружных половых органов варьирует от нормальных женских наружных гениталий до недостаточной вирилизации мужских наружных гениталий. При полной или чистой дисгенезии гонад пациентки 46,XY при рождении выглядят, как здоровые девочки. Это расстройство гонадной дифференцировки также известно как синдром Свайера, или расстройство реверсии половой дифференцировки 46,XY. У пациентов обычно наблюдаются задержка полового созревания и первичная аменорея, обнаруживаются гонадные тяжи. Внутренние половые органы соответствуют женским из-за пренатального дефицита тестостерона и АМГ. Частичный или неполный 46,XY вариант дисгенезии гонад характеризуется неполной дифференцировкой яичек, интерсексуальными внешними гениталиями и сочетанием вольфовых и мюллеровых структур. По сравнению со здоровыми контрольными группами женщины с полным дисгенезом гонад были выше ростом и имели меньшие размеры матки [671].

Пациенты 46,XY с реверсией пола имеют повышенный риск развития гонадобластомы и дисгерминомы, поскольку дисгенетическая гонада, несущая Y-хромосому, дает повышенный риск развития неопластических изменений. Хотя опухоли гонад обычно не развиваются до второго десятилетия жизни, они могут возникнуть и раньше. Действительно, у некоторых пациентов обнаруживаются новообразования гонад. Спонтанное развитие молочной железы у пациенток с дисгенезией гонад может быть вторичным по отношению к секреции эстрогенов такими опухолями гонад [672]. Ранняя диагностика полезна для выявления неоплазии гонад и начала заместительной гормональной терапии.

Лабораторные исследования показывают повышенную концентрацию гонадотропина, низкую концентрацию тестостерона и кариотип 46,XY. Примерно у 15% пациентов 46,XY с дисгенезией гонад имеются мутации в гене SRY, определяющем наличие яичек. Большинство мутаций SRY — это события *de novo*. Любопытно, что некоторые мутации носят семейный характер и присутствуют у здоровых отцов [673]. У большинства пациенток 46,XY с переопределением пола не выявляются мутации в гене SRY; эти пациентки являются носителями мутаций других генов, расположенных либо выше, либо ниже SRY в процессе половой дифференцировки [674, 675].

Другие формы дисгенезии гонад

Синдром Дениса–Драша и Фрейзера связаны с дисгенезией гонад. Оба нарушения обусловлены гетерозиготными мутациями в гене опухоли Вильмса-1 (WT1) [676, 677]. Синдром Дениса–Драша характеризуется у лиц с кариотипом 46,XY реверсией пола от мужского к женскому, опухолью Вильмса и хронической почечной недостаточностью из-за диффузного мезангиального склероза. В дополнение к реверсии пола у лиц с кариотипом 46,XУ и почечной недостаточности, у пациентов с синдромом Фрейзера наблюдается более высокая частота развития гонадобластомы, чем у пациентов с синдромом Дениса–Драша. Пациенты с любым из этих синдромов и кариотипом 46,XX, как правило, имеют обычные женские наружные половые органы.

Овотестикулярное расстройство половой дифференцировки (ранее известное как истинный гермафродитизм) характеризуется одновременным наличием ткани яичка с семенными канальцами и ткани яичника с фолликулами [678]. Хотя овотестис обнаруживается наиболее часто, с одной стороны может присутствовать яичник, а яичко — с другой. Развитие производных мюллеровых и вольфовых протоков изменчиво и зависит от количества функционирующей ткани яичек. Пациенты с истинным гермафродитизмом обычно дианостируются в младенчестве из-за генитальной амбивалентности. Самый частый кариотип — 46,XX.

Гетерозиготные инактивирующие мутации в гене SOX9 ассоциированы с кампомелической карликовостью и реверсией пола у 46,XY от мужского к женскому [679]. Поскольку некоторые из сопутствующих аномалий развития скелета (такие как малый размер грудной клетки, недостаточная минерализация ребер и трахеобронхомаляция) могут вызывать респираторный дистресс-синдром, такие пациенты часто умирают рано. Однако могут развиваться и более мягкие формы с задержкой полового созревания из-за первичной недостаточности гонад [680]. Другой формой дисгенезии гонад является дисгенезия гонад 46,XX, которая характеризуется наличием внутренних и внешних половых органов по женскому типу, задержкой полового созревания и наличием гонадных тяжей.

Мужчины с кариотипом 46,XX

Частота синдрома XX у мужчин составляет приблизительно 1 из 25 000 мужчин. Поскольку мужчины с кариотипом 46,XX часто имеют нормальные мужские наружные половые органы, обычно обращаются за медицинской помощью в связи с задержкой полового созревания, бесплодием или гинекомастией. При физикальном осмотре яички, как правило, маленькие. Некоторые из них манифестируют в период новорожденности с амбивалентностью гениталий или гипоспадией.

Эта форма нарушения полового развития может быть разделена на SRY-позитивную и SRY-негативную группы [681, 682]. Примерно у 80% мужчин 46,XX ген SRY обнаруживается с помощью молекулярно-генетического анализа. Когда ген SRY присутствует, он обычно расположен на X-хромосоме из-за рекомбинации между X- и Y-хромосомами. Однако может произойти транслокация в аутосому. У SRY-позитивных мужчин с кариотипом 46,XX, как правило, имеются нормальные мужские внешние половые органы, небольшие яички, азооспермия, гипогонадотропный гипогонадизм и часто бесплодие.

Молекулярная этиология более разнообразна у SRY-негативных пациентов с кариотипом 46,XX. Суперэкспрессия гена SOX10 в 22q13 была обнаружена у одного пациента с кариотипом 46,XX и переопределением пола в сочетании с множественными врожденными аномалиями развития [683]. В одной семье была описана дупликация SOX9; у всех пациентов из этой семьи имелись нормальные мужские

World of Medicine!

вторичные половые признаки и азооспермия [684]. Суперэкспрессия гена SOX3 также была связана с переопределением мужского пола XX [685]. Ген R-спондина 1 (RSPO1) кодирует секретируемый фуриноподобный доменный белок, который стабилизирует β-катенин в сигнальном пути интеграции вируса молочной железы мышей бескрылого типа-4 (WNT4). Мутации в этом гене связаны с переопределением пола при кариотипе 46,XX [686].

Синдром Клайнфельтера

Синдром Клайнфельтера (СК) — хромосомная аномалия, характеризующаяся кариотипом 47,XXY и первичной недостаточностью яичек, проявляющаяся как до, так и после полового созревания (см. также главу 23) [687]. Родительское происхождение дополнительной X-хромосомы от матери или отца приблизительно равно. Гонадархе может быть изменчивым в диапазоне от нормального до отсутствующего. В одном из исследований частота СК составила 1 из 667 мужчин при диагностике с помощью пренатального цитогенетического анализа, в то время как частота была значительно ниже, когда пациентов выявляли только по клиническим признакам. Таким образом, вероятно, имеет место неполная клиническая диагностика СК [688].

Клинические признаки включают гинекомастию, уменьшенные уплотненные яички, клинодактилию и высокий рост с непропорциональным увеличением длины конечностей. У пациентов мужского пола могут обнаруживаться уменьшение длины полового члена и уменьшение размеров яичек в детстве. Фенотип у мальчиков с СК не отличается в зависимости от представленных клинических особенностей или родительского происхождения дополнительной X-хромосомы. Было высказано предположение, что дополнительная копия гомеобокс-содержащего гена короткого роста (SHOX), расположенного в псевдоаутосомной области на коротком плече X-хромосомы, способствует увеличению роста у мальчиков с СК.

Сначала развитие яичка во время беременности, по-видимому, сопоставимо с нормальным. Хотя частота крипторхизма и развития микропениса несколько повышена, аномалии развития наружных половых органов встречаются редко. СК влияет как на секрецию андрогенов (клетки Лейдига), так и на сперматогенез (клетки Сертоли и зародышевые клетки). Как и следовало ожидать, концентрация гонадотропина повышается, а концентрация тестостерона, как правило, снижается. Концентрация ингибина B, как правило, остается в пределах нормы в предпубертатном возрасте, но снижается в период полового созревания, что соответствует наличию прогрессирующей недостаточности яичек во время гонадархе. Концентрации АМГ следуют аналогичной схеме, но более медленно снижаются в период полового созревания.

Пациенты мужского пола могут испытывать трудности в учебе. Когнитивный фенотип характеризуется дефицитом языковых и исполнительных функций. Хотя показатели IQ обычно находятся в пределах нормы, мальчики с СК, как правило, имеют проблемы с обучением математике, чтению и правописанию, которые со временем становятся все более очевидными и ограничивающими [689]. В действительности неспособность к обучению может быть основной клинической особенностью для некоторых мальчиков. Дополнительные экстрагенитальные особенности включают повышенную частоту возникновения опухолей из зародышевых клеток средостения, рака молочной железы и сосудистых заболеваний. Пациенты с СК, как правило, имеют измененный состав тела с увеличением общего объема тела и уменьшением жировой массы, риск развития сахарного диабета 2-го типа, по-видимому, увеличивается [690]. Детям, подросткам и взрослым с синдромом Клайнфельтера оказывается комплексная многопрофильная помощь [691].

Выраженность первичной тестикулярной недостаточности варьируется у разных пациентов. Лечение преследует цель сохранить линейную скорость роста, развитие вторичных половых признаков, увеличение мышечной массы и оптимальную минеральную плотность костной ткани. Следовательно, дозировка и возраст начала заместительной гормональной терапии должны подбираться индивидуально.

Сохранение фертильности — важная тема для обсуждения с пациентами и их семьями [692]. Отцовство в некоторых случаях становилось возможным с помощью тестикулярной экстракции сперматозоидов в сочетании с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ТЕЗЕ-ИКСИ). Одна из причин успешности этой процедуры заключается в том, что внутри яичек, по-видимому, существуют зоны сперматогонии. Было высказано предположение, что эти очаги возникают из клонов сперматогоний после утраты одной из X-хромосом [694]. Среди мужчин с СК, прошедших ТЕЗЕ-ИКСИ, объем яичек, концентрация тестостерона и стимулированные ХГЧ реакции тестостерона коррелировали с выработкой спермы. Было высказано предположение, что у мужчин с СК сперматогенез уменьшается с возрастом. На основании этой гипотезы у мальчиков младшего возраста проводили забор ткани яичек с расчетом на дальнейшее созревание сперматозоидов *in vitro*. Однако в настоящее время этот подход считается экспериментальным и может нанести пациенту вред, если будут удалены несколько функциональных сперматогоний, находящихся в яичке.

Синдром регрессии яичек

Это расстройство, также известное как «синдром исчезнувших яичек», поражает по меньшей мере 5% мальчиков, страдающих крипторхизмом.

Как правило, наружные половые органы развиваются по мужскому типу, но одно или оба яичка не идентифицируются. Чаще всего во время орхидопексии обнаруживается дискретное васкуляризированное фиброзное образование, обычно находящееся в непосредственной близости от слепого остатка семенного канатика. Гистологическое исследование часто выявляет отложения кальция или гемосидерина. В качестве этиологического фактора часто указывается перекрут

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

яичка, но точная этиология этого состояния, результатом которого является первичная недостаточность яичек, еще не установлена.

Аутоиммунная недостаточность яичников

Аутоиммунная недостаточность яичников обычно диагностируется путем выявления антител, направленных против ткани яичников, причем мишенью часто являются текальные клетки [695, 696]. Аутосомно-рецессивный аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (АПС-1), также известный как аутоиммунная полиэндокринопатия и эктодермальная дистрофия с кандидозом, характеризуется кандидозом слизистой оболочки, гиперпаратиреозом и недостаточностью надпочечников. АПС-1 обусловлен мутациями в гене AIRE [697]. Недостаточность яичников часто встречается при АПС-1 и может быть связана с наработкой аутоантител к стероидогенным ферментам, экспрессируемым в гонадах и надпочечниках, таким как HSD3B2 [698]. Также может развиваться аутоиммунная недостаточность яичек. У женщины с аутоиммунной болезнью Аддисона, особенно в сочетании с АПС-1, проявляется повышенный риск развития преждевременной недостаточности яичников. Частота аутоиммунной первичной недостаточности гонад низка при АПС-2, который характеризуется иммуноопосредованным сахарным диабетом 1-го типа, хроническим лимфоцитарным тиреоидитом, витилиго и пернициозной анемией.

Неиммунная преждевременная недостаточность яичников

По мере изучения факта, что внутриутробное развитие яичников является активным процессом, появилось понимание, что нарушения, вызванные мутациями в генах, участвующих в этом процессе, могут проявляться в виде замедленного полового созревания, первичной аменореи или преждевременным истощением яичников (ПИЯ). Гены, ассоциированные с фенотипом ПИЯ, включают форкхед бокс L2 (FOXL2), гомеобокс яичника новорожденных (NOBOX), фактор роста зародыша альфа (FIGLA), компонент мембраны рецептора прогестерона 1 (PGRMC1) и костный морфогенетический белок 15 (BMP15) [699].

Блефарофимоз-птоз-эпикантус-синдром (BPES) связан с мутациями в FOXL2. FOXL2 экспрессируется в веках и гранулезных клетках. Экспрессия FOXL2 начинается на этапе эмбриональной жизни и продолжается до зрелого возраста; она помогает поддерживать дифференцировку яичников [700]. BPES характеризуется дисплазией век с формированием мелких очагов пальпебрального фиброза (блефарофимоз), птоза, эпикантуса инверсуса и широкой переносицы. Были описаны два фенотипа BPES. 1-й тип складывается из глазных симптомов и ПИЯ. У пациентов с BPES 2-го типа проявляются только глазные симптомы. Пациенты, гетерозиготные по мутациям FOXL2, как правило, спонтанно вступают в пубертатное развитие, кульминацией которого является менархе, но у них развивается преждевременное истощение фолликулов, приводящее к ПИЯ.

Синдром ломкой X-хромосомы, наследственная причина умственной отсталости и аутизма, связан с расширением до более чем 200 повторов зоны тринуклеотидных повторов CGG в гене умственной отсталости ломкой X (FMR1), расположенном в хромосоме Xq27.3. Предмутационные расширения от 55 до 200 повторов обычно не имеют фенотипических проявлений, но могут манифестировать ПИЯ [701]. Механизмы, ответственные за поражения яичников, еще предстоит изучить с помощью аллелей премутации *FMRI*. Гликопротеиновый синдром с дефицитом углеводов 1-го типа (CDG-1a), также известный как дефицит фосфоманномутазы 2, проявляется ПИЯ и неврологическими отклонениями [702]. Синдром Перро характеризуется недостаточностью яичников и прогрессирующей нейросенсорной тугоухостью; при этом фенотипе выявляются мутации в нескольких генах (например, 17β-гидроксистероиддегидрогеназа-4 [HSD17B4]; гистидил-тРНК-синтетаза 2, митохондриальная [HARS2]; и лейцил-тРНК-синтетаза 2, митохондриальная [LARS2]) [703].

Синдром Нунана

Клинические особенности синдрома Нунана включают короткий рост, гипертелоризм, короткую крыловидную шею, умственную отсталость, нарушения свертывания крови и аномалии развития правых отделов сердца. Предполагается, что заболеваемость колеблется от 1:1000 до 1:2500 живорождений. Хотя они наследуются по аутосомно-доминантному типу, 60% случаев являются спорадическими [704]. У пациентов мужского пола часто встречается крипторхизм. Синдром Нунана неоднороден; у пациентов с синдромом Нунана обнаруживаются мутации в генах в пределах пути RAS/MAPK. По меньшей мере в 50% случаев имеются миссенс-мутации в гене PTPN11, который кодирует нерецепторный белок тирозинфосфатазу SHP2. Другие гены в киназном пути RAS-MAP, обнаруженные при синдроме Нунана, включают KRAS, SOS1, NRAS, MEK1, BRAF, SHOC2 и NF1 [705].

Репродуктивная функция у женщин, как правило, нормальная. У мужчин в постпубертате, как правило, выявляют повышенную концентрацию ЛГ и ФСГ и сниженную концентрацию АМГ и ингибина В, что свидетельствует о постепенном ухудшении функции клеток Сертоли и/или половых клеток, приводящем к нарушению сперматогенеза и снижению фертильности [706].

Галактоземия

Галактоземия — это аутосомно-рецессивное метаболическое расстройство, характеризующееся нарушением метаболизма галактозы. Три различных гена кодируют белки, участвующие в метаболизме галактозы: галактокиназа (GALK), галактоза-1-фосфат уридилтрансфераза (GALT) и UDP-галактоза 4' эпимераза (GALE). Мутации в любом из этих генов могут привести к развитию заболевания у человека [707]. У пациенток женского пола выявляются повышенная концентрация ФСГ и недостаточность яичников [708]. Для оценки овариального резерва у женщин с галактоземией может использоваться

World peace!

концентрация АМГ. У пациентов мужского пола, по-видимому, сохраняется нормальная функция яичек, и половое созревание наступает спонтанно; есть данные о сохранении фертильности [709].

Синдром Дауна

У некоторых детей с синдромом Дауна нарушается развитие в пубертате. Регистрируются нормальные размеры матки и наличие фолликулов в яичниках [710]. Однако у обоих полов в зрелом возрасте может развиваться недостаточность гонад с повышением содержания гонадотропинов [711]. При консультировании следует знать, что у женщин с синдромом Дауна может наступать беременность, а пациенты мужского пола, как правило, бесплодны [712]. У детей с синдромом Дауна повышен риск развития других хронических патологических состояний, которые влияют на начало и ход полового созревания. Эти патологии включают гипотиреоз, целиакию и сахарный диабет.

Дефекты стероидогенеза или действия стероидных гормонов

Мутации гена рецептора лютеинизирующего гормона

У мужчин инактивирующие мутации LHCGR ухудшают биосинтез тестостерона; у таких пациентов может наблюдаться задержка полового созревания (см. главу 2). Наследуемая как аутосомно-рецессивное расстройство, наиболее тяжелая форма характеризуется гипоплазией клеток Лейдига, дефицитом тестостерона и реверсией пола из мужского в женский у лиц с кариотипом 46,XY. Производные мюллеровых протоков отсутствуют. При более легких формах наблюдается гипогонадизм у лиц с кариотипом 46,XY. Типичным проявлением у лиц с кариотипом 46,XX, которые являются носителями тяжелых инактивирующих мутаций этого гена, является отсутствие полового созревания с первичной аменореей, которая может быть связана с гиперсекрецией ЛГ, поликистозом яичников и бесплодием [713]. Функциональный анализ выявил несколько механизмов, ответственных за потерю функции рецептора [714].

Мутации гена рецептора фолликулостимулирующего гормона

Хотя инактивирующие мутации гена FSHR ассоциированы с первичной недостаточностью яичников и бесплодием, развитие вторичных половых признаков при этом аутосомно-рецессивном расстройстве является вариабельным (см. также главу 2) [715]. В то время как пубархе происходит нормально, развитие молочных желез варьирует от отсутствия его до нормального. Менархе обычно отсутствует, хотя иногда наблюдается ранняя вторичная аменорея. Изменения в фенотипе позволяют предположить, что РФСГ не полностью инактивируется и что секреция эстрадиола может происходить на низком уровне. Этот фенотип менее выражен у мужчин, и в тех случаях, о которых сообщалось до настоящего времени, наблюдалось пубертатное развитие [716]. Однако объем яичек и количество сперматозоидов снижаются.

Врожденная липоидная гиперплазия надпочечников

Мутации в гене STARD1 являются молекулярной основой развития врожденной липоидной гиперплазии надпочечников (см. также главу 4). Следовательно, длительная трофическая гормональная стимуляция надпочечников и яичка или яичника приводит к накоплению сложных эфиров холестерина и окислению холестерина в цитоплазме стероидогенно-активных клеток. Разрушение клеток происходит потому, что накопленные липидные капли приводят как к физическому набуханию, так и к химическому повреждению продуктами окисления холестерина. Таким образом, фенотип врожденной липоидной гиперплазии надпочечников отражает последствия двух отдельных событий — инактивирующей мутации и последующего клеточного повреждения [717]. Эти два механизма препятствуют биосинтезу тестостерона в яичках плода, что приводит к дефициту андрогенов и недостаточной вирилизации у плодов с кариотипом 46,XY.

Тем не менее, несмотря на генетическую мутацию в гене STARD1, StAR-независимый стероидогенез позволяет обеспечить нормальный плацентарный стероидогенез и низкие, но измеримые концентрации стероидов надпочечников у новорожденных. Однако последующее повреждение клеток ведет к полной остановке стероидогенеза в надпочечниках. Поскольку в эмбриональном, неонатальном и предпубертатном периодах яичники относительно спокойны, накопление липидов в яичниках на этих стадиях развития минимально, и у пациентов с кариотипом 46,XX может начинаться гонадархе. Было зарегистрировано 718 более легких неклассических форм врожденной липоидной гиперплазии надпочечников [719].

Дефицит 17α-гидроксилазы или 17,20-лиазы

Клинические признаки снижения активности 17α-гидроксилазы или 17,20-лиазы, обусловленные мутациями в гене CYP17A1, включают дефицит глюкокортикоидов и половых стероидных гормонов [720]. Поскольку биосинтез минералокортикоидов не нарушается, у пациентов может наблюдаться гипертония и/или гипокалиемия из-за повышенной выработки альдостерона. Из-за нарушения секреции тестостерона у пациентов мужского пола происходит полная или частичная реверсия пола. У пациенток женского пола имеются нормальные женские внутренние и наружные половые органы; обычно наблюдается задержка полового созревания, вторичная по отношению к недостаточной выработке эстрогена [721, 722].

У некоторых пациентов лиазная активность фермента нарушается сильнее, чем его гидроксилазная активность. Молекулярная основа этого дифференцированного эффекта, по-видимому, связана с последствиями мутаций в специфических доменах зрелого белка, так что мутации в стероидсвязывающем домене связаны с отрицательными эффектами на оба вида активности фермента. Активность 17,20-лиазы особенно чувствительна к взаимодействиям с вспомогательными белками P450-оксидоредуктазой и цитохромом b5.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Подтвержденный изолированный дефицит 17,20-лиазы встречается крайне редко [723].

Недостаточность AKR1C2 и AKR1C4

Генетическое исследование коренных швейцарских семей, предположительно являющихся носителями дефицита 17,20-лиазы, выявило важность альтернативного «запасного пути» нормального полового развития мужчин. С помощью этого пути ДГТ может синтезироваться без промежуточного звена в виде тестостерона. Дигидродиолдегидрогеназа типа 2 (AKR1C2) и дигидродиолдегидрогеназа типа 4 (AKR1C4) являются членами суперсемейства AKR. У швейцарских семей были выявлены мутации, приводящие к потере функций этих генов [724]. Недостаточность надпочечников и вирилизация в период полового созревания не происходят.

Дефицит ароматазы

Дефицит ароматазы — расстройство рецептора андрогена, вызванное инактивирующими мутациями в гене ароматазы (CYP19A1). Основным последствием снижения активности ароматазы является нарушение превращения андрогенов в эстрогены. У младенцев женского пола может проявляться интерсексуальное строение гениталий из-за чрезмерного воздействия андрогенов во внутриутробном периоде [725]. Впоследствии у таких пациенток отсутствует развитие молочных желез, наблюдается первичная аменорея, дефицит эстрогенов, прогрессирующая вирилизация и гипергонадотропный гипогонадизм [726].

У небольшого числа зарегистрированных пациентов мужского пола с этой мутацией гонадархе, по-видимому, инициируется, и развиваются нормальные мужские вторичные половые признаки. При проведении анализа спермы была отмечена олигозооспермия или азооспермия. Характерной особенностью мутации у мужчин является замедление созревания костей и снижение минерализации костной ткани [727].

Интересно, что у женщины во время беременности при наличии дефекта ароматазы у плода может наблюдаться вирилизация из-за нарушения активности плацентарной ароматазы, что приводит к гиперандрогении.

Дефицит 17β-гидроксистероиддегидрогеназы

При этом аутосомно-рецессивном расстройстве превращение андростендиона в тестостерон нарушается вследствие мутаций в гене HSD17B3. Частота встречаемости пораженных аллелей выше в отдельных регионах, например среди арабского населения сектора Газа и в Тунисе [728]. У пациентов с кариотипом 46,XY при рождении проявляется амбивалентность наружных половых органов различной степени, начиная от микрофаллоса и заканчивая перинеоскротальной гипоспадией с двусторонним расположением гонад в половых губах. Может присутствовать слепой вагинальный мешок. У пациентов с кариотипом 46,XY обнаруживаются вольфовы структуры в виде придатков яичка, семявыносящего протока, семенных пузырьков, хотя и в гипоплазированном состоянии. Прогрессирующая вирилизация в период полового созревания, как предполагается, связана с повышенным периферическим преобразованием других C19-стероидов в тестостерон [729].

Пациенты, воспитанные в качестве женщин, могут сменить роль на мужскую по мере наступления полового созревания. Если диагноз ставится в неонатальном периоде, может быть рекомендовано воспитание, соответствующее мужскому полу [730]. Есть сообщения о фенотипической неоднородности даже в пределах одной семьи. Хотя базальные соотношения андростендион-тестостерон ожидаемо повышены, для подтверждения диагноза может потребоваться стимуляция ХГЧ и молекулярно-генетическое исследование.

Дефицит 5α-редуктазы

В специфических клетках-мишенях андрогенов, таких как развивающиеся клетки наружных половых органов и предстательной железы, тестостерон преобразуется в ДГТ с помощью 5-α-редуктазы 2-го типа. При этом аутосомно-рецессивном расстройстве преобразование тестостерона в ДГТ нарушается из-за мутаций в гене 5α-редуктазы 2-го типа (SRD5A2). Это расстройство распространено в Доминиканской Республике, Южном Ливане, восточных высокогорных районах Папуа — Новой Гвинеи и Южной Турции [731].

У пациентов с кариотипом 46,XY наблюдается фенотипическая гетерогенность с различной степенью реверсии мужского пола в женский при рождении. Как правило, при рождении отмечаются перинеоскротальные гипоспадии, двустороннее расположение гонад в половых губах, гипоплазия предстательной железы и отсутствие мюллеровых структур. В период полового созревания у пациентов наблюдается вирилизация с увеличением полового члена и ростом лобковых волос. При первоначальном воспитании в качестве девочек некоторые пациенты переходят на мужской пол, когда происходит вирилизация. Сперматогенез обычно нарушается [732]. Женщины, гомозиготные по мутациям SRD5A2, как правило, не имеют симптомов со стороны репродуктивной системы. На сегодняшний день было зарегистрировано 97 таких мутаций (www.hgmd.org).

Хотя случайно определяемые соотношения тестостерона и ДГТ бывают повышены, для подтверждения диагноза может потребоваться тестирование со стимуляцией ХГЧ. Для скринингового выявления дефицита 5α-редуктазы у женщин с первичной аменореей, кариотипом 46,XY, умеренной вирилизацией и отсутствием матки используются профили стероидов в моче с определением специфических метаболитов (андростерон/этиохоланолон, 5α-тетрагидрокортизол/тетрагидрокортизол и 5β-тетрагидрокортикостерон/тетрагидрокортикостерон). Однако для точной диагностики этого расстройства может потребоваться генетическое исследование [733].

Мутации генов, кодирующих рецепторы андрогенов

При кариотипе 46,XY фенотип пациентов с мутациями в гене РА колеблется от мужского, реверсирующего к женскому, до мужского бесплодия. Наследование является X-сцепленным рецессивным; ген РА, также

World peace!

известный как NR3C4, расположен на X-хромосоме на Xq12. Подобно другим членам семейства рецепторов стероидных и тиреоидных ядерных гормонов, РА состоит из модульной структуры с лигандным связыванием, связыванием ДНК, N-концевыми регуляторными и шарнирными доменными областями. Более 500 мутаций (http://androgendb.mcgill.ca/) зарегистрированы в гене NR3C4 [734]. Мутации в лиганд-связывающем домене препятствуют связыванию андрогенов. Связывание лиганда может происходить нормально, если мутация находится в пределах домена связывания ДНК; однако активность РА нарушена. После связывания тестостерона или ДГТ с рецептором лигандрецепторный комплекс рекрутирует различные корегуляторы для содействия транскрипционной активации геновмишеней андрогенов [735].

Люди с полной нечувствительностью к андрогенам (НЧА) обычно имеют женские наружные половые органы с образованиями внутри половых губ или неопущением яичек. Структуры мюллерового происхождения отсутствуют, поскольку секреция АМГ яичками *in utero* нормальна [736]. Они часто считаются женщинами при рождении и могут иметь либо паховые грыжи в детском возрасте, либо задержку менархе с ослабленным развитием оволосения по половому признаку в подростковом возрасте. Как правило, у девочки-подростка, страдающей первичной аменореей, концентрация ЛГ и тестостерона повышена. Концентрация ФСГ и ингибина В обычно в пределах нормы. Концентрация SHBG находится в пределах нормы, установленной для женщин [737]. Как отмечалось ранее, у младенцев с полной НЧА часто отсутствует неонатальное повышение концентрации тестостерона. Рекомендации по экстренному вмешательству при неожиданном обнаружении гонады во время пластики грыжи у ребенка женского пола включают биопсию гонады, оставление гонады на месте и начало беседы с родителями о гонадах ребенка. Необходимо определить кариотип, произвести соответствующие гормональные и диагностические исследования с последующим подробным обсуждением результатов с родителями. Мультидисциплинарный подход полезен для пациента и его родителей.

При подтверждении диагноза полной НЧА необходимо обсудить обоснование и сроки проведения гонадэктомии. Поскольку риск развития неопластической дегенерации яичка в детском возрасте невысок, наличие сохраненных гонад будет способствовать спонтанному развитию молочных желез. По данным ретроспективного исследования 225 пациентов с полной НЧА в базе данных Cambridge DSD, средний возраст проведения гонадэктомии составляет 14 лет (диапазон: от 18 дней до 68 лет). Частота развития злокачественных новообразований гонад составляла всего 1,5%, и злокачественные новообразования гонад встречались только у пациентов в постпубертате. Однако в 6% этих случаев неоплазия половых клеток *in situ* имела место, в том числе у детей в предпубертате. В целом эти данные свидетельствуют о том, что гонадэктомию безопасно отложить до достижения зрелого возраста [738]. Женщинам, которые решили сохранить гонады, следует проводить динамический контроль с помощью периодической МР-визуализации или даже биопсии гонад, перемещенных в паховую область и доступных для прямой пальпации [739, 740]. У женщин с полной НЧА имеется слепой влагалищный ход и, как правило, единственным способом создания функционального влагалища является его расширение [741]. За редким исключением, большинство людей с полным НЧА принадлежат к женскому полу [742, 743].

Фенотип частичной нечувствительности к андрогенам меняется, начиная от минимальной вирилизации у младенцев женского пола и заканчивая взрослыми мужчинами с гинекомастией и снижением фертильности. Если диагноз ставится в младенчестве, то уместно обсуждение вопроса о половом воспитания. Этот фенотип часто представляет собой недостаточно вирилизованного мужчину, который страдает гинекомастией, уменьшением оволосения по половому признаку, гипоспадией, крипторхизмом, микрофаллосом и бесплодием. В этой ситуации может помочь лечение андрогенами.

Фенотип НЧА зависит от степени остаточной активности РА. Мутации в NR3C4 выявляются у большинства пациентов с полной НЧА; большинство из них имеют женский фенотип. Однако мутации в NR3C4 могут не обнаруживаться у многих пациентов с частичной НЧА. При частичной НЧА возникает фенотипическая гетерогенность, из-за которой наблюдаются различия по полу, в котором воспитываются пациенты, объеме реконструктивной хирургии и гормональном лечении. Даже в пределах одной семьи с одной и той же мутацией имеют место фенотипическая гетерогенность [744]. В некоторых случаях фенотипическая гетерогенность оказывается вторичной по отношению к мозаичности соматических клеток [745]. Случаи явной НЧА без мутаций NR3C4 могут быть обусловлены генетическими или эпигенетическими аномалиями рецепторных кофакторов, мутациями в отдаленных регуляторных областях или интронными мутациями [746–748].

Полное раскрытие информации и психосоциальная поддержка имеют основополагающее значение для ведения пациенток с полной НЧА. С самого начала обсуждения вопроса о наследственности важно понимать, что матери девочек с полной НЧА могут испытывать чувство вины за передачу этого X-сцепленного расстройства. Темы для обсуждения с пациенткой и ее родителями включают последствия кариотипа XY, состояние яичек, бесплодие и сексуальную функцию. Хотя эта информация уже обсуждалась с родителями при постановке диагноза, повторные соответствующие возрасту обсуждения приносят пользу ребенку. Сложность раскрытия информации возрастает по мере взросления ребенка. Разумная цель состоит в том, чтобы завершить информирование по НЧА к середине подросткового возраста [749].

Синдром Майера–Рокитанского–Кустера–Хаузера

Это врожденное заболевание характеризуется анатомическими аномалиями производных мюллеровых протоков (верхняя часть влагалища, шейка матки и матка)

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

с распространенностью от 1 на 4000 до 1 на 10 000 пациенток женского пола. Расстройство связано с аномальным развитием производных мюллерового протока в течение первого триместра беременности. Часто возникает спорадически, но имеются и семейные случаи, в которых предполагалось аутосомно-доминантное наследование с неполной экспрессией и переменной пенетрантностью. Расстройство можно классифицировать на два подтипа. При МРКХ 1-го типа симметрично поражаются только верхняя часть влагалища, шейка матки и матка. МРКХ 2-го типа ассоциируется с дополнительными пороками развития, обычно затрагивающими почки и скелет; МРКХ 2-го типа также затрагивает почки и шейно-грудной сегмент (MURCS) и характеризуется пороками развития сердца и дефектами шейно-грудного отдела [750]. Гипоплазия мюллеровых протоков может также возникать при синдроме VATER (дефекты позвонков, атрезия ануса, трахеопищеводная фистула, дисплазия лучевых костей и аномалии развития почек).

Пациентки обычно имеют нормальную функцию яичников, так что развитие молочной железы происходит обычно. У этих пациентов наблюдается первичная аменорея или циклические боли в животе. Несмотря на информативность УЗИ и МРТ, для подтверждения диагноза может потребоваться лапароскопия. Присутствуют аномалии развития почек, в частности эктопия почек или односторонняя агенезия почек, а также аномалии развития скелета. Развитие вагины может варьироваться, и часто расширение влагалища способствует его увеличению для полового акта. Успешный исход расширения влагалища зависит от мотивации и комплаентности пациентки. Успешно проведена трансплантация матки женщине с синдромом Майера–Рокитанского–Кустера–Хаузера от донора, которому диагностировали смерть головного мозга, и теперь она рассматривается в качестве перспективного варианта для женщин с данным синдромом [751].

Несмотря на многочисленные исследования, молекулярная этиология до сих пор не выяснена. Люди с мутациями WNT4 страдают МРКХ-подобным синдромом и гиперандрогенией [752]. У женщин с изолированным синдромом МРКХ поиск мутаций WNT4 не дал результата. У нескольких женщин при семейном и спорадическом МРКХ была выявлена частичная дупликация псевдоаутосомной области Xpter 1, содержащей мутации гена SHOX [753].

Гинекомастия

Гинекомастия — это наличие пальпируемой ткани молочной железы у мужчин. Примерно 50% мальчиков страдают гинекомастией в середине полового созревания. Длительное исследование датских мальчиков-подростков показало, что средняя продолжительность гинекомастии составляет 1,9 года; мальчики, у которых развилась гинекомастия, достигли пиковой скорости роста в более молодом возрасте. Концентрация ИФР-1, ФСГ, свободного тестостерона и эстрадиола была значительно выше у мальчиков с гинекомастией по сравнению с теми, у кого ее не было. Однако никаких различий в соотношении эстрадиола и тестостерона не обнаружено [754]. Патологические причины гинекомастии у мальчиков включают изменения стероидогенеза, как при синдроме Клайнфельтера, нарушения биосинтеза андрогенов и нечувствительность к андрогенам. В качестве этиологических факторов могут фигурировать воздействие гормонов, воздействие лекарств, гиперпролактинемия и другие хронические расстройства. Повышенное воздействие эндогенного эстрогена может быть спровоцировано гормон-секретирующими опухолями или семейным синдромом избытка ароматазы. Хронические заболевания, связанные с гинекомастией, включают цирроз печени, почечную недостаточность и гипертиреоз. Среди препаратов, способных вызывать гинекомастию, выделяют марихуану, циметидин, спиронолактон и дигитоксин.

Химиотерапия и лучевая терапия

Поскольку более 75% молодых онкологических больных имеет долгую ожидаемую продолжительность жизни, проблемы качества жизни становятся все более важными для подростков и молодых взрослых, особенно в аспектах, касающихся фертильности. Химиотерапия и лучевая терапия при злокачественных новообразованиях у детей могут влиять на несколько компонентов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы [755]. Конкретные последствия зависят от конкретных лекарств и зон облучения. Половые клетки половых желез особенно уязвимы к радиации. Например, сперматогенез более чувствителен к воздействию низких доз облучения (> 1 или 2 Гр), чем стероидогенез в клетках Лейдига (~12 Гр). Химиотерапевтические агенты могут быть классифицированы по гонадотоксичности на категории высокого, среднего и низкого риска. К препаратам высокого риска относятся алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид, которые могут повреждать половые клетки. Алкилирующие агенты создают связи между нитями ДНК, нарушая деление клеток. Конечным результатом является разрушение ооцитов и истощение фолликулов у женщин и олигоспермия или азооспермия у мужчин.

Облучение ЦНС может приводить к дефициту гонадотропинов и других гормонов гипофиза [756]. У мальчиков с опухолями головного мозга, получивших лучевую и адъювантную химиотерапию, повышен риск развития ГГ. У таких пациентов низкие концентрации ингибина B свидетельствуют о повреждении семенных канальцев и нарушении сперматогенеза. Дефицит гормонов гипофиза может развиться через много лет после облучения ЦНС, что требует длительного наблюдения за такими пациентами.

Поскольку показания к трансплантации костного мозга расширяются и включают злокачественные и незлокачественные гематологические нарушения, солидные опухоли и наследственные метаболические нарушения, все больше детей проходят эту процедуру. После тотального облучения организма и трансплантации костного мозга у мальчиков, как правило, половое развитие происходит нормально, а у девочек наблюдается задержка полового созревания. Однако низкий уровень тестостерона в сыворотке крови и повышенная концентрация ФСГ у мальчиков свидетельствуют

World peace!

о плохом прогнозе в отношении фертильности. Кроме гонадотропинов лечение злокачественных новообразований в детском возрасте может отражаться на других гормонах передней доли гипофиза.

Консультации о сохранении фертильности крайне важны для больных злокачественными новообразованиями детского возраста и их родителей. Подробное обсуждение этой важной темы выходит за рамки данной главы.

Подход к ребенку с задержкой полового созревания

Как и в случае преждевременного наступления половой зрелости, тщательный сбор медицинского анамнеза, включая детальный семейный анамнез, и физикальное обследование имеют решающее значение для выяснения этиологии задержки полового созревания (*рис. 17.15, 17.16*).

- Принимает ли пациент лечение по поводу какого-либо другого расстройства?
- Что произошло, если вообще произошло, в период полового созревания?
- Есть ли в семейном анамнезе задержка полового созревания?
- Каков был возраст начала и последовательность любого пубертатного развития?
- Если пациент мальчик, то проходил ли он лечение по поводу микрофаллоса или крипторхизма?
- Если пациентка девочка, то имеется ли у нее рост волос в андрогензависимых областях?
- Каков семейный анамнез относительно возраста начала полового созревания?
- Есть ли в семье случаи бесплодия в анамнезе?
- Есть ли у пациента или у кого-либо из членов его семьи аносмия или неврологические отклонения?
- Чем питается ребенок?
- Есть ли какие-либо проблемы или признаки, указывающие на расстройство пищевого поведения?
- Является ли ребенок профессиональным спортсменом или танцором?

Должны быть изучены записи по фиксации оценки роста, изменения скорости роста, потери веса, ИМТ и снижения веса относительно роста. Следует провести тщательное физикальное обследование с акцентом на физические особенности, связанные с действием эстрогенов и андрогенов. У мальчиков длина яичек более 2,5 см вдоль продольной оси или объем яичек более 4 мл свидетельствует о наступлении гонадархе [757]. Дефицит ГнРГ может быть связан с формированием микропениса [758]. У девочек должно оцениваться развитие молочных желез и лобковых волос. Имеются ли у девочек объемные образования в половых губах или клиторомегалия?

При физикальном обследовании следует искать патогномоничные признаки, указывающие на специфические нарушения (например, СТ, дефекты средней линии и синдром Прадера–Вилли). Невысокий рост у девочки наводит на мысль о СТ и требует измерения концентрации гонадотропина и определения кариотипа даже при отсутствии других стигм этого состояния. Небольшие плотные яички, особенно при наличии гинекомастии, наводят на мысль о синдроме Клайнфельтера. Рост, соотношение верхних и нижних сегментов и размах рук помогают определить евнухоидный габитус. Высокий рост, особенно с длинными конечностями, говорит о гипогонадизме, таком как при синдроме Каллманна или дисгенезии гонад у лиц 46,XY. Пациентов нужно тщательно обследовать на наличие признаков, связанных с мутациями CHD7.

Информативные лабораторные исследования включают концентрацию ЛГ, ФСГ, ДГЭА-С, половых стероидов, ингибина В, АМГ и пролактина. Гипотиреоз следует исключить путем измерения концентрации свободных T_4 и ТТГ. Определение костного возраста используется для оценки степени задержки, мониторинга последующего развития и оценки окончательного роста взрослого человека. Прогнозирование возраста и роста костей должно быть оценено и соотнесено со средним ростом родителей. Анализ мочи, скорость оседания эритроцитов и исследование функции почек помогают исключить хронические нарушения. Обследование на целиакию, хронические воспалительные заболевания кишечника, гемоглобинопатии или гематохроматоз может быть показано исходя из клинических особенностей. Даже если пациент утверждает, что у него нормальное обоняние, может потребоваться объективная ольфактометрия.

Визуализационные исследования могут быть информативны в зависимости от проведения дифференциального диагноза, сформулированного на основании анамнеза и физического обследования. МРТ головного мозга может выявить гипоплазию или отсутствие обонятельных луковиц. Аномалии развития почек могут быть связаны с мутациями ANOS1, а пороки развития зубов или черепа — с мутациями ФРФР1, они могут быть выявлены с помощью визуализационных методик.

Повышенная базальная концентрация гонадотропина подтверждает первичную гонадную недостаточность, но этот показатель менее надежен, когда созревание скелета составляет менее 11 лет у девочек и 12,5 лет у мальчиков. В большинстве случаев, когда концентрация гонадотропина повышена, показан цитогенетический анализ для исключения СТ у девочек, синдрома Клайнфельтера у мальчиков, расстройств, связанных с дисгенезией гонад или дефектами синтеза или действия половых стероидов. В настоящее время рекомендации по проведению цитогенетического исследования первой линии у пациентов с врожденными аномалиями или нарушениями развития включают анализ хромосомных микрочастиц, поскольку эти анализы более легко обнаруживают субтеломерные вариации числа копий, чем исследования кариотипа с окрашиванием хромосом по Гимзе. Микрочипирование генома также может использоваться для выявления генетических вариаций, связанных с гипогонадизмом. Пациентам с диагнозом ГГ секвенирование специфических генов может быть выполнено как в коммерческих, так и в исследовательских лабораториях. Комплекс генов, подлежащих тестированию, должен определяться согласно клинической картине у пациента, физикального обследования, лабораторных данных

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

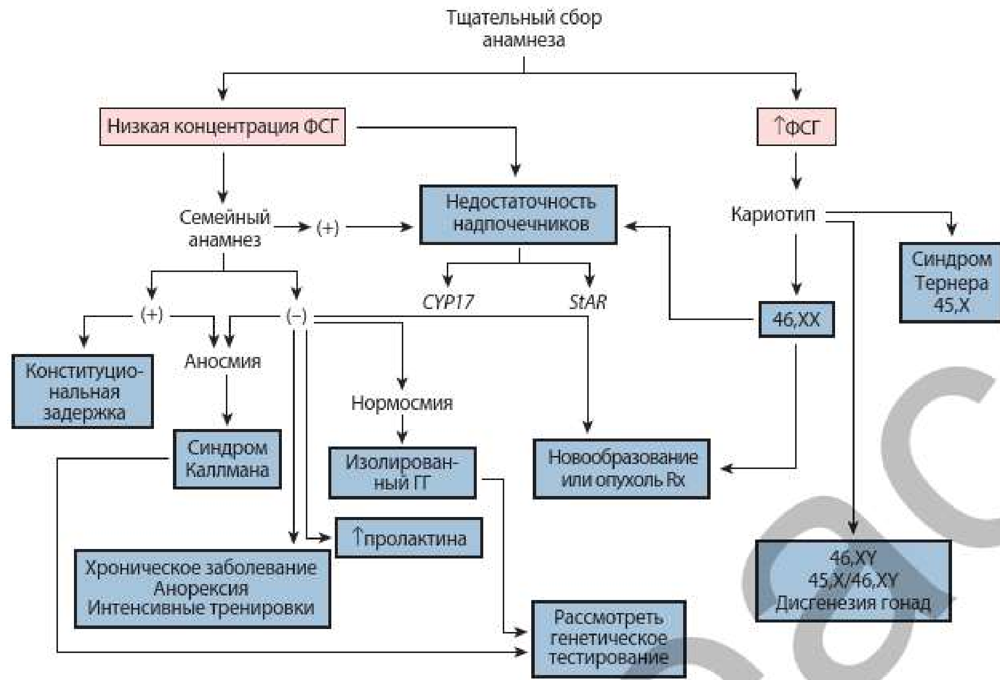


РИС. 17.15. Алгоритм первичного подхода при задержке полового созревания у девочки. Эта схема дает рекомендации по дифференциальной диагностике наиболее распространенных причин задержки полового созревания у девочек, начиная со сбора подробного анамнеза заболевания. CYP17 — 17-альфа-гидроксилаза/17,20-лиаза; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; StAR — стероидогенный острый регуляторный белок

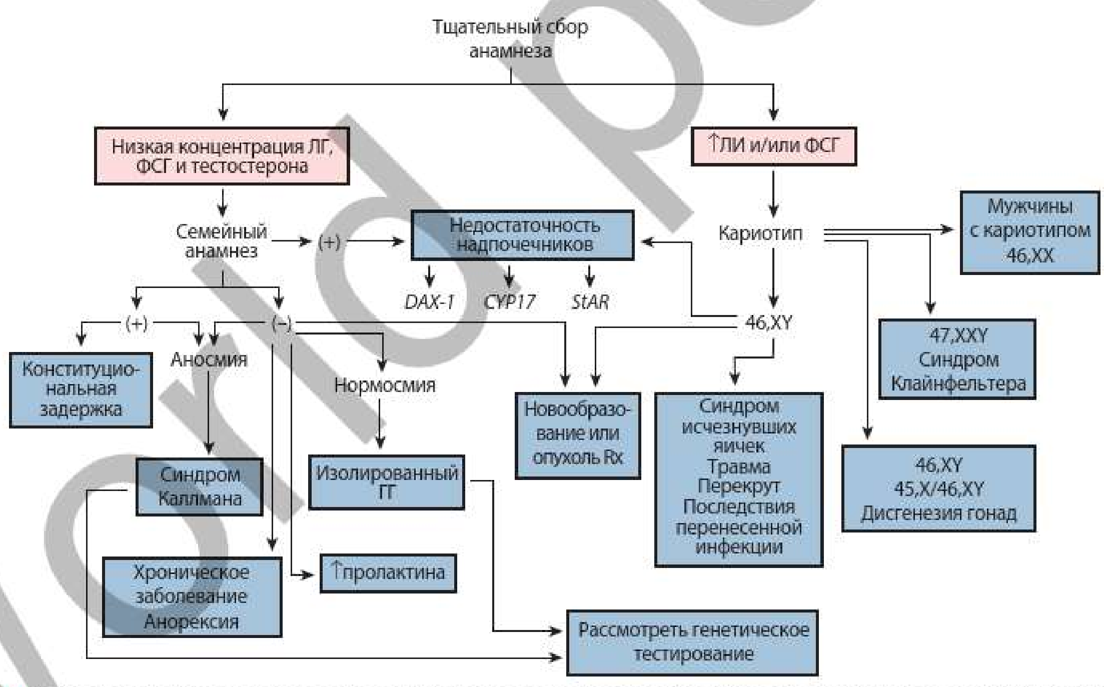


РИС. 17.16. Алгоритм первичного подхода при задержке полового созревания у мальчика. Эта схема дает рекомендации по дифференциальной диагностике наиболее распространенных причин задержки полового созревания у мальчиков, начиная со сбора подробного анамнеза заболевания. CYP17 — 17-альфа-гидроксилаза/17,20-лиаза; DAX1 — дозозависимое переопределение пола; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; StAR — стероидогенный острый регуляторный белок

и семейного анамнеза. В будущем стандартом оказания медицинской помощи может стать полногеномное секвенирование [759,760].

Убедившись, что причиной первичной аменореи не является беременность, можно снизить уровень прогестерона для оценки эстрогенизации матки и проходимости влагалища. Кровотечение отмены обычно возникает в течение 24–72 ч после завершения курса приема медроксипрогестерона ацетата (от 5 до 10 мг ежедневно в течение 10 дней). Если кровотечения не происходит, следует провести визуализационные исследования для оценки состояния матки. Еще одним объяснением отсутствия кровотечения отмены является дефицит эстрогенов.

World peace!

У мужчин, если случайно зарегистрированные концентрации гонадотропина не повышены, исследование с помощью ХГЧ может быть показано, если яички не пальпируются или есть подозрение на нарушение биосинтеза тестостерона. Было описано несколько режимов проведения тестов со стимуляцией ХГЧ, начиная от ежедневных инъекций в течение 5 дней и заканчивая инъекциями раз в 2 недели в течение нескольких недель. В ходе всего периода лечения следует суммарно вводить не менее 5000 единиц препарата, при этом общая доза не должна превышать 3000 единиц на инъекцию или 15 000 единиц в течение периода лечения. Образец крови для измерения тестостерона, ДГТ, ДГЭА и андростендиона должен быть получен в течение 24 ч после последней инъекции. При подозрении на мутации CYP17A1 следует также определить уровень прегненолона и 17-ОН-прогестерона в сыворотке крови.

Дифференциальная диагностика гипоталамических и гипофизарно-гонадотропных нарушений с конституциональной задержкой полового созревания может быть затруднена. В обеих ситуациях базальные концентрации гонадотропина и стимулированные ГнРГ (в дозе 100 мкг ГнРГ) реакции выработки гонадотропинов являются низкими и в значительной степени перекрываются. Костный возраст, по данным рентгенографии, обычно показывает замедление созревания скелета. Семейный анамнез задержки полового созревания чаще встречается при конституциональной задержке. Наличие случайных нарушений, таких как дефицит других гормонов передней доли гипофиза, снижает вероятность того, что задержка носит конституциональный характер. Кроме того, конституциональная задержка полового созревания обычно связана с задержкой адренархе; однако адренархе также может запаздывать и у лиц с дефицитом АКТГ.

Сравнение различных диагностических исследований показывает, что низкие концентрации ингибина В помогают наиболее точно дифференцировать ГГ от конституциональной задержки полового созревания. В двух исследованиях показано, что у мальчиков с конституциональной задержкой, как правило, концентрация ингибина В превышает 35 пг/мл. Тем не менее конституциональная задержка полового созревания остается диагнозом исключения. Ни один анализ крови, нагрузочный тест или визуализационное исследование не помогает точно отличить конституциональную задержку от ГГ. Несмотря на важность генетических факторов, лежащих в основе этих расстройств, выявление специфических генетических вариантов, связанных с тем или иным расстройством, является редкостью. Таким образом, динамическое наблюдение остается лучшим способом дифференцировать конституциональную задержку полового созревания от ГГ.

Девочкам с кариотипом 46,XY, ассоциированным с дисгенезией гонад, чаще всего требуется гонадэктомия из-за риска развития злокачественных новообразований в неправильно развитых гонадах. У девочек с полной НЧА хирургическое вмешательство можно отложить до более позднего подросткового возраста, чтобы дать возможность для развития молочной железы.

Восполнение дефицита эстрогенов

Цель заместительной терапии эстрогенами состоит в том, чтобы имитировать нормальный профиль секреции эстрадиола яичниками для стимуляции развития вторичных половых признаков и поддержания здоровья костей. Такие факторы, как хронологический возраст, фактический рост и прогнозируемый рост, учитываются в процессе принятия решений о сроках начала терапии. Эстрогены способствуют как линейному ускорению роста, так и стимуляции созревания костей, которая достигает максимума при слиянии эпифизов и диафизов. Системный обзор и метаанализ заместительной терапии эстрогенами у женщин с СТ показали повышенную минеральную плотность костной ткани при применении 17β-эстрадиола по сравнению с синтетическими эстрогенами [761]. Тем не менее эти данные вызывают больше вопросов относительно оптимальной длительной заместительной терапии эстрогенами у женщин с гипогонадизмом [762].

Для девочек с гипогонадизмом важно переживать менархе одновременно с их сверстниками; по этой причине терапия эстрогенами обычно начинается примерно в возрасте 12 лет. Заместительная терапия эстрогенами может проводиться с назначением пероральных или трансдермальных форм. Поскольку пероральные эстрогены проходят первый этап метаболизма в печени, пероральные эстрогены могут вызвать дисбаланс между антитромботическими механизмами и прокоагулянтными факторами и связаны с более высокой концентрацией эстрона. Конъюгированные лошадиные эстрогены содержат множество эстрогенных компонентов с различной биологической активностью и поэтому не подходят для данной популяции. Трансдермальные эстрогены часто предпочтительны на начальных стадиях пубертатного развития. Начальные дозы могут составлять от 6 до 7 мкг эстрадиола в день; трансдермальные пластыри с эстрадиолом можно разрезать на половинки и четверти. Дозу можно постепенно увеличивать в течение нескольких лет. Использование трансдермальных матриксных пластырей только в ночное время может имитировать спонтанные концентрации эстрогенов, а также суточные колебания, наблюдаемые в раннем гонадархе [763]. Первоначально эстрадиол назначают на срок 1–2 года, чтобы спровоцировать развитие молочной железы. Доступны два типа трансдермальных пластырей: резервуарные и матриксные. Одним из преимуществ матриксных пластырей является возможность разрезать пластыри на части для введения более низких доз.

При появлении прорывного кровотечения, при непрерывном приеме эстрогена в течение одного-двух лет следует добавить прогестин. Затем девочку можно перевести на оральный контрацептив или использовать комбинацию пластырей и таблеток для циклической эстроген-прогестероновой терапии [764]. Дозировку эстрогена можно титровать в соответствии с темпом и адекватностью пубертатного развития. Для достижения цикличности лечения эстрогенами и прогестагенами можно добавить ацетат медроксипрогестерона (от 5 до 10 мг) или прометриум. После завершения пубертатного развития доза эстрогена должна быть

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

минимальной, необходимой для предотвращения прорывного кровотечения, поддержания регулярных менструальных циклов и содействия отложению кальция в костях. Комбинация трансдермального эстрадиола и циклического прогестина может быть более эффективна по сравнению с пероральными контрацептивами для поддержания состояния костей [765]. Трансдермальный эстрадиол, по-видимому, обеспечивает наиболее физиологичную заместительную терапию [766]. В одном исследовании с участием 10 девочек с СТ сообщалось, что трансдермальный эстрадиол в дозах 0,075 мг обеспечивал концентрацию эстрадиола, сопоставимую с таковой у 20 здоровых девочек-подростков с нормальными менструациями [767].

Заместительная гормональная терапия у женщин с СТ и ГГ начинается в подростковом возрасте и заканчивается через 40–50 лет. Женщины, получающие эстроген-содержащую гормональную терапию, могут иметь повышенный риск развития венозной тромбоэмболии. Кроме того, некоторые прогестагены влияют на тромботический риск. Наследственные формы тромбофилии включают точечные мутации в факторе V (фактор V Лейдена) и факторе II (протромбин G20210A). Дефицит белка C, белка S и антитромбина — редкие наследственные причины тромбофилии. Хотя венозная тромбоэмболия может возникнуть в любое время, риск наиболее высок в первый год применения оральных контрацептивов. Следовательно, понимание и выявление потенциальных факторов риска развития тромбоэмболических осложнений имеет большое значение.

У женщин с полной нечувствительностью к андрогенам, ВГН или синдромом Майера–Рокитанского–Кустера–Хаузера нехирургическая самостоятельная дилатация влагалища, контролируемая мультидисциплинарной командой, является эффективной альтернативой вагинальной хирургии и часто способствует увеличению длины влагалища [768].

Восполнение дефицита андрогенов

Заместительная терапия тестостероном будет индуцировать и поддерживать вторичные половые признаки у мальчиков. Есть и другие цели: повышение либидо и увеличение минерализации костей. Тестостерон можно назначать в виде внутримышечных инъекций или трансдермальных систем. Для успешной провокации изменений со стороны гениталий, соответствующим пубертатному периоду, назначаются внутримышечно ежемесячно эфиры депо-форм тестостерона (например, тестостерона энантат или тестостерона сипионат), первоначально в низких дозах, например 50 мг в месяц, с последующим увеличением дозы. Можно использовать пластыри, содержащие лекарственное вещество, или гель с тестостероном. Некоторые пациенты жалуются на кожный зуд или недостаточно плотное прилегание пластырей.

Исследования у взрослых мужчин показали достижение устойчивой концентрации тестостерона в течение 72 ч терапии с помощью геля. Однако для индукции полового созревания не были установлены оптимальные режимы дозирования этих новых форм тестостерона. Заместительная терапия тестостероном у взрослых подразумевает еженедельные депо-инъекции по 100 мг с интервалом в 1, 2 или 3 недели. Когда интервал между инъекциями увеличивается более чем на 3 недели, концентрация тестостерона может быть выше физиологической сразу после инъекции и снижаться до субтерапевтической концентрации перед следующей инъекцией. Трансдермальные пластыри, содержащие тестостерон, и гель с тестостероном обеспечивают менее вариабельную концентрацию препарата в сыворотке крови. После применения геля с тестостероном необходимо дождаться полного впитывания, чтобы избежать переноса геля на одежду или постельное белье с возможностью случайного воздействия на членов семьи женского пола и младших братьев и сестер. У таких пациентов эффективными и безопасными для использования могут оказаться подкожные формы препаратов эфиров тестостерона [769].

Мальчикам с анорхией можно предложить в качестве варианта протезы яичек с физиологическим раствором, которые помещают в мошонку хирургическим путем. Мошонка должна быть в состоянии вместить протезы взрослого размера так, чтобы понадобилось только одно оперативное вмешательство для минимизации риска инфицирования и рубцевания.

Психосоциальные факторы преждевременного и замедленного полового созревания

Раннее половое созревание, особенно у девочек, негативно влияет на самооценку и связано с повышенным риском возникновения психосоциального стресса [770]. Таким образом, для более старших девочек с остаточными поведенческими проблемами, возникшими в результате преждевременного полового созревания, эффективно консультирование. Хотя преждевременный адренархе обычно носит доброкачественный характер, некоторые девочки соответствуют диагностическим критериям психологических расстройств [771, 772].

У мальчиков с преждевременным половым созреванием могут наблюдаться повышенная активность, агрессивное поведение и мастурбация. Родители сообщают о снижении самооценки и уверенности в себе у некоторых мальчиков с задержкой полового созревания. Поскольку раннее или позднее половое созревание создает стресс для ребенка и его семьи, обсуждение вопроса о том, как отклонение от нормального по времени полового созревания влияет на пациента, имеет решающее значение. Важно отметить, что созревание когнитивных функций, по-видимому, лучше коррелирует с хронологическим возрастом, чем с биологическим созреванием.

Детям с задержкой полового созревания при отсутствии серьезных психосоциальных проблем может быть достаточно динамического наблюдения для обеспечения развития и прогрессирования пубертата. Детям, которые страдают от серьезных последствий, целесообразно назначать короткие курсы соответствующих полу стероидов в малых дозах. Мальчикам в предпубертате внутримышечные депонированные формы тестостерона (50–75 мг) можно вводить до трех инъекций ежемесячно. После периода лекарственных каникул, длящегося не менее 2 месяцев, необходимо определить концентрацию

World peace!

тестостерона для оценки гонадархе. Если концентрация тестостерона остается низкой, может быть показан второй курс терапии. При назначении в малых дозах тестостерон увеличивает скорость роста (путем прямого воздействия на костную ткань и косвенной стимуляции секреции гормона роста) и не снижает рост у взрослых. Если концентрация тестостерона, ЛГ и ФСГ остается низкой после второго курса терапии тестостероном, то мальчик может страдать ГГ и ему требуется длительная заместительная терапия тестостероном.

Переход от врачей-педиатров к специалистам для взрослых — это процесс, который совершенствуется при условии сотрудничества докторов. Открытое общение между пациентами, родителями и медицинским персоналом способствует этому развитию.

Предполагается, что способность к размножению тесно связана с самооценкой, гендерной идентичностью и обликом тела. Таким образом, если вероятность бесплодия связана с основным заболеванием, важно предоставлять полную информацию и обсуждать вероятность бесплодия. Пациентов и их семьи, возможно, расстроит потеря фертильности и, следовательно, вынужденная бездетность без наличия установленных религиозных и социальных ритуалов, которые существуют на случай смерти. В последующем надо обсудить альтернативные способы создания семьи, такие как усыновление или брак с кем-либо, имеющим детей от предыдущих отношений. Достижения в области вспомогательных репродуктивных технологий открывают новые возможности стать родителем.

Заключение

Половое созревание, которое обычно наступает к концу первого или началу второго десятилетия жизни, является результатом начала двух независимых процессов развития: гонадархе и адренархе. Гонадархе отражает активацию гонады в пубертате, что приводит к гаметогенезу и началу взрослых паттернов синтеза гонадных стероидов. Гонадархе возникает в результате повышенной секреции гонадотропина, которая, в свою очередь, вызвана возобновлением активности гипоталамического источника пульсовой выработки ГнРГ, который ранее сдерживался нейробиологическим торможением (рассматриваемым как концептуальный по своей природе) с позднего младенческого периода.

Современные концепции утверждают, что генератор пульсовой выработки ГнРГ включает нейроны KNDy дугообразного ядра гипоталамуса и что сигнал от источника импульсов передается в нейрональную сеть ГнРГ прерывистым высвобождением кисспептина. Компоненты нейробиологического торможения, который диктует постнатальный паттерн активности генератора импульсов ГнРГ, остаются неизвестными. Снятие тормозящего действия на исходе ювенильного развития, а следовательно, и сроки возобновления пульсирующего высвобождения ГнРГ в пубертате, вероятно, связаны с соматическими сигналами, хотя эти сигналы остаются неизученными.

Адренархе характеризуется увеличением продукции андрогенов, ответственных за пубархе, в пубертате. Время наступления адренархе, в отличие от времени гонадархе, по-видимому, не зависит от сигнала из головного мозга. Время и темпы полового созревания могут регулироваться генетическими и экологическими факторами. Понимание геномики полового созревания и взаимодействия экологических детерминант со сроками наступления фертильности человека имеет решающее значение для совершенствования терапевтических подходов к нарушениям развития в пубертате.

Осознавая и понимая физиологические процессы, лежащие в основе гонадархе и адренархе, можно провести дифференциальную диагностику у пациентов с нарушениями пубертатного развития, с помощью инструментов молекулярной генетики определить молекулярную этиологию и риск рецидива заболевания. Диагностика и лечение включают в себя рассмотрение психосоциальных осложнений «несвоевременного» пубертатного развития или вероятного бесплодия.

Благодарности

Работа А. Кемаль Топалоглу проводилась при поддержке Научно-технического исследовательского совета Турции (TÜB I TAK): проект №: 113S962; Научно-исследовательского университета Чукурова, проект ID: 4579.

Основная библиография

Abreu AP, Kaiser UB: Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4 (3): 254–264, 2016.
Bessa DS, Macedo DB, Brito VN, et al: High frequency of MKRN3 mutations in male central precocious puberty previously classifi ed as idiopathic. *Neuroendocrinology* 105 (1): 17–25, 2017.
Casoni F, Malone SA, Belle M, et al: Development of the neurons controlling fertility in humans: new insights from 3D imaging and transparent fetal brains. *Development* 143 (21): 3969–3981, 2016.
Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, et al: Paternally inherited DLK1 deletion associated with familial central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 102 (5): 1557–1567, 2017.
Harrington J, Palmert MR: Clinical review: distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 3056–3067, 2012.
Herbison AE: Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. *Nat Rev Endocrinol* 12 (8): 452–466, 2016.
Latronico AC, Brito VN, Carel JC: Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4 (3): 265–274, 2016.
Lomniczi A, Ojeda SR: The emerging role of epigenetics in the regulation of female puberty. *Endocr Dev* 29: 1–16, 2016.
Messina A, Langlet F, Chachlaki K, et al: A microRNA switch regulates the rise in hypothalamic GnRH production before puberty. *Nat Neurosci* 19 (6): 835–844, 2016.
Plant TM: Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Front Neuroendocrinol* 38: 73–88, 2015.
Stamou MI, Cox KH, Crowley WF, Jr: Discovering genes essential to the hypothalamic regulation of human reproduction using a human disease model: adjusting to life in the «-omics» era. *Endocr Rev* 36 (6): 603–621, 2015.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ГЛАВА 18

Питание и репродуктивная функция

Нанетт Санторо
Алекс Дж. Полоцкий
Джессика Ридер
Лакшми А. Кондапалли

У мужчин пульсовая секреция ГнРГ и гонадотропина происходят в среднем через каждые 2 ч [1], этого достаточно для поддержания секреции тестостерона, нормальной вирилизации и сперматогенеза. У женщин требуется выполнение ряда более сложных процессов в гонадах, которые включают созревание одного фолликула, разрыв фолликула и овуляцию, а также формирование желтого тела. Зрелая гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система у женщины должна динамично реагировать отрицательной, а затем положительной (бимодальной) обратной связью на повышение эстрадиола, который секретируется развивающимся фолликулом [2]. Положительная обратная связь в виде выброса ЛГ должна быть достаточной для инициации на молекулярном уровне процесса разрыва фолликула и последующего формирования желтого тела. Оптимальное функционирование женской репродуктивной системы требует от гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы большей приспособляемости, и поэтому данная система больше подвержена нарушениям, чем схожая у мужчин (см. главы 1, 12 и 20) [3].

Пульсирующая секреция гипоталамического ГнРГ и гипофизарного ЛГ начинается до рождения ребенка и продолжается в течение всего предпубертатного периода [4]. Было обнаружено, что выбросы ЛГ имеются у детей, мальчиков и девочек, с нормальной для взрослых частотой [5]; однако амплитуда сигнала чрезвычайно мала, и для ее регистрации нужны высокочувствительные методы измерения. Подавление пульсирующей амплитуды секреции ГнРГ-ЛГ в предпубертатном возрасте было связано с повышенной чувствительностью детской репродуктивной системы к эстрадиолу, а также преобладанием ингибирующих нейронных и нейроэндокринных сигналов, которые в конечном итоге ослабляют амплитуду центрального источника импульсов ГнРГ [6]. Эта рабочая модель предполагает, что в предпубертатном возрасте активность гипоталамо-гипофизарной системы подавляется, а в период полового созревания ингибирующее воздействие ослабляется.

Более 40 лет назад Frisch и Revelle выявили прямую зависимость между массой тела и возрастом начала полового созревания [7, 8] и пришли к выводу, что для наступления полового созревания необходимо определенное количество жира в организме (см. главу 17). Исследователи сделали правильное предположение, что жировая ткань каким-то образом дает разрешающий сигнал репродуктивной системе. Открытие эндокринной функции жировой ткани привело к выявлению ряда адипокинов и факторов воспаления, а также выяснение их роли в регуляции репродуктивной функции. Наиболее изученной молекулой на сегодняшний день является лептин. На животных моделях [10] и у людей было показано, что недостаточный уровень лептина связан с отсутствием секреции ГнРГ, а восстановление содержания лептина может нормализовать циклы у женщин с гипоталамической аменореей и гиполептинемией [11]. Однако одного лептина недостаточно для инициации созревания гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в пубертате, а определённая концентрация лептина или пороговое значение, при превышении которого происходит созревание, не были установлены [12].

Один из общих механизмов, который, по-видимому, включается для активации секреции ГнРГ и ЛГ в период полового созревания, состоит из кисспептина и родственного ему рецептора, связанного с G-протеином рецептора-54 (GPR54) [13]. Кисспептин, видимо, действует непосредственно на нейроны, вырабатывающие ГнРГ и усиливает секрецию ГнРГ, следовательно, ЛГ и ФСГ. Увеличение уровня и указанного пептида, и его рецептора GPR54 совпадает с наступлением половой зрелости. Кроме кисспептина существует ряд других регуляторов синтеза ГнРГ, которые, очевидно, дублируют его для предотвращения сбоев в работе репродуктивной системы.

World peace!

Пубертат — это также период, когда развитие функциональных сетей нейронов и глиальных клеток создает необходимые коммуникационные пути, по которым могут проходить сигналы для репродуктивной системы. Появление этих сетей означает анатомические изменения в клеточных популяциях или их дифференцировку, а также развитие нейрональных связей. Например, глиальные клетки, долгое время считавшиеся инертными и выполняющими каркасную функцию, могут играть более значимую роль в секреции ГнРГ. Микроглия, макрофаги, которые дифференцируются в глиальные клетки, необходимы для оптимальной секреции ГнРГ. У мышей с выключенным КСФ-1, у которых отсутствует адекватная функция макрофагов, нет нормального развития микроглии и имеется недостаточная секреция гипоталамического ГнРГ [14]. Взаимодействие иммуномодулирующих молекул с репродуктивной нейронной сетью пока недостаточно хорошо описано.

На сегодняшний день многие исследования аномалий созревания в пубертате акцентируются на отклонениях в нутритивном статусе. Однако в Соединенных Штатах, как и в большинстве развитых стран, такие состояния становятся все более редкими и замещаются репродуктивной дисфункцией вследствие избыточного веса и ожирения. Выявлена связь ожирения с отклонениями в пубертате и нарушением репродуктивной функции у взрослых. СПКЯ хорошо изучен в связи с его взаимосвязью с ожирением и ановуляцией; однако гораздо больше людей страдают обычным ожирением. У девочек и мальчиков с избыточным весом пубертат наступает раньше, но скорость полового созревания при ожирении замедляется [15, 16]. Состояние относительного гипогонадотропного гипогонадизма было описано у женщин с избыточным весом, не страдающих СПКЯ [17]. У взрослых женщин с ожирением были описаны снижение репродуктивной способности, увеличение репродуктивных потерь и менее благоприятный ответ на лечение бесплодия [18–21]. У мужчин было описано снижение фертильности и заметное увеличение свободного эстрогена [22, 23].

В этой главе обсуждается значение избыточного и недостаточного питания в свете репродуктивной функции, приводятся новые данные клинических исследований, направленных на улучшение неблагоприятного воздействия ожирения на половое созревание и репродуктивную функцию у взрослых.

Питание и пубертат

- Начало полового созревания как у мальчиков, так и у девочек, вероятно, представляет собой освобождение от постоянного подавления гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы.
- Низкоамплитудные гормональные флуктуации могут возникать в предпубертатный период.
- Ожирение может влиять на сроки полового созревания, ускоряя его наступление, но оно может замедлять его темп и оказывать непоследовательное влияние на сроки менархе.
- Известные и предполагаемые механизмы, инициирующие половое созревание, рассматриваются в другом разделе этой книги. Мы сосредоточимся на соответствующей эпидемиологии нормального полового созревания у мальчиков и девочек.

Половое созревание наступает, по-видимому, неизбежно, когда снижается чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к подавлению посредством отрицательной обратной связи эстрадиолом [24] и уменьшается активность соответствующих ингибирующих нейронных сетей. Эти процессы приводят к увеличению секреции ГнРГ [25], а также к пульсирующим выбросам гонадотропина сначала в ночное время, а затем в течение всех 24 ч [26]. Результатом становится начало фолликулогенеза у девочек, сперматогенеза и выработки тестостерона у мальчиков, а также достижение определенных показателей фертильности. У лиц женского пола конечной точкой созревания гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы является налаживание положительной гипоталамо-гипофизарной обратной связи с увеличением концентрации эстрадиола, который инициирует выброс ЛГ и овуляцию преовуляторного доминантного фолликула [2].

Половое созревание — это прогрессирующий, но не линейный процесс. У девочек после наступления первой менструации не всегда сразу начинается ежемесячная овуляция. Кроме того, менархе не обязательно отражает предшествующий овуляторный цикл, а может просто указывать на повышение и падение уровня эстрадиола. Предыдущие эпидемиологические исследования показали, что установление регулярных менструаций занимает от 2 [27] до 7 лет после менархе [28–30]. В исследовании у 112 девушек европеоидной расы перименархеальное обследование каждые 6 месяцев показало, что у большинства наблюдалось повышенное содержание прогестерона в моче, что соответствовало регулярной овуляции в течение 1 года после менархе [31]. Однако отбор проб проводился только каждые 6 месяцев, а такой частоты недостаточно для отслеживания ежемесячных овуляторных процессов. Zhang и коллеги провели исследование у девочек в перименархеальном периоде с ежедневным забором мочи, и полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что регулярная овуляция наступает относительно быстро, в течение нескольких месяцев, а не лет после менархе [32]. Metcalf и соавторы [28] и Borsos с коллегами [33] проводили еженедельные гормональные замеры у девочек в перименархеальном периоде и пришли к выводу, что зрелый паттерн овуляторных циклов установился у большинства девочек после 20-го менструального периода. Однако даже еженедельного забора мочи может быть недостаточно для выявления кратковременных отклонений уровня прогестерона или его метаболита в моче — прегнандиола глюкуронида. Лютеиновая фаза у подростков также может быть короче, чем в норме у взрослых (14 дней). Наши данные указывают, что способность к овуляторному всплеску ЛГ в ответ на эстроген присутствует еще до наступления первых менструаций. Эти данные свидетельствуют о том, что, по крайней мере у некоторых девочек двухфазная

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

обратная реакция на эстрадиол не является мерой, ограничивающей скорость установления регулярных овуляторных менструаций. Нерегулярные менструации были связаны с низким гинекологическим возрастом, низким ИМТ, хроническими неспецифическими заболеваниями легких или аллергическими заболеваниями, потерей веса и стрессом [34].

Розенфилд предположил, что низкоамплитудные гормональные циклы возникают в раннем периоде полового созревания, причем ночные показатели выше дневных. Действительно, возможно, все гормональные компоненты гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы работают на уровне взрослых, но гормональные сигналы слабы и медленно повышаются до уровней, которые можно обнаружить [35].

Предыдущие эпидемиологические исследования, документирующие возраст достижения регулярной менструации, были проведены в популяциях девочек, отличающихся от современного населения США. Среди них преобладали представительницы европеоидной расы, однако известно, что девушки афроамериканского происхождения достигают менархе и проходят половое созревание раньше. Это связано отчасти с повышением ИМТ, но также, возможно, и с другими факторами [36]. Вполне вероятно, что в ранее изученных выборках было больше девочек с нарушениями нутритивного статуса по сегодняшним стандартам. Однако в этих ранних исследованиях отсутствуют данные о весе или ИМТ [29, 37, 38]. Учитывая высокие показатели ожирения среди подростков у нынешнего населения США и увеличение массы жировых отложений у девочек-подростков в Соединенных Штатах за последнее столетие, вполне вероятно, что любое влияние, которое может оказать низкая масса тела на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, сегодня в обществе минимизировано [40]. Ожидаемо, что фактическая ликвидация недоедания привела бы к сокращению общего возраста менархе в популяционных исследованиях. Однако по факту это не однозначно. В одном 50-летнем когортном и семейном исследовании популяционной выборки в Огайо было показано, что более высокий ИМТ не был связан с более ранним возрастом менархе [41]. Однако в этой выборке были минимально представлены этнические меньшинства, а средний возраст менархе составлял 12,7 года до 1954 г. и 12,6 года после 1954 г., с минимальным снижением. Вполне возможно, что общий состав тела и ИМТ в этой выборке были оптимальными до 1954 г. (т.е. в той выборке было мало девочек с критически сниженным весом). Данные NHANES за 1999–2004 гг., изучавшие возраст первого менархе у 6788 женщин старше 20 лет в Соединенных Штатах, показали снижение среднего возраста менархе с 13,3 года до 1920 г. до 12,4 года у молодых женщин, родившихся в период 1980–1984 гг. Хотя тенденция к снижению была наиболее заметна среди чернокожих неиспаноязычных девушек, значительное снижение возраста менархе было также зафиксировано среди неиспаноязычных представительниц европеиоидной расы и американок мексиканского происхождения. Связь между ИМТ и возрастом менархе в данном исследовании не изучалась [42].

Представление о том, что масса тела или жировые отложения являются определяющими для созревания гипоталамо-гипофизарной системы у девочек, также подтверждается клиническими данными, показывающими повышение содержания лептина, связанное с половым созреванием. Кроме того, в развивающихся странах существуют различия в сроках наступления половой зрелости у девочек, находящихся в благополучных и неблагополучных условиях, причем более ранние возрастные периоды менархе отмечаются у благополучных девочек [43]. Используя данные Национального исследования состояния здоровья населения в 1959–1962 гг. (NHES) и NHANES с 1971 по 1994 г. и с 1999 по 2008 г., Кригер и др. оценивали 50-летнюю тенденцию возраста наступления менархе среди неиспаноязычных чернокожих и белокожих девушек США и ее связь с социально-экономическим статусом и расой/этнической принадлежностью [44]. Хотя за 50-летний промежуток времени средний возраст менархе снизился в обеих группах, в процентилях белые женщины с самым низким доходом имели более высокий средний возраст менархе, чем в процентилях женщины с самым высоким доходом до 1962 г., причем эта тенденция была обратной в 2005–2008 гг., когда наблюдался меньший средний возраст менархе в процентилях у женщин с самым низким доходом. В отличие от этих результатов, среди чернокожих женщин за этот период не наблюдалось никаких социально-экономических тенденций [44]. С течением времени возрастала доля женщин с менархе в возрасте менее 11 лет как у белых, так и у чернокожих женщин с более низким социально-экономическим статусом.

Хотя в этом исследовании не рассматривалась связь между ИМТ и возрастом при наступлении менархе, общее снижение возраста менархе как среди чернокожих, так и среди белых женщин, вероятно, связано с улучшением питания, сокращением бедности среди детей до 1970 г., а затем с увеличением ожирения среди всех социально-экономических слоев и расовых/этнических групп [46, 47]. Для объяснения этих тенденций и более глубокого понимания социальных и биологических детерминант возраста при менархе необходимы дополнительные исследования, оценивающие взаимосвязь между ИМТ, социально-экономическим статусом, а также расой и этнической принадлежностью. Неизвестно, связаны ли эти различия с нутритивным статусом, физической активностью или расходом энергии, а также с предполагаемыми экологическими стрессорами, связанными с доходом. Предполагается также, что воздействие окружающей среды способствует тенденции к более раннему половому созреванию в обществах западных стран. Нарушающие работу эндокринной системы вещества, содержащиеся в пластике, широко распространены в промышленно развитых обществах, и у большинства людей имеется заметный уровень их воздействия. В целом эти соединения слабо связываются с рецепторами половых стероидов, и их сигнализация, вероятно, будет подавлена эндогенными половыми стероидами у здоровых мужчин и женщин репродуктивного возраста. Однако на крайних этапах репродуктивной жизни у женщин и в препубертате

WorldPeace!

у мужчин эти смешанные половые стероидные агонисты могут определенным образом нефизиологично воздействовать на репродуктивную систему.

Известные и предполагаемые механизмы, инициирующие половое созревание, рассматриваются в другом разделе данной книги. Мы же сосредоточимся на нормальной эпидемиологии полового созревания у мальчиков и девочек.

Как жировая ткань влияет на систему ГГЯ?

- Лептин является разрешающим сигналом для гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и, видимо, сигнализирует, когда запасы питательных веществ достаточны для размножения.
- Другие адипокины могут оказывать влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему, но их воздействие может быть косвенным и/или регулироваться реакциями воспаления.
- На моделях человека и животных были показаны убедительные связи между орексигенным пептидом и секрецией половых стероидов.

Лептин и его влияние на репродуктивную систему

Лептин — это белок с молекулярным весом 16 кДа, вырабатывающийся преимущественно адипоцитами. Первоначально описанный как фактор насыщения, он передает афферентный сигнал ЦНС о запасах жира в организме. У мышей с дефицитом белка лептина (ob/ob) или рецептора лептина (db/db) проявляются гиперфагия, выраженное ожирение и центральный гипогонадотропный гипогонадизм. Было высказано предположение, что лептин осуществляет двойную модуляцию энергетического баланса, основанную на состоянии энергетической регуляции организма. Когда потребление энергии равно ее расходованию, концентрация лептина отражает общую массу жира в организме. В качестве альтернативы в условиях энергетического дисбаланса лептин функционирует как «датчик» энергетического дисбаланса, его концентрация снижается при снижении массы тела и повышается при положительном энергетическом балансе (подробнее см. [49]). Было показано, что лептин модулирует частоту импульсов ГнРГ *in vitro* [50]. Он действует не непосредственно на нейроны, продуцирующие ГнРГ, а скорее по косвенным путям через интернейроны, секретирующие гипоталамические нейропептиды, такие как нейропептид Y (NPY), галаниноподобный белок, меланоцитарный стимулирующий гормон (MSH) и эндогенные опиоиды.

Функция лептина как периферического сигнала от жировой ткани к центральным отделам регуляции репродукции позволила предположить, что он был недостающим звеном в гипотезе Frisch [52] и, таким образом, служил главным триггером пубертатного развития. Роль лептина, хотя и важна, но недостаточна для того, чтобы обеспечить пубертатное созревание само по себе. Лептин нивелирует задержку пубертата у мышей с дефицитом лептина [53]. При введении здоровым животным предпубертатного возраста лептин ускоряет половое развитие, что проявляется ускорением открытия вагинального отверстия [54]. Однако, когда Cheung и соавторы оценивали временную последовательность событий пубертата у грызунов [55, 56], достоверного повышения уровня лептина в сыворотке крови до пубертатного развития не было обнаружено. Кроме того, экспрессия рибонуклеиновой кислоты, кодирующей рецептор лептина-мессенджера (мРНК) в гипоталамусе самок мышей не увеличивалась с наступлением пубертата. Наконец, введение лептина голодным животным приводило к развитию эструса так же, как и у животных контрольной группы с ограниченным питанием, но без введения лептина, но быстрее всего эструс наступал у животных, которых кормили *ad libitum*. Вкупе эти результаты показывают, что лептин обеспечивает информирование мозга о наличии необходимых адекватных запасов энергии в организме, таким образом разрешая, но не инициируя половое созревание.

У людей уровень лептина заметно повышен при ожирении [57] и беременности [58] и в целом выше у женщин, чем у мужчин [59]. Как и у грызунов, дефицит лептина или рецептора лептина у людей, хотя и редко, но приводит к развитию раннего ожирения и гипогонадотропного гипогонадизма различной степени [60, 61]. Было описано резкое ускорение полового созревания при введении лептина девочке с дефицитом лептина и задержкой пубертата [62].

В норме уровень лептина в сыворотке крови повышается в детском возрасте, причем наиболее высокие концентрации наблюдаются у детей, набирающих наибольший вес; более высокие концентрации сывороточного лептина связаны с более ранним наступлением менархе. У мальчиков с конституциональной задержкой полового развития для ускорения полового созревания повышение лептина не требовалось [64]. Кроме того, у двух женщин с липоатрофическим диабетом и хронической гиполептинемией менархе наступало в срок, деторождение было сохранено, что позволяет предположить, что нормальное половое созревание возможно даже при очень низких уровнях лептина в сыворотке крови. Таким образом, хотя лептин и не действует как «триггер», он каким-то образом передает организму необходимое метаболическое разрешение на подготовку к деторождению. У женщины с аменореей гипоталамического происхождения, с дефицитом веса или без него в ответ на введение лептина в качестве провоцирующего фактора наблюдается улучшение менструальных циклов и восстановление регулярной пульсирующей секреции ГнРГ-ЛГ [66, 67]. Лептин остается основной молекулой среди известных в настоящее время адипокинов, играющих важную роль в репродукции.

Лептин оказывает мультифакторное действие на периферические компоненты репродуктивной системы у разных животных и в моделях. В гонадах лептин был обнаружен в фолликулярной жидкости яичников, а рецептор лептина был локализован в гранулезной ткани человека, текальных клетках и клетках Лейдига. На модели крупного рогатого скота лептин снижал

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

гонадотропин-опосредованную продукцию половых стероидов в гранулезных и текальных клетках [68]. У людей лептин может прерывать нормальное созревание яйцеклеток [69] и коррелирует с худшей способностью к имплантации [70, 71]. Было выдвинуто предположение, что преобладающий эффект лептина на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему зависит от его концентрации, в результате чего низкое содержание лептина оказывает отрицательное центральное действие, а повышенное — отрицательное периферическое действие на уровне половых желез или эмбриона.

Другие молекулы, которые могут опосредовать метаболические сигналы с гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системой

Адипонектин, другой значимый адипокин, является наиболее распространенным транскриптом гена жировой ткани и естественным лигандом рецептора гамма, активируемого пероксисомными пролифераторами (PPAR-gamma) [72]. Он играет общую защитную роль при развитии инсулинорезистентности, и его содержание значительно снижается прежде всего при ожирении и сахарном диабете 2-го типа [73]. Концентрация адипонектина в плазме крови выявляет половой диморфизм, причем у взрослых женщин этот показатель значительно выше, чем у мужчин [73]; у детей препубертатного возраста половые различия отсутствуют. Уровни адипонектина значительно снижаются после полового созревания [74]; однако остается неясным, является ли это следствием увеличения массы тела или самостоятельным явлением.

Грелин, вырабатывающийся в желудке пептид из 28 аминокислот, является лигандом для рецептора секреции гормона роста [75]. Грелин служит центральным стимулятором аппетита, который регулирует чувство голода, стимулирует начало приема пищи [76] и является еще одним предполагаемым связующим звеном между метаболической и репродуктивной системами. В межгрупповых исследованиях концентрация грелина снижается с детства до подросткового возраста [77], но у детей с преждевременным половым созреванием центрального генеза не наблюдается увеличения содержания грелина в сыворотке крови после лечения агонистами ГнРГ [78]. У низкорослых детей введение экзогенных половых стероидов снижало уровень грелина в сыворотке крови мальчиков, но не девочек [79]. Хотя группа исследователей связала падение уровня грелина с ИФР-1и ИФР-связывающими белками в качестве предполагаемого механизма ускорения роста в пубертате [80], для оценки роли грелина в пубертатном развитии и репродукции необходимы более масштабные лонгитудинальные исследования.

Воспалительные цитокины, в частности ФНО-α и IL-6, продуцируются жировой тканью, их содержание повышается при ожирении. На обезьянах было показано, что лептин модулирует этот воспалительный ответ [81]. Снижение веса приводит к уменьшению инфильтрации макрофагами жировой ткани и улучшению цитокинового профиля [82]. У подростков с ожирением уровень С-реактивного белка значительно повышен, что является первым признаком того, что системное воспаление начинается в молодом возрасте [83]. В настоящее время неизвестно, может ли вмешательство в этот воспалительный ответ уменьшить некоторые последствия ожирения для репродуктивной системы. С другой стороны, гормональный статус индивидуума может быть связан с уровнем воспалительных цитокинов. Недавние исследования продемонстрировали связь между вазомоторными симптомами и ИЛ-8, показывая, что низкие уровни эстрогенов определенным образом модулируют экспрессию этого цитокина [84, 85].

NPY, представитель группы панкреатических полипептидов, является нейромедиатором из 36 аминокислот, преимущественно находящимся в симпатических нейронах [86]. NPY является одним из самых мощных известных орексигенных пептидов. Недавно было показано, что при периферическом введении он стимулирует ангиогенез, пролиферацию и дифференцировку в жировой ткани [87]. Лептин уменьшает транскрипцию гена NPY в дугообразном ядре [88], тем самым посылая сигнал к уменьшению потребления пищи. У самца макаки-резуса отключение рецептора NPY привело к преждевременному высвобождению ГнРГ, что указывает на участие NPY в торможении препубертатной генерации выбросов ГнРГ [89].

Регуляция пищевого поведения и накопления жира стероидными половыми гормонами

Дугообразное ядро медиобазальных отделов гипоталамуса является центральным звеном передачи сигналов о жировых отложениях и местом высвобождения ГнРГ. Он суммирует эффекты орексигенных молекул, таких как NPY и агути-родственный белок (AGRP), и анорексигенных, таких как альфа-меланоцит-стимулирующий белок, кортикотропин-рилизинг-гормон и опиоиды. У крыс введение экзогенного лептина приводит к снижению регуляции NPY и AGRP. Экспрессия рецепторов лептина в дугообразном ядре и вентромедиальных ядрах гипоталамуса позволяет предположить, что это отдел модуляции влияния лептина на репродуктивную систему [69, 91]. Последние данные свидетельствуют о том, что гипоталамические нейроны, экспрессирующие рецептор эстрогена ЭРα, регулируют как пищевое поведение, так и активность. Целенаправленное исключение влияния ЭРα на нейроны, синтезирующие проопиомеланокортин (ПОМК) само по себе приводит к гиперфагии, но целенаправленное исключение действия ЭРα на нейроны, синтезирующие стероидогенный фактор-1 (SF-1), приводит к гиперфагии и снижению активности обмена веществ; исключение влияния ЭРα на обе эти разновидности нейронов вызывает гиперфагию, гипометаболизм и абдоминальное ожирение [92]. Кроме того, разрушение ЭРα в этих областях гипоталамуса вызывает репродуктивную дисфункцию. Эти данные указывают на его существенную и, возможно, динамическую роль в чувствительности гипоталамуса к эстрогенам и в метаболизме.

World peace!

Как масса тела влияет на половое созревание и репродуктивную функцию у взрослых?

- Масса тела при рождении и выраженность «догоняющего» роста могут влиять на время и темп полового созревания.
- Ожирение связано с более ранним началом полового созревания.
- Ожирение способствует наступлению полового созревания у девочек, но увеличивает продолжительность пубертата.
- Ожирение задерживает и удлиняет пубертатный период у мальчиков.

Питание в детском возрасте и отклонения в половом созревании

При ограничениях в питании половое созревание задерживается. Влияние ожирения на сроки полового созревания в последнее время было изучено у молодых людей с избытком массы тела и преждевременным началом полового созревания, у детей с низкой массой тела при рождении и быстрым постнатальным набором веса, а также у мальчиков и девочек с неосложненным ожирением. Эти факторы будут рассмотрены в отдельных разделах, поскольку они все отражают патофизиологию связанных с питанием репродуктивных нарушений у взрослых.

Влияние ограничений в питании

Pugliese и коллеги наблюдали девять мальчиков и пять девочек в возрасте от 9 до 17 лет с нарушением роста и задержкой полового созревания вследствие недоедания, вызванного добровольным ограничением калорийности пищи [93]. У этих детей, ограничивавших потребление калорий из-за страха перед ожирением, увеличение линейного роста и прогрессирование полового созревания возобновились с возобновлением соответствующего возрасту потребления калорий. Matejek и коллеги изучили взаимосвязь между уровнем лептина, жировыми запасами и уровнем половых гормонов у 13 юных передовых гимнасток и 9 девочек-подростков с психогенной анорексией [94]. У девочек с психогенной анорексией уровни лептина были ниже нормы и коррелировали с жировой массой, самые низкие показатели были у гимнасток. В обеих группах уровень эстрадиола был низким, а менархе — запоздалым. Догоняющий рост и вес у иммигрантов и усыновленных детей, которые переезжают из развивающихся стран в развитые, ассоциируется с преждевременным менархе [95]. Lundeen и др. недавно изучили связь между ранним ростом и временем и темпом полового созревания у преимущественно чернокожих южноафриканских подростков из семей с низким уровнем СЭС в Соуэто. Анализируя антропометрические данные и показатели пубертата ежегодно в возрасте от 9 до 16 лет у 3273 детей, родившихся в начале 1990-х гг., авторы обнаружили, что рост и ИМТ в раннем детстве были положительно связаны с темпом полового созревания. Авторы предполагают, что усилия по улучшению здоровья и роста детей в этой области после отмены апартеида, возможно, способствовали появлению долговременной тенденции к снижению возраста полового созревания в течение исследуемого периода [96]. Вместе взятые, эти исследования подтверждают гипотезу, что критическая масса жира в организме необходима для нормального пубертатного развития.

Значение низкой массы тела при рождении и недоношенности

Низкая масса тела (НМТ) ниже показателей нормы для гестационного срока (МГВ) и недоношенность связаны с преждевременным началом полового созревания (появлением лобковых волос раньше 8 лет) и ранним и ускоренным половым созреванием у девочек [97–100]. Пренатальный стресс, связанный с недоношенностью, может оказывать независимое или суммирующее влияние на запрограммированное развитие, обусловленное ограничением роста. У детей с НМТ более высокие уровни дегидроэпиандростерона по сравнению с детьми с нормальным весом, что указывает на стимуляцию преждевременного полового созревания [99, 101], также НМТ связан с повышенной вероятностью развития СПКЯ. Хотя большинство исследований указывают на то, что МГВ ассоциируется с преждевременным началом полового созревания и более ранним началом менархе [102], van Weissenbruch и коллеги не наблюдали различий в сроках и прогрессировании полового созревания, включая возраст менархе, между девочками с МГВ и девочками, которые развивались соответственно гестационному возрасту [101]; другое исследование показало, что МГВ ассоциируется с задержкой полового созревания [103]. Позже Shim и др. наблюдали более низкий рост во взрослом возрасте девочек, родившихся с МГВ, однако масса тела при рождении не была связана с возрастом менархе [104]. Результаты исследований, связывающих вес при рождении с возрастом менархе, были вариабельны в одинаковой степени, от полного отсутствия связи до ассоциации более низкого веса при рождении с более ранним началом полового созревания [105–107].

Коллективная работа дает дальнейшее представление о прогрессировании полового созревания у девочек с преждевременным половым созреванием. [108, 109]. Ibanez и др. зарегистрировали различия в сроках наступления половой зрелости и менархе в зависимости от степени снижения роста внутриутробно у 187 северных испанских девочек, которые наблюдались с момента рождения и до достижения ими зрелого возраста [108]. У девочек с преждевременным половым созреванием и НМТ менархе наступало на 8–10 месяцев раньше, а рост во взрослом возрасте был на целых 6,5 см ниже, чем у девочек без НМТ. У девочек с НМТ и преждевременным половым созреванием наблюдалось ускоренное начало полового созревания и прогрессирование до взрослого состояния, но потеря в темпе роста по большей части наблюдалась до наступления полового созревания и даже до развития преждевременного пубертата. Низкие уровни

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

в циркулирующей крови глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ; маркер гиперинсулинемической инсулинорезистентности у девочек без диабета) [99] и гиперлептинемии, могут способствовать ускоренному наступлению и прогрессированию полового созревания у девочек с НМТ и преждевременным половым созреванием. Тяжелое пре- и постнатальное отставание в росте, связанное с резистентностью к инсулину и фенотипом преждевременного полового созревания, может быть сопряжено с нарушениями метилирования ИФР-2, однако для выяснения точного механизма этой взаимосвязи необходимы дальнейшие исследования [110]. В дортмундском Диетологическом и антропометрическом исследовании (DONALD) наблюдали 215 детей на предмет влияния ранних воздействий на начало полового созревания. Авторы обнаружили, что у детей с весом от 2500 до 3000 г при рождении ростовой скачок (определяемый как возраст с минимальной скоростью роста в начале пубертатного роста) начинался примерно на 7 месяцев раньше, чем у детей весом более 3000 г при рождении. У детей с НМТ и быстрой прибавкой массы тела в первые 2 года жизни начало скачка в росте отмечалось на 4 месяца раньше, чем у детей с нормальной прибавкой массы тела, что свидетельствует о более раннем наступлении полового созревания. Также у этих детей возраст пиковой скорости роста наступал раньше, и у девочек менархе наступало раньше, что свидетельствует о более прогрессивном половом созревании. Эти факторы не зависели от ИМТ в предпубертатном периоде, что позволяет предположить: вне зависимости от влияния массы жировой ткани в организме на сроки полового созревания могут влиять другие факторы жизни в детстве [109]. Действительно, сроки постнатального увеличения веса являются важным прогностическим фактором для возраста наступления менархе, причем более ранний возраст менархе более тесно связан с ранним постнатальным увеличением веса у младенцев, рожденных с СЗРП [111, 112].

Выводы, касающиеся взаимосвязи между массой тела при рождении и началом полового созревания, меняются и не подразумевают простой прямой зависимости. Такая вариабельность может быть частично объяснена тем, что для установления начала и развития пубертатного периода используются различные методы: стадии по Таннеру, начало роста молочных желез, преждевременное половое созревание под влиянием гиперфункции коры надпочечников, скорость роста и начало скачка в росте или менархе, а также различные методы измерения жировой массы или состава тела.

Значение неосложненного ожирения у девочек

Данные долгосрочных и межгрупповых исследований, проведенных с 1970-х гг., показали тесную связь между ожирением и ранним началом полового созревания у девочек. Большинство членов экспертной группы, недавно созванной для обзора исследований, проведенных в период с 1940 по 1994 г., оценивающих общие тенденции пубертатного периода, пришли к выводу, что телархе и менархе наступают раньше у девочек из США [113]. Такие тенденции совпадают с ростом распространенности ожирения, а это позволяет предположить, что увеличение ожирения связано с более ранним пубертатным развитием. Несколько авторов исследовали взаимосвязь между ожирением и ранним половым созреванием у девочек. По сравнению с девочками, не страдающими ожирением, у девочек с ожирением более раннее наступление менархе было выявлено в Японии (на 9 месяцев раньше) и Таиланде (на 0,9 года раньше) [115]. Раннее наступление менархе также было связано с повышенным риском ожирения у взрослых и указывает на то, что раннее наступление менархе может предшествовать развитию ожирения [116, 117]. Однако другие исследования показали, что ожирение предшествует раннему наступлению менархе. Cooper и его коллеги обнаружили, что возраст при менархе был обратно связан с весом в 7 лет [118], а He и Karlberg отметили, что нарастающее увеличение ИМТ в возрасте от 2 до 8 лет было связано с ранним началом пубертатного скачка роста как у мальчиков, так и у девочек [119]. В длительном исследовании Fels изучалась взаимосвязь между средним возрастом менархе и одновременным изменением ИМТ в возрасте от 3 до 35 лет в последовательных когортах (родившихся в 1929–1990 гг.) [120]. Хотя возраст менархе в когорте рожденных в 1980-х гг. был значительно ниже, чем у родившихся ранее девочек, эти данные совпадают с данными нескольких последних отчетов, которые свидетельствуют о снижении среднего возраста наступления менархе у девочек в США за последние 20 лет, причем снижение возраста менархе не было связано с одновременным значительным увеличением ИМТ в детском или подростковом возрасте. В ходе длительного исследования, оценивающего связь между ИМТ и началом полового созревания у 354 девочек, Lee и коллеги обнаружили, что увеличение ИМТ уже в возрасте 3 лет, а также в возрасте от 3 до 6 лет было связано с более ранним началом полового созревания [121]. Хотя эти результаты не доказывают причинно-следственной связи, они позволяют предположить, что повышенное ожирение предшествует раннему половому созреванию.

Была обнаружена связь преждевременного полового созревания с ожирением у детей [98], а у девочек с преждевременным началом полового созревания, как правило, имеется склонность к гиперинсулинемии [99] и инсулинорезистентности [122–125], особенно если в анамнезе имелся низкий вес при рождении. Однако пубертатное развитие, по-видимому, альтернативно регулируется у девочек с неосложненным ожирением (т.е. ожирением, которое не осложняется преждевременным половым созреванием или СПКЯ). Неясно, связано ли у девочек с избыточной массой тела раннее развитие молочных желез и центральная активация системы ГнРГ–гонадотропина или же синтезируемые в других местах эстрогены отвечают за развитие ткани молочной железы. Повышенная выработка эстрогенов происходит в результате периферического превращения андростендиона ароматазой, содержащейся в жировой ткани [126]. Кроме того, гиперинсулинемия, которая

WorldBooks!

приводит к снижению содержания белка, связывающего половые гормоны и повышению уровня свободных эстрогенов и андрогенов в циркулирующей крови, была ассоциирована с избыточным общим и центральным ожирением [97, 123, 127]. Видимо, фармакологическая сенсибилизация к инсулину оптимизирует массу тела и дислипидемию и задерживает или предотвращает прогрессирование СПКЯ [124, 128]. Эти данные свидетельствуют в пользу связи между ожирением и последующим развитием СПКЯ.

Хотя половое созревание у девочек с ожирением может начинаться раньше, его развитие в данном случае, по-видимому, замедляется [1]. Причины этого до конца не выяснены, однако некоторые недавние работы дают ключ к разгадке. У 981 девочки с идиопатическим преждевременным половым созреванием [2], а также в группе из 333 девочек с преждевременным половым созреванием центрального генеза [3] при увеличении ИМТ наблюдалось снижение выработки ЛГ в ответ на экзогенный ГнРГ. Так же, как и у взрослых, ожирение может сдерживать воздействие на репродуктивную систему, снижая чувствительность гипофиза к эндогенному ГнРГ. Однако остается неясным, каким образом ожирение может одновременно способствовать наступлению пубертатного созревания и замедлять его прогрессирование. Возможно, повышенная доступность половых стероидов, обеспечиваемая избытком жировой ткани, способствует более раннему началу полового созревания.

Значение неосложненного ожирения у мальчиков

Данные исследований, оценивающих связь ожирения с началом пубертатного периода у мальчиков, противоречивы: много сообщений о связи между ожирением и более поздним началом полового созревания, тогда как другие свидетельствуют о более раннем наступлении полового созревания при ожирении. Используя данные Третьего национального исследования состояния здоровья и питания населения (NHANES III), Wang показал, что мальчики с более высоким ИМТ имеют больше шансов на более позднее, а не более раннее половое созревание [129].

Точность определения стадии полового развития у мальчиков в NHANES III была поставлена под сомнение на основании наблюдения Herman-Giddens и его коллег, согласно которому 25% 8-летних мальчиков были на 2-й стадии [130], но в то же время частота преждевременного полового созревания не повышалась, по критерию начала увеличения яичек в возрасте < 9 лет. Раннее определение стадии полового созревания (без оценки объема яичек) является субъективным, и несоответствующие критерии оценки гениталий могли привести к гипердиагностике у мальчиков в предпубертате как вступивших в половое созревание. Оценка начала пубертата с определением размера яичек дала различные результаты.

Используя орхидометрию, Crocker и др. измерили объем яичек у 439 преимущественно афроамериканских и белых мальчиков и обнаружили значительно меньший объем яичек у мальчиков с ожирением по сравнению с мальчиками без ожирения (7,5 против 9,2 мл) и пришли к выводу, что более позднее начало полового созревания у мальчиков связано с более высоким ИМТ [131]. В данном исследовании для оценки пубертата не применялся коэффициент согласия наблюдателей.

Напротив, Fu и др. сделан вывод о том, что ожирение может быть связано с более ранним началом полового созревания, продемонстрировав увеличение размера яичек у китайских мальчиков в предпубертате по сравнению с мальчиками, не страдающими ожирением (1,18 против 0,82 мкл) [132]. Кроме того, уровень утреннего ингибина В, ДГЭА и ДГЭА-С и костный возраст также были выше у лиц с ожирением по сравнению с мальчиками из группы контроля без ожирения.

Laron продемонстрировал, что у мальчиков-израильтян при ожирении, несмотря на более высокий рост и костный возраст, во всех возрастных группах по сравнению с контрольными не было различий между двумя группами во времени начала и развития пубархе, изменения голоса, объема яичек и размера полового члена [133].

В недавнем исследовании Lee и др. повторно проанализировали большую, этнически разнообразную (n = 1931 представитель белой расы, n = 1000 афроамериканцев и n = 941 латиноамериканец) выборку данных по пубертатному периоду, полученных в ходе изучения анализа Американской академии педиатрии параметров для оценки связи между избыточным весом, ожирением и временем пубертата у мальчиков из США. Стадирование пубертата проводилось клиницистами, которые были обучены оценивать объем яичек, гениталии и лобковое оволосение по шкале Таннера. Согласие наблюдателей обеспечивалось за счет использования учебного пособия, двухкомпонентного обследования перед включением в исследование и использования внутриклассовых корреляций для оценки лобковых волос (0,94) и развития гениталий (0,83).

Авторы обнаружили, что по сравнению с мальчиками с нормальным весом или ожирением, мальчики с избыточным весом переживали более раннее половое созревание. Напротив, по сравнению с мальчиками с нормальным или избыточным весом, мальчики с ожирением переживали позднее половое созревание. Отсутствие совпадений в различных исследованиях, изучающих связь между ожирением и началом полового созревания, может быть связано с различиями в методах определения начала полового созревания, а также с существенными различиями в выборках. Кроме того, если предположить, что активность ароматазы жировой ткани может приводить к избыточной выработке эстрогенов у мальчиков, дополнительные эстрогены при ожирении могут подавлять начало полового созревания в еще большей степени у мальчиков с ожирением по сравнению с мальчиками с избыточным весом, где на более низких уровнях они могут стимулировать начало полового созревания [134]. В большинстве исследований различия между мальчиками с избыточным весом и ожирением не проводятся, и поэтому не ясно, какая степень ожирения или избыточного веса влияет

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

на результаты, связанные с наступлением полового созревания в этих исследованиях.

Для более глубокого понимания связи ожирения с началом и прогрессированием пубертата были проведены долгосрочные исследования. В 10-летнем долгосрочном популяционном исследовании с участием 401 мальчика, включенного в исследование раннего ухода за детьми и развития молодежи Национального института здоровья детей и развития человеческого потенциала, Lee и его коллеги обнаружили, что более высокая траектория Z-балла ИМТ в раннем и среднем детском возрасте была связана с более поздним началом полового созревания [135]. Больше (14%) мальчиков с самой высокой траекторией ИМТ находились в предпубертате (по данным визуального осмотра, 1-я стадия по Таннеру) в возрасте 11,5 года, чем мальчики с самой низкой траекторией ИМТ (7,7%), что указывает скорее на задержку, чем на ускорение полового созревания у мальчиков с ожирением. Vizmanos и его коллеги, отслеживая 323 мальчика ежегодно для оценки наступления полового созревания в возрасте 11, 12, 13 или 14 лет, отметили положительную связь между ИМТ и возрастом наступления полового созревания (определяемого объемом яичек и развитием половых органов в соответствии со стадией по Таннеру), однако существенных различий в процентном содержании жира в организме между разными возрастами в начале полового созревания отмечено не было. Эти результаты показывают, что мальчикам, как и девочкам, требуется критическая масса жира для начала полового созревания [136]. Sorenson и его коллеги провели межгрупповое исследование с 1991 по 1993 г. и комбинированное межгрупповое и долгосрочное исследование с 2006 по 2008 г. [137]. Оценивая начало полового созревания на основе объема яичек и генитальной стадии у здоровых датских мальчиков, авторы обнаружили, что возраст начала полового созревания снизился на 3 месяца с 1991 по 2006 г. и что возраст начала генитальной и лобковой стадий 4 и 5 достигался значительно раньше в 2006 г. по сравнению с 1991 г. Кроме того, в течение этого периода времени ИМТ значительно увеличился. Важно отметить, что более раннее начало увеличения яичек в пубертате в 2006 г. по сравнению с 1991 г. нивелировалось после поправки на ИМТ — это указывает на то, что ИМТ, по крайней мере частично, объясняет эти выводы.

Juul и коллеги изучили начало полового созревания у 826 мальчиков и обнаружили, что, хотя они были выше по сравнению с юношами в 1964 г., сроки наступления полового созревания между исследованием 1964 г. и исследованием 1991–1993 гг. не изменились [138]. В другом 10-летнем долгосрочном исследовании Juul и коллеги использовали в качестве маркера позднего пубертатного развития у 463 мальчиков изменение голоса и обнаружили тенденцию к снижению возраста «ломки» голоса с 1994 по 2003 гг. Кроме того, у мальчиков с самым высоким ИМТ в возрасте 8 лет риск раннего изменения голоса был в 1,74 раза выше по сравнению с мальчиками с самым низким ИМТ [139].

Прослеживая зрелость скелета и линейное ускорение роста в младенчестве, детстве и подростковом возрасте от рождения до 18 лет у 521 участников долгосрочного исследования Fels, Johnson и коллеги обнаружили, что у взрослых с избыточным весом или ожирением был более развит скелете в течение всего периода детства. В то время как связанные с ИМТ различия в скорости достижения максимального роста наблюдались как у мальчиков, так и у девочек, эти различия уменьшались по мере прогрессирования полового созревания и к 18 годам взрослые с избыточным весом или ожирением не имели значительных отличий в росте по сравнению со сверстниками с нормальным весом [140].

Совсем недавно Song и др. для изучения взаимосвязи между спермархе и ИМТ использовали данные четырех межгрупповых Национальных опросов конституции и здоровья студентов Китая (1995, 2000, 2005 и 2010 гг.) [141]. В течение 15-летнего промежутка времени исследователи зафиксировали снижение возраста спермархе с 14,57 до 14,03 лет и наблюдали связь между более высоким ИМТ и более ранним возрастом начала спермархе. В последующем исследовании с использованием тех же наборов данных была выявлена аналогичная тенденция, свидетельствующая о снижении возраста спермархе у большинства из 11 групп этнических меньшинств с 1995 по 2010 г., а также связь между более высоким ИМТ и более ранним возрастом спермархе, что указывает на положительную связь между более высоким ИМТ и более ранним началом полового созревания [142]. Во всем мире, даже в долгосрочных исследованиях, взаимосвязи между ожирением и сроками полового созревания, по-видимому, различаются тем, как определяются и документируются маркеры полового созревания, а также определения избыточного веса и ожирения. Кроме того, этнические и расовые различия, вероятно, способствуют выявляемым различиям.

Ожирение и репродуктивная способность у взрослых

- Ожирение отрицательно влияет на репродуктивную способность на многих звеньях гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы.
- Существуют два фенотипа ожирения у женщин: гиперандрогенное ожирение, связанное с СПКЯ, и неосложненное ожирение без поликистоза яичников.
- Ожирение связано с повышенным риском развития преэклампсии и относительным гипогонадотропизмом.
- Эта патология, по-видимому, связана с нечувствительностью гипофиза к нормальной секреции ГнРГ.
- Как и у женщин, у мужчин ожирение ассоциируется с относительным гипогонадотропным гипогонадизмом.
- У мужчин снижение фертильности, по-видимому, связано только с более тяжелыми фенотипами ожирения.
- Снижение веса, вероятно, уменьшает связанную с ожирением репродуктивную дисфункцию.
- Необходимы дополнительные клинические испытания для определения необходимой оптимальной степени снижения веса и соответствующего времени восстановления после снижения веса перед попытками наступления беременности.

World peace!

Последнее исследование NHANES показывает, что более 35% всех взрослых в США страдают ожирением с ИМТ более 30 кг/м² [144]. Возможно, еще более тревожными являются недавние данные о женщинах США, родившихся в 1980-х гг., у которых, как было установлено, имеется до 21% более выраженная склонность к увеличению массы тела по сравнению с женщинами, родившимися в 1960-х гг. [146]. Таким образом, дальнейшая эскалация нынешних показателей ожирения, вероятно, произойдет с поколением 1980-х гг., и распространенность ожирения достигнет пика. Возможными причинами этих тенденций называют доступность высококалорийного питания и низкую физическая активность [147], однако однозначного ответа на вопрос, почему эпидемия ожирения не ослабевает, не существует.

Люди по-разному реагируют на факторы среды, связанные с ожирением. В близнецовых исследованиях до 60–70% общего изменения процентного содержания жира в организме было отнесено на счет генетики [148]. В 2007 г. в рамках исследования ассоциаций между геномными вариантами и фенотипическими признаками были выявлены множественные полиморфизмы однонуклеотидных фрагментов (SNPs) в гене, кодирующем жировую массу и связанный с ожирением транскрипт (FTO), как связующие между высокой массой тела и сахарным диабетом II типа [149]. Это важное открытие в понимании роли генетического фактора у пациентов с неосложненным или несиндромальным ожирением было подтверждено другими исследователями в контексте, что вариации FTO коррелируют с ожирением. Сообщалось, что до 16% взрослых, являющихся гомозиготными носителями аллеля FTO, весят на 3 кг больше и имеют до 70% повышенный риск ожирения по сравнению с теми, у кого данный аллель отсутствует [149]. Ген FTO впервые был обнаружен в 1999 г. на модели мутантных мышей с синдактилией (fused toe, Ft). Функции некоторых из удаленных в этой модели генов в то время не были известны, и один из этих генов был по удачному совпадению назван «Fatso (FTO)» из-за большого размера [151]. Последующие исследования показали, что FTO в основном функционирует как одноцепочечная РНК деметилаза [152, 153] и экспрессируется в гипоталамусе грызунов после пищевой депривации [154]. В то время как гены, предрасполагающие к ожирению, могут опосредовать нарушение расхода энергии, гены FTO, по-видимому, играют важную роль в регулировании потребления пищи. В исследованиях было обнаружено, что у людей с некоторыми аллелями FTO в зоне риска снижалось ощущение сытости и терялся контроль над питанием [155, 156].

СПКЯ (см. главу 21) является наиболее распространенной эндокринопатией, встречающейся у до 10% всех женщин репродуктивного возраста. Он часто сопровождается ожирением, и в некоторых исследованиях сообщалось о частоте ожирения до 50% среди женщин с СПКЯ. Ожирение, по-видимому, модулирует риск СПКЯ. В исследованиях азиатских популяций с более низким уровнем ожирения по сравнению с неазиатами обычно сообщается о меньшем числе участников с патологией, например о распространенности СПКЯ 2,2% в когорте из 915 китаянок, прошедших ежегодное медицинское обследование [158]. Точно так же в одном испанском исследовании сообщалось о распространенности СПКЯ 28,3% среди последовательно обследованных женщин с ожирением или избыточным весом, что было значимо выше 5,5%, зарегистрированные теми же исследователями среди худых женщин [159]. Недавно проведенное исследование среди полячек показало, что аллели риска FTO могут предопределять более выраженные эффекты у женщин с СПКЯ по сравнению с общей популяцией [160]. В данном исследовании среди 136 молодых женщин с СПКЯ была обнаружена разница в весе на 10 кг между носительницами аллеля риска FTO и женщинами, у которых этот аллель отсутствовал. Эта разница в 2–3 раза превышает цифры, которые выявлены в популяции населения в целом.

Недавний метаанализ 7 исследований 2548 женщин с СПКЯ подтвердил эту тенденцию [161]. Вновь выявленная связь между FTO и СПКЯ может отражать либо взаимодействие между физиологией FTO и окружающей средой, либо многофакторную и полигенную природу СПКЯ. Главная идея здесь заключается в том, что FTO может влиять на ожирение при СПКЯ, а СПКЯ, в свою очередь, может усиливать влияние FTO на ожирение. Хотя более полная картина всех генов, связанных с ожирением и репродуктивной способностью, все еще формируется, необходимо подчеркнуть, что признание их существования важно для понимания того, почему некоторые женщины особенно склонны к ожирению и его последствиям для репродуктивного здоровья.

Женщины

Ожирение у взрослых женщин связано с двумя репродуктивными фенотипами. При наличии выраженной гиперандрогении у генетически уязвимых женщин, в том числе с впервые выявленными аллелями риска FTO, может развиться СПКЯ в связи с увеличением веса. Эта позиция подтверждается многочисленными данными о положительном влиянии снижения веса на фертильность у женщин с ановуляцией, страдающих СПКЯ. Однако СПКЯ присутствует только у 5–7% взрослого населения, а в настоящее время распространенность ожирения среди женщин репродуктивного возраста значительно выше. Поэтому для объяснения репродуктивного фенотипа неосложненного ожирения, не связанного с СПКЯ, необходимо выдвинуть гипотезу о наличии второго механизма. Поскольку СПКЯ будет подробно рассмотрен в других разделах этой книги, в центре нашего обсуждения — модель репродуктивной дисфункции у женщин с неосложненным ожирением.

Повышение массы тела связано с уменьшением способности к зачатию как у женщин, так и у мужчин [18, 162, 163]. У женщин с избыточным весом и ожирением в позднем подростковом возрасте почти в 4 раза больше шансов никогда не забеременеть по сравнению с женщинами с нормальным весом [20]. Если беременность у них все же наступит, то у женщин с ожирением увеличатся репродуктивные потери и результаты

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

применения вспомогательных репродуктивных технологий будут хуже, чем у женщин с нормальным весом [164]. Среди 162 пациенток, проходивших протокол ЭКО в одном из медицинских центров [165] женщинам с ожирением требовалось больше гонадотропина, а количество полученных ооцитов было меньше, и показатели оплодотворения были на 45% ниже по сравнению с женщинами с нормальным весом. Fedorcsak и коллеги сообщили о схожих результатах в выборке из более чем 5000 циклов ЭКО у 2660 пар. Совокупное число живорождений у женщин с ИМТ более 30 кг/м^2 было на 10% ниже (41,4 против 50,3%) по сравнению с женщинами с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м^2 наряду с повышением потребности в гонадотропине и снижением количества ооцитов. Другие авторы сообщали о подобных негативных последствиях у женщин с избыточным весом, проходящих протоколы вспомогательных репродуктивных технологий [167]. Из 1293 женщин, вошедших в протокол ЭКО в одном американском центре, частота выбытия при ИМТ > 40 кг/м^2 была более чем в 2 раза выше, чем у женщин с нормальным весом (и более чем в 3 раза при ***отсутствии*** СПКЯ) [168], и линейную тенденцию к повышению риска развития преэклампсии и кесарева сечения.

Ожирение и преэклампсия

Преэклампсия осложняет течение беременности в 5–7% случаев, и ожирение у матери является постоянным фактором риска развития преэклампсии; однако механизмы развития этого осложнения не изучены [169, 170]. Установлена зависимость между степенью увеличения ИМТ и риском развития преэклампсии [170–173]. Например, при повышении ИМТ отношение шансов развития преэклампсии в сравнении с женщинами с нормальным ИМТ составляет 7,2 [175]. Связь между ожирением и риском развития преэклампсии наблюдалась в нескольких популяциях по всему миру, что позволяет предположить, что это явление не ограничивается западными культурами [4, 5]. Кроме того, увеличение ИМТ в пределах нормы также связано с повышенным риском развития преэклампсии [6]. Вероятно, жировая масса играет важную роль, и это подтверждается тем, что снижение веса снижает риск преэклампсии [7, 8]. Ожирение и преэклампсия связаны с окислительным стрессом [176–178] и маркерами системного воспаления. У лиц с ожирением и у женщин с преэклампсией повышены уровни С-реактивного белка и воспалительных цитокинов, ФНО-α, IL-6 и IL-8 в плазме крови [179–182]. Кроме того, у женщины с ожирением и преэклампсией часто имеются сопутствующие дислипидемии, инсулинорезистентность и нарушения функции эндотелия [183–185]. Эти общие моменты позволяют предположить, что предсуществующее системное воспаление может быть связующим звеном между ожирением и преэклампсией [186, 187].

Относительный гипогонадотропный гипогонадизм при ожирении

Относительный гипогонадотропный гипогонадизм при ожирении частично объясняет нарушения фертильности. Sherman и Korenman сообщили о большей продолжительности цикла, большей длительности фолликулярной фазы и снижении суточной секреции ЛГ, ФСГ и прогестерона в сочетании с гирсутизмом у женщин среднего возраста с избыточным весом или ожирением по сравнению с большей выборкой женщин с нормальным весом [188]. Grenman и коллеги сравнили 25 женщин с очень высоким ИМТ (средний вес = 120 кг) с 25 женщинами с нормальным весом и наблюдали снижение уровня эстрадиола (E_2), ГСПГ, андростендиона и ЛГ у женщин с ожирением [189]. Эти изменения частично регрессировали при быстром, но умеренном снижении веса (в среднем на 13,2 кг). Ряд исследователей сообщили о снижении уровня ингибина В в связи с увеличением веса [190–192], наряду с уменьшением содержания гонадотропинов и E_2 в фолликулярной фазе [193, 194]. Снижение секреции гонадотропина в фолликулярную фазу и прогестерона в лютеиновую фазу, наблюдаемое у женщин с большой массой тела, может объясняться относительно слабой стимуляцией фолликулогенеза ФСГ, хорошо описанной на модели обезьян [195].

Современные исследования животных и людей [17, 188, 196] постоянно указывают на нарушение амплитуды всплеска ЛГ в связи с ожирением. У резистентных к лептину крыс линии Zucker с ожирением, аналогичному ожирению у человека, наблюдается выраженное снижение амплитуды пульсовой выработки ЛГ, но не ее частоты [197]. Вероятно, некоторые последствия избыточного потребления питательных веществ играют определенную роль при репродуктивной дисфункции, связанной с ожирением. Jain и соавторы наблюдали резкое снижение амплитуды эндогенных импульсов ЛГ у женщин с ИМТ более 35 кг/м^2, что указывает на нарушение центральной регуляции репродуктивной функции, которое, в свою очередь, может привести к нарушению функции яичников и эндометрия. У женщин, ожидавших бариатрической операции и часто сдававших кровь на анализ, средняя амплитуда пульсового синтеза ЛГ составила 0,87 ± 0,1 по сравнению с 1,59 ± 0,15 МЕ/л у группы контроля с нормальным весом [17]. После операции, после того как снижение массы тела составило по крайней мере 25% от первоначальной и вес стабилизировался, наблюдалось частичное восстановление параметров выбросов ЛГ и менструального цикла до показателей контрольной группы с нормальным весом [198].

Как ингибин В, так и мюллерова ингибирующая субстанция (МИС) или АМГ снижаются у женщин с ожирением [191, 192], несмотря на более низкую общую секрецию половых стероидов в течение всего менструального цикла. Эти данные показывают, что уровень ФСГ у женщин с ожирением неадекватно низок для данного уровня ингибина В. Интересен тот факт, что секреция ингибина В подавляется при ожирении, поскольку ингибин В общеизвестен как маркер фолликулярного резерва [199]. Однако у тучных женщин более ранняя менопауза не наблюдается [200]. Двойное подавление как МИС, так и ингибина В при ожирении указывает на то, что на уровне яичников, возможно, действуют факторы, не связанные с малым фолликулярным резервом.

Worldpeace!

Появляется все больше данных о нарушении чувствительности гипофиза к ГнРГ как механизму, лежащему в основе относительного гипогонадотропного гипогонадизма при ожирении. У женщин с ожирением, получивших физиологический болюс 75 нг/кг ГнРГ, регистрируется нарушение ответной выработки ЛГ и ФСГ [10]. У женщин с нормальным весом введение липидов в условиях гиперинсулинемии и эугликемии, воспроизводящее избыток свободных жирных кислот и гиперинсулинемию при ожирении, продемонстрировало снижение циркулирующих ЛГ и ФСГ [9]. Эти данные свидетельствуют о том, что циркулирующие в крови вещества, связанные с фенотипом ожирения, могут влиять на секрецию гипофизом ЛГ и ФСГ.

Мыши с алиментарным ожирением (АО) проявляют гипогонадотропный гипогонадизм [201, 202], а у животных, устойчивых к связанной с АО репродуктивной дисфункции, активность системного воспаления снижена [203]. Недавние исследования, демонстрирующие способность меланокортина блокировать провоспалительные цитокины или пептид-опосредованное подавление ЛГ, указывают на возможный механизм, посредством которого секреция гипофизом ЛГ и ФСГ при ожирении снижается [202–204]. Таким образом, возникающая взаимосвязь между воспалением, усвоением питательных веществ и репродукцией может дать дополнительные ключи к объяснению репродуктивного фенотипа у женщин при ожирении.

Мужчины

В противоположность большому пулу литературы о влиянии ожирения на репродуктивную функцию у женщин, аналогичное влияние массы тела у мужчин на репродуктивную способность только в последнее время выходит на первый план внимания исследователей. У женщин с ожирением и партнером с избыточным весом или ожирением фертильность дополнительно снижается до 2 раз по сравнению с женщинами с избыточным весом, но партнерами мужского пола в нормальном весе [205]. Вероятен двойной механизм снижения фертильности, поскольку женщины с избыточным весом и ожирением обычно вступают в брак или сожительствуют с мужчинами аналогичного веса [206, 207]. На популяционном уровне несколько крупных наблюдательных исследований недавно продемонстрировали обратную связь между мужским ожирением и способностью к оплодотворению. Данные, полученные у американских фермеров, показали, что прирост ИМТ у мужчин на каждые 3 единицы был связан с 12% увеличением частоты бесплодия среди данных пар [162]. Аналогичным образом Датский национальный регистр когорт рождаемости указывает на связь степени ожирения у мужчин с поздним наступлением беременности [209]. Кроме того, данные о более чем 26 000 норвежских беременностей показали, что негативное влияние мужского ожирения на фертильность регистрировалось даже тогда, когда в анализ были включены данные о частоте полового акта, и свидетельствует о том, что данный эффект не был опосредован сексуальной дисфункцией [209]. В последнее время ожирение партнера-мужчины ассоциируется с уменьшением вероятности наступления беременности после ВРТ [210, 211].

Ожирение у мужчин может влиять на сперматогенез, оно было связано с ухудшением параметров спермограммы. Обследование более 500 бесплодных пар из штата Юта показало, что большая масса тела втрое увеличивает относительный риск олигоспермии и снижает общее количество подвижных сперматозоидов у мужчин с ИМТ более 30 кг/м^2 [212]. Подобные взаимосвязи были отмечены у здоровых молодых датских мужчин в ходе обследования перед призывом в армию [213] и у пациентов с бесплодием в Египте [214]. В подтверждение этих наблюдений было продемонстрировано увеличение фрагментации ДНК в сперме мужчин с ожирением [215–217]. Затем метаанализ, основанный на данных более чем 9700 мужчин из 14 исследований по всему миру, показал, что, по сравнению с мужчинами с нормальным ИМТ, у мужчин с избыточным весом и ожирением была выше склонность к олигоспермии и азооспермии [218]. Примечательно, что у мужчин с ИМТ более 30 кг/м^2 вероятность развития олигоспермии была примерно на 40% выше, а вероятность развития азооспермии — до 80% выше. Хотя конкретные механизмы, лежащие в основе этих взаимосвязей, остаются неизученными, можно констатировать, что ожирение приводит к репродуктивным гормональным перестройкам, которые могут негативно влиять на сперматогенез.

Как и у женщин с ожирением, у мужчин с ожирением наблюдалось снижение амплитуды выброса ЛГ, но без изменения его частоты [196]. Эндокринный профиль гипогонадотропного гипогонадизма у мужчин при ожирении приводит к значительному снижению уровня тестостерона и часто, но не всегда, ассоциируется с эректильной дисфункцией [220]. Также сообщалось о связи между гипоандрогенизмом и степенью ожирения, которая, как полагают, возникает с соответствующим увеличением содержания эстрогенов в сыворотке крови [221]. На патофизиологическом уровне обструктивное апноэ сна, обычно диагностируемое у мужчин при ожирении, было связано с изменениями уровня половых гормонов. В 1989 г. Grunstein и коллеги продемонстрировали снижение ночной секреции тестостерона у мужчин с ожирением и обструктивным апноэ сна. Было показано, что хирургическое (увулотомия) и консервативное (непрерывное поддержание положительного давления в дыхательных путях с помощью носового дыхания, нСИПАП) лечение обструктивного апноэ сна приводит к повышению уровня тестостерона в сыворотке крови [222, 223]. Было обнаружено, что у мужчин с ожирением и обструктивным апноэ сна содержание гонадотропинов гипофиза значительно снижено по сравнению с мужчинами из группы контроля с нормальным весом и частично восстанавливалось после коррекции гипоксии. Таким образом, потенциально обратимый гипогонадизм, связанный с обструктивным апноэ сна, и снижение фертильности и показателей спермограммы, сопряжены с мужским ожирением, дают веские основания для изучения закономерных последствий

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

симптоматического нарушения сна на сперматогенез. Это особенно актуально с учетом недавно продемонстрированного значительного повышения мужской фертильности с помощью антиоксидантов [226] и результатов исследований на модели алиментарного ожирения у мышей *de novo*, вызванного окислительным стрессом, повреждением ДНК сперматозоидов и снижением способности к оплодотворению [227].

Влияние снижения веса и бариатрической хирургии на репродуктивную функцию

У женщин с нормальным весом снижение массы тела всего лишь на 10–15% устраняет нарушения пульсовой выработки ЛГ [228]. В некоторых исследованиях сообщалось о незначительном улучшении фертильности у женщин с избыточным весом и ожирением при умеренном похудении с помощью диеты [229]. При поддержании достигнутых результатов менструальные циклы становятся более регулярными, а фертильность повышается [230]. Однако недавнее контролируемое исследование 574 женщин, страдающих ожирением и бесплодием, рандомизированных для участия в исследовании образа жизни, в результате которого средняя потеря веса составила 4,4 кг, продемонстрировало снижение живорожденности по сравнению с контролем на 0,77 (95% доверительный интервал 0,6–0,99). С другой стороны, пилотное исследование модификации образа жизни, включающее ограничение калоража рациона, препараты для похудения и физические упражнения у женщин с СПКЯ, которым планировалось проведение лечения кломифена цитратом после снижения веса, продемонстрировало, что показатели овуляции заметно улучшились после изменения образа жизни [11]. Необходимы дополнительные исследования живорожденности как результата, чтобы действительно определить, может ли снижение веса улучшить и нивелировать снижение фертильности, связанное с ожирением. Важно количественно оценить профит, потому что снижение веса с помощью модификации образа жизни, как известно, труднодостижимо и обратимо, если усилием воли не придерживаться диеты.

Бариатрическая хирургия приводит к выраженному и длительному снижению массы тела с уменьшением до 60% от цифры перед операцией. Большинство пациентов резко теряют от 1,4 до 1,8 кг в неделю в течение первых 6 месяцев, за которыми следует фаза плато в течение года. Главным механизмом снижения веса считается потребление небольших порций пищи из-за уменьшения объема желудка. У женщин, перенесших бариатрическую операцию, отмечалось улучшение менструального цикла и более высокие показатели фертильности [232]. Большинство литературных источников подтверждают благоприятное соотношение риска и пользы бариатрической хирургии у пациентов с ИМТ более 40 кг/м^2. У мужчин, за исключением одного случая необъяснимой остановки сперматогенеза после бариатрической операции, вызванного снижением веса [233], нет достаточного количества исследований оценки влияния похудения на способность к оплодотворению, самостоятельному или с вмешательством. В небольших сериях случаев у мужчин с ожирением наблюдалось общее улучшение уровня половых гормонов после снижения веса, с увеличением уровня ГСПГ и тестостерона и снижением уровня эстрогена после бариатрической операции. Учитывая растущую распространенность бариатрической хирургии для лечения морбидного ожирения, а также недавно озвученные показания для лечения сахарного диабета 2-го типа [236], необходимо в кратчайшие сроки провести надлежащие исследования влияния рисков хирургического вмешательства на репродуктивный потенциал мужчин и женщин.

Питание в молодом возрасте при наличии онкологического заболевания

- Значение питания при диагностике или лечении рака недооценивается в качестве причины репродуктивной дисфункции у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Злокачественные новообразования у детей составляют 1% от всех новых случаев онкологических заболеваний, диагностированных в Соединенных Штатах, и, по оценкам, в 2014 г. абсолютная цифра достигла 10 450 случаев [237]. Однако совершенствование химиотерапии, лучевой терапии и хирургии, а также поддерживающая терапия значительно повысили выживаемость и показатели излечения. Пациенты онколога — дети и взрослые молодого возраста — представляют собой особую популяцию, в которой питание и метаболический статус могут быть тесно связаны со статусом заболевания.

Нутритивный статус при диагностике рака

Хотя снижение веса может быть признаком злокачественного новообразования у взрослых, у детей, по-видимому, имеется хороший исходный нутритивный статус. На самом деле Carter и коллеги [238] выявили низкую частоту недоедания у 277 детей с впервые диагностированными опухолями. Недоедание, в случаях его обнаружения, было вызвано в первую очередь недостаточным потреблением калорий, а не дефицитом белка. Дети с запущенным онкологическим заболеванием или те, кто включен в интенсивные химиотерапевтические протоколы, подвергаются высокому риску снижения веса и недоедания. Кроме того, некоторые виды лечения, такие как облучение брюшной полости, хирургия, частая химиотерапия, тяжелая инфекция или боль, могут предрасполагать к ухудшению питания [240]. Новообразования головного мозга являются наиболее распространенными солидными опухолями у детей. В то время как некоторые опухоли поддаются хирургическому лечению, многие опухоли головного мозга требуют сочетания хирургического вмешательства, облучения и химиотерапии, что приводит к нарушению питания. Кроме того, длительное использование стероидов является распространенным явлением и может привести к осложнениям со стороны нутритивного статуса, таким как ожирение, с сопутствующими

истощенными белковыми резервами и метаболическими нарушениями, включая гипергликемию, миопатию и остеопороз [241, 242].

Недоедание было связано с рядом неблагоприятных клинических исходов, включая падение качества жизни, снижение ответа на лечение, повышенный риск токсичности химиотерапии и сокращение общей выживаемости [243–246]. Специфические последствия включают неспособность переносить агрессивную химиотерапию или облучение, частые перерывы в терапии из-за миелосупрессии, повышенный риск инфекции и снижение общей выживаемости. На самом деле у взрослых пациентов недоедание и уменьшение веса связаны с общим снижением медианы выживаемости и снижением работоспособности [247, 248]. В детской онкологии пациенты с недостаточным или избыточным весом при постановке диагноза показывают худшие результаты по сравнению с детьми, которые хорошо питаются [249–252]. Кроме того, у детей с солидными опухолями наблюдалась прямая зависимость между состоянием питания и безрецидивным периодом [248].

Проблемы питания у детей, перенесших онкологическое заболевание

Одновременно с нарушениями питания во время лечения рака в детском возрасте, связанными со снижением веса или плохим ростом, в последнее время новой проблемой для выживших пациентов является риск ожирения, избыточного содержания жира в организме и метаболического синдрома. Двумя основными факторами риска развития этих поздних эффектов являются краниальное облучение и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСКТ). Например, ожирение распространено у излеченных от острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), получавших краниальное облучение, что коррелирует со значительным снижением физической активности и энергозатрат. В исследовании Childhood Cancer Survivor Study, многоцентровом ретроспективном когортном исследовании детей, перенесших онкологическое заболевание, сообщалось о более высокой распространенности избыточного веса и ожирения у пациентов, получавших высокие дозы краниального облучения (≥ 20 гр) по сравнению со здоровыми ровесниками, особенно у девочек [257]. Нарушение работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и половой систем может приводить к различным гормональным дисфункциям со всеми вытекающими последствиями. Связь краниального облучения и ожирения частично обусловлена индуцированным радиацией дефицитом гормона роста и резистентностью к лептину [258–260]. Кроме того, была отмечена выраженная связь между гипогонадизмом и метаболическим синдромом [261, 262]. Однако даже пациенты, не получавшие лучевую терапию (а в настоящее время это большинство детей, прошедших лечение ОЛЛ), могут подвергаться риску ожирения как последствия терапии рака. Кроме ОЛЛ избыточный вес или ожирение увеличивают риск рецидива и снижают выживаемость при многих видах рака [12, 13]. Кроме того, избыточный вес связан с повышением смертности от всех видов злокачественных новообразований, вместе взятых [14, 15].

Элементы метаболического синдрома, включая инсулинорезистентность и дислипидемию, были обнаружены у пациентов, перенесших ОЛЛ; однако, по-видимому, распространенность наиболее высока у пациентов, получавших ГСКТ [263, 264]. Oudin и соавторы изучили распространенность и факторы риска, связанные с метаболическим синдромом у 184 молодых взрослых, перенесших лейкоз в детстве, и обнаружили общую распространенность 9,2% [261]. Кроме того, ГСКТ при общем облучении тела ассоциировалась с повышением уровня триглицеридов (ОР = 4,5, Р = 0,004), низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ОР = 2,5, Р = 0,02) и повышением уровня глюкозы в сыворотке крови натощак (ОР = 6,1, Р = 0,04). Помимо лабораторных отклонений, эти пациенты также подвержены риску сосудистых заболеваний. Например, исследование пациентов, перенесших рак в детстве, показало, что они имели в 8,2 раза больше шансов умереть от сердечно-сосудистых катастроф и были более склонны к развитию ишемической болезни сердца и цереброваскулярных событий, чем их здоровые братья и сестры (RR = 10,4 и 9,3 соответственно) [265–267].

Выводы

С момента постановки диагноза онкологического заболевания в детском возрасте питание должно быть интегрировано в систему ухода и восстановления. Рост и развитие детей должны обеспечиваться во время длительных курсов терапии, а также после лечения. Недоедание не следует воспринимать как неизбежное следствие злокачественных новообразований или их лечения. Аналогичным образом следует предпринимать меры по предупреждению ожирения и хронических расстройств метаболизма у людей на этапе долгосрочной выживаемости после перенесенного онкологического заболевания. Осложнения лечения рака, включая ожирение, метаболическую дисфункцию и гипогонадизм, нуждаются в дальнейшем исследовании и лечении.

Заключение

Стимулом к созреванию в пубертате, по-видимому, является усиление пульсирующих сигналов ГнРГ; однако многочисленные связи с гипоталамусом указывают, что существует одновременно несколько факторов, которые действуют как стимулирующие сигналы. Более того, вполне вероятно, что эти сигнальные пути являются «страховочными», поскольку в интересах выживания человеческого вида необходимо обеспечить репродуктивное созревание. Теперь ясно, что экологические модификаторы пубертатного перехода также вносят свой вклад в этот процесс. Психологические стрессоры, ксеноэстрогены и жировые отложения — это всего лишь три таких фактора, и ни один из них не имеет простой связи с процессом полового созревания, поскольку и ускорение, и задержка связаны с различными стрессорами и увеличением жировых отложений.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Ожирение является одной из основных проблем в сфере здоровья современного общества. Оно нарушает течение пубертатного процесса, индуцирует воспаление, вызывает нарушение экспрессии генов яичников и приводит к наследственной передаче кардиометаболических заболеваний. Важными задачами для будущей работы является изучение того, как ожирение оказывает свое неблагоприятное воздействие на репродуктивную функцию и как наилучшим образом подойти к его лечению, чтобы оптимизировать фертильность и свести к минимуму последствия для беременности и потомства матери, страдающей ожирением.

Основная библиография

Abodeely A, Roye GD, Harrington DT, et al: Pregnancy outcomes after bariatric surgery: maternal, fetal, and infant implications. *Surg Obes Relat Dis* 4 (3): 464–471, 2008.

Al-Safi ZA, Liu H, Carlson NE, et al: Estradiol priming improves gonadotrope sensitivity and pro-inflammatory cytokines in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 100 (11): 4372–4381, 2015.

Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, et al: The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. *Ann Epidemiol* 15 (7): 475–482, 2005.

Bordini B, Littlejohn E, Rosenfi eld RL: Blunted sleep-related luteinizing hormone rise in healthy premenarcheal pubertal girls with elevated body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 94 (4): 1168–1175, 2009.

Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348 (17): 1625–1638, 2003.

Chosich J, Bradford AP, Reusch JE, et al: Mimicking metabolic syndrome impairs the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in normal weight women. In The Endocrine Society's 97th annual meeting and expo, San Diego, CA, 2015.

Grundy MA, Woodcock S, Attwood SE: The surgical management of obesity in young women: consideration of the mother's and baby's health before, during, and after pregnancy. *Surg Endosc* 22 (10): 2107–2116, 2008.

Hauger MS, Gibbons L, Vik T, et al: Prepregnancy weight status and the risk of adverse pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87 (9): 953–959, 2008.

Hossain P, Kawar B, El Nahas M: Obesity and diabetes in the developing world-a growing challenge. *N Engl J Med* 356 (3): 213–215, 2007.

Legro RS, Dodson WC, Kunselman AR, et al: Benefi t of delayed fertility therapy with preconception weight loss over immediate therapy in obese women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 101 (7): 2658–2666, 2016.

McTiernan A, Irwin M, Vongruenigen V: Weight, physical activity, diet, and prognosis in breast and gynecologic cancers. *J Clin Oncol* 28 (26): 4074–4080, 2010.

Meyerhardt JA, Ma J, Courneya KS: Energetics in colorectal and prostate cancer. *J Clin Oncol* 28 (26): 4066–4073, 2010.

Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al: Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 62 (4): 243–274, 2012.

Sang LH, Seo YJ, Soon HJ: Infl uence of obesity on luteinizing hormone secretion during gonadotropin-releasing hormone stimulation tests in girls with central precocious puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 8 (4): 392–398, 2016.

Zhou XL, Fu JF, Jin JH, et al: [Effects of obesity on peak level of luteinizing hormone in gonadotropin-releasing hormone agonist test and obesity-related hormones in girls with central precocious puberty]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 17 (8): 763–768, 2015.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World peace!

ГЛАВА 19

Факторы внешней среды и репродукция

Патрис Саттон
Марья Г. Златник
Трэйси Дж. Вудраф
Линда С. Джудиче

Введение: репродуктивное здоровье и окружающая среда

- Зафиксированные неблагоприятные тенденции со стороны репродуктивного здоровья не могут объясняться только генетикой.
- Повсеместное воздействие химических веществ окружающей среды способствует неблагоприятным тенденциям со стороны репродуктивного здоровья и развитию у людей других заболеваний.

Подтвержденные неблагоприятные тенденции со стороны репродуктивного здоровья в Соединенных Штатах включают снижение фертильности [1, 2] и возраста наступления полового созревания [3, 4], увеличение показателей по ожирению [5], повышение частоты гестационного диабета [6, 7], преждевременных родов [8] и детских неврологических расстройств, таких как аутизм [9, 10] и синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [8]. Эти неблагоприятные тенденции также отражаются на росте частоты неинфекционных заболеваний, таких как злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания, хронические респираторные заболевания и диабет в странах с высоким, средним и низким уровнями доходов населения во всем мире [11, 12]. Время появления этих изменений не позволяет объяснить их только с точки зрения генетических изменений. Возможное объяснение кроется в воздействии химических веществ из окружающей среды.

Все больше научных данных свидетельствует о повсеместном воздействии на человека химических веществ из окружающей среды и связанных с этим неблагоприятных эффектах со стороны здоровья. В соответствии с этими данными лидеры в области репродуктивного здоровья и другие ученые, клиницисты и профессиональные сообщества призвали к своевременным действиям по предотвращению вреда [13–24]. В настоящей главе кратко излагаются последствия воздействия химических веществ окружающей среды на репродуктивное здоровье и развитие, основные механизмы, если таковые известны, а также роль клиницистов и других медицинских работников в их профилактике.

Определение

Влияние окружающей среды на репродуктивное здоровье связано с воздействием загрязняющих веществ окружающей среды, таких как синтетические химические вещества и металлы (которые в данной главе в совокупности называются химическими веществами окружающей среды), и их воздействием на репродуктивное здоровье и развитие. Воздействие химических веществ окружающей среды может оказывать влияние на все этапы размножения у человека, в том числе фертильность, зачатие, беременность, развитие в детском и подростковом возрасте, и на здоровье у взрослых [25].

Вклад профессионального сообщества по репродуктивному здоровью в охрану окружающей среды

- Врачи в Соединенных Штатах и во всем мире выступили с призывом к действиям по предотвращению влияния токсичных химических веществ окружающей среды.

Корни организованного участия врачей в вопросах репродуктивного здоровья и окружающей среды восходят к 1957 г., когда Американская ассоциация педиатров (ААП) стала беспокоиться о влиянии на здоровье детей

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

World peace!

радиоактивных осадков, выпадающих в результате испытаний ядерного оружия в атмосфере; в 1970-х гг. ААП расширила зону интереса, включив в нее последствия воздействия химических веществ окружающей среды на здоровье [26].

В 1990-х гг. этот вопрос привлек пристальное внимание специалистов в области репродуктивного здоровья в связи с публикацией книги Generations at Risk: Reproductive Health and the Environment, которая обобщила данные исследований, связывающих воздействие окружающей среды с неблагоприятными последствиями для репродуктивного здоровья и ущербом, наносимым поколениям [27].

В 2007 г. Калифорнийский университет в Сан-Франциско и Сотрудничество по охране здоровья и окружающей среды созвали Саммит по экологическим проблемам репродуктивного здоровья и фертильности, на котором впервые собрались более 400 врачей, ученых, правозащитников и политиков, чтобы обсудить науку о репродуктивном здоровье и окружающей среде, подходы к оказанию медицинской помощи и политические инициативы [25].

В 2009 г. Общество эндокринологов дало разъяснения по вопросам научного обоснования неблагоприятного влияния определенных химических веществ на эндокринную систему и последствия воздействия для здоровья и развития заболеваний у человека [17].

В 2013 г. ведущие американские и британские профессиональные общества по охране репродуктивного здоровья официально признали возможность улучшения здоровья женщин путем защиты от воздействия токсичных химических веществ окружающей среды [13–15].

В 2015 г. специалисты по репродуктивному здоровью во всем мире выступили с призывом к действиям по улучшению окружающей среды на благо репродуктивного здоровья и создали структуру для обеспечения клинического участия в продвижении этой темы среди практикующих врачей и политиков (см. Рекомендуемые онлайн ресурсы 1–5) [16, 28].

Сегодня специалисты в области репродуктивного здоровья во всем мире перешли от осознания к действиям по предотвращению вредного воздействия химических веществ окружающей среды [29].

Основные научные положения

- Предгравидарное и пренатальное воздействие химических веществ окружающей среды может влиять на нормальное течение беременности и здоровье ребенка, а также на здоровье взрослых и будущих поколений.
- Плод может проявлять уникальную чувствительность даже к небольшим количествам химических веществ окружающей среды.
- Внутриутробное воздействие экзогенных химических веществ может приносить вред, передающийся через поколения.
- Плацента не защищает плод от многих вредных химических веществ, и воздействие на плод может быть сильнее, чем воздействие на мать.

В основе современного понимания репродуктивного здоровья и окружающей среды лежат несколько ключевых научных концепций.

Онтогенетическое происхождение здоровья и заболеваний у взрослых

Концепция онтогенетического происхождения здоровья и болезней взрослого человека описывает связи между внутриутробной средой, внешней средой, генами индивида и склонностью к развитию болезни или дисфункции в более позднем возрасте. Центральная нервная система, сердечно-сосудистая система, различные органы эндокринной системы и иммунная система особенно уязвимы к неблагоприятным воздействиям во время развития, и пороки развития нервной системы и некоторые виды злокачественных новообразований вполне могут быть инициированы до рождения или в раннем послеродовом периоде [19].

Плод может быть исключительно чувствителен к химическим воздействиям: талидомиду и другим агентам

Эмбрион, плод и развивающийся человек очень уязвимы к воздействию даже небольших количеств токсинов из окружающей среды. Эта уязвимость обусловлена уникальной и быстро меняющейся физиологией, ростом и развитием человека (т.е. высокой скоростью митотического деления и клеточной дифференцировкой в развивающихся органах; высокой скоростью метаболизма; а также слабо развитой иммунной системой, гематоэнцефалическим барьером и дезинтоксикационной функции печени) [30].

Критический период восприимчивости возникает тогда, когда воздействие загрязняющих веществ окружающей среды может нарушить физиологию целевой клетки, ткани или органа [19]; воздействие, оказанное в это время, может привести к стойким пожизненным последствиям для здоровья и передаваться последующим поколениям. Периоды повышенной чувствительности также располагают к развитию заболеваний, но в меньшей степени и меньшей тяжести по сравнению с критическим периодом [31]. Критические периоды и периоды повышенной чувствительности возникают во время быстрого развития и клеточной дифференцировки и пролиферации, например во время гаметогенеза, эмбриогенеза, имплантации, беременности, младенчества, детства, полового созревания и лактации.

В 1960-х гг. препарат талидомид назначали беременным женщинам для профилактики утренней тошноты. В то время как у женщин, принимавших препарат, не было зарегистрировано негативных последствий для здоровья, у их детей наблюдалась высокая частота врожденных пороков развития конечностей и желудочно-кишечного тракта, особенно если мать принимала препарат с 28-го по 42-й дни после зачатия, которые являются критическими для развития конечностей [32]. Более 10 000 детей в 46 странах, где препарат был одобрен, родились с пороками развития вследствие

WorldPeace!

того, что их матерям назначали препарат во время беременности [33].

Вредное влияние на наследственность может быть вызвано внутриутробным воздействием экзогенных химических веществ: диэтилстильбэстрол

Химические вещества окружающей среды могут оказывать воздействие на первое поколение (F0 [родительское]), второе поколение (F1 [потомство] и F2, зародышевые клетки потомства (*рис. 19.1*). Чтобы определить, передаются ли изменения по наследству, необходимо обследовать поколение F3 [34].

Неблагоприятные последствия для здоровья после воздействия химических веществ окружающей среды во время внутриутробного развития могут проявляться при рождении, например при применении талидомида, а также могут быть отсроченными и/или проявляться у последующих поколений. Последнее иллюстрирует пример использования фармацевтического препарата диэтилстильбэстрола (ДЭС) — эстрогена, который назначался в случаях до 10 млн беременностей с 1938 по 1971 г. для предотвращения выкидыша без непосредственного неблагоприятного воздействия на здоровье матери или ребенка. Аномалии репродуктивного тракта начали проявляться у дочерей и сыновей женщин, подвергшихся воздействию ДЭС только в период полового созревания, и они продолжали проявляться через 40 лет после беременности их матерей и еще долго после окончания применения препарата. Отсроченные последствия для здоровья от внутриутробного воздействия ДЭС включают в себя развитие светлоклеточной аденокарциномы влагалища и шейки матки, структурные аномалии репродуктивного тракта, бесплодие, неблагоприятные исходы беременности и рак молочной железы у дочерей женщин, принимавших ДЭС [35], а также и гипоспадию у их сыновей и внуков. Это показательный пример вертикального наследования, и механизмы, лежащие конкретно в основе этого процесса, не изучены.

Плацента не защищает плод от многих вредных химических веществ окружающей среды: метилртуть

Химические вещества из окружающей среды могут проникать через плаценту, и в некоторых случаях, например, с метилртутью, они могут аккумулироваться в биологических тканях таким образом, что воздействие на плод превышает воздействие на мать. В 1950-х гг. в результате выброса отходов с химического завода в Японии произошло загрязнение залива Минамата, являющегося основным источником продовольствия для местного населения. Беременные женщины, употреблявшие зараженную рыбу и моллюсков из залива, подвергались воздействию метилртути и впоследствии рожали детей с тяжелыми неврологическими расстройствами, включающими синдром, названный *болезнью Минамата*. Эта трагедия позволила установить, что плацента не защищает плод от воздействия экзогенных химических веществ. Последующие исследования показали, что у детей могут иметь место пороки развития и когнитивные дефекты после пренатального воздействия ртути даже в малых дозах, которые не приводят к развитию патологии у матери, и что неблагоприятные неврологические эффекты воздействия метилртути также могут носить отсроченный характер [37].

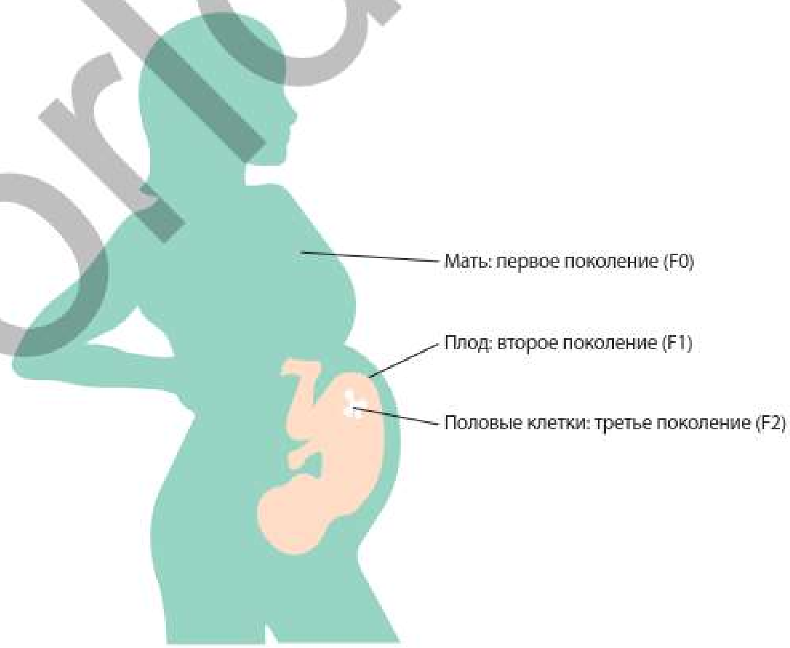


РИС. 19.1. Воздействию условий окружающей среды (таких как питание, стресс, токсины и гормоны) подвергаются три поколения. Чтобы убедительно доказать эпигенетическое наследование, эпигенетическое изменение должно наблюдаться в четвертом поколении (Адаптировано с разрешения из: Perera F, Herbstman J: Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Reprod Toxicol* 31:363–373, 2011)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Воздействие на человека химических веществ окружающей среды

- Каждый день каждый человек везде повсеместно подвергается воздействию промышленных химикатов.
- Воздействия и риски распределяются неравномерно.

Синтетические химикаты и тяжелые металлы повсеместно присутствуют в окружающей среде

Химические вещества в окружающей среде производятся для различных целей (например, синтетические химические вещества для потребительских и промышленных целей); они также являются побочными продуктами промышленности и человеческой деятельности и высвобождаются в результате добычи полезных ископаемых (например, тяжелые металлы, такие как свинец и ртуть). Десятки тысяч химических веществ циркулируют в ходе всемирной торговли, причем более 4800 химических веществ импортируются или производятся на сумму свыше 1 млн фунтов стерлингов каждое в год [38]. Только в Соединенных Штатах объем торговли химическими веществами за последние 70 лет увеличился более чем в 15 раз [39]; в 2012 г. в Соединенных Штатах было произведено и импортировано 9,5 трлн фунтов промышленных химических веществ, что эквивалентно 30 000 фунтам на каждого жителя США. Подавляющее большинство химических веществ в торговле не были полностью проверены на предмет влияния на репродуктивную способность, развитие или другие последствия для здоровья [41, 42].

Тысячи крупных химических веществ, используемых в торговле, повсеместно присутствуют в окружающей среде, что создает серьезную проблему для установления их воздействия на здоровье и принятия эффективных мер. Ниже представлены группы химических веществ и металлов, представляющие наиболее распространенные химические вещества окружающей среды. В *табл. 19.1* представлены места нахождения этих и других распространенных химических веществ, а также конкретные последствия для здоровья, связанные с их воздействием.

Табл. 19.1. Примеры источников, путей заражения и отдельных последствий для здоровья от предгравидарного воздействия загрязнителей окружающей среды

Химические агенты	Источники и пути загрязнения	Отдельные виды воздействия на здоровье (репродуктивная функция, неблагоприятный исход беременности, развитие нервной системы и злокачественные новообразования)
ПХД	Используются в качестве промышленных изоляционных и смазочных материалов; запрещены с 1970-х гг., но устойчивы в водных и наземных пищевых цепях, что приводит к воздействию при приеме внутрь	Снижение качества спермы. Низкая масса тела при рождении. Поведение, связанное с развитием синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Снижение коэффициента интеллекта
ПФАС	Искусственные фторорганические соединения широко используются с большим количеством разнообразных промышленных и потребительских примесей; примерами являются ПФОК и ПФОС, которые используются в производстве антипригарных покрытий Teflon и других материалов для кухонной посуды и предметов, контактирующих с пищевыми продуктами, для обеспечения стойкости к воздействию жира, масла и воды поверхностей, пищевых контейнеров, пакетов и оберток, которые контактируют с пищевыми продуктами; сохраняются в окружающей среде; профессиональная вредность для работников и общее воздействие на людей путем вдыхания, проглатывания и контакта с кожей	Гипертензия и преэклампсия беременных. Малый вес при рождении. Задержка роста плода. Повышенный риск развития заболеваний щитовидной железы у детей
ПБДЭ	Антипирены, которые сохраняются и аккумулируются в живых объектах окружающей среды; они содержатся в мебели, текстиле, ковровых покрытиях, электронике и пластмассах, которые смешиваются с пеной или пластиком, но не связываются с ними	Нарушение развития нервной системы. Снижение концентрации внимания и мелкой моторики
Фенолы	Примерами могут служить БФА, триклозан и парабены. БФА: промежуточный химический продукт при производстве поликарбонатных пластмасс и смол; содержится в потребительских товарах и упаковке; воздействие через дыхательные пути, при проглатывании и всасывании через кожу Триклозан: синтетическое хлорсодержащее ароматическое соединение с антибактериальными свойствами; используется во многих потребительских товарах, таких как антибактериальное мыло, дезодоранты, зубные пасты, косметика, ткани, пластмассы и другие продукты; оказывает воздействие при приеме внутрь, контакте с кожей и употреблении загрязненной пищи и питьевой воды	Неблагоприятное воздействие на репродуктивную способность у женщин (например, привычное невынашивание). Агрессивность и гиперактивность у девочек. Нарушение контроля за поведением (тревожное, депрессивное и гиперактивное поведение) у девочек в возрасте 3 лет. Снижение ТТГ у новорожденных мальчиков. Снижение концентрации тироксина*
	Парабены: наиболее часто используемые консерванты в косметических продуктах, включая декоративную косметику, увлажняющие средства, средства по уходу за волосами и средства для бритья; также используются в пищевых продуктах и лекарствах; действуют при всасывании через кожу и проглатывании	Установлено, что они обладают эстрогенной активностью *in vitro*, но для уточнения их воздействия на репродуктивное здоровье и развитие необходимы дополнительные исследования

Продолжение на следующей странице

World peace!

Табл. 19.1. Примеры источников, путей заражения и отдельных последствий для здоровья от предгравидарного воздействия загрязнителей окружающей среды (*продолжение*)

Фталаты	Синтезированы искусственно; используются в различных потребительских товарах, таких как медицинские приборы, чистящие и строительные средства, средства личной гигиены, косметика, фармацевтические препараты, пищевая промышленность и игрушки; оказывают воздействие при проглатывании, вдыхании всасывании через кожу	Сокращают сроки беременности. Развитие мужского мочеполового тракта (уменьшение аногенитального расстояния). Нарушение развития нервной системы. Снижение исполнительных функций в возрасте 4–9 лет
Тяжелые металлы	Кадмий: присутствует в батарейках, пигментах, металлических покрытиях и пластмассах; у некурящих людей воздействие в основном происходит через пищу (моллюски, мясные субпродукты, зерновые, такие как рис и пшеница, листовые овощи и некоторые корнеплоды, такие как картофель, морковь и сельдерей); у курильщиков воздействие в основном реализуется через табачный дым	Изменения эпигенетических структур ДНК (метилирование ДНК) плаценты и новорожденных. Снижение IQ. Повышенный риск эмоциональных расстройств у мальчиков 7–8 лет
	Свинец: профессиональный контакт происходит при производстве/переработке аккумуляторов, плавке, ремонте автомобилей, сварке, пайке, чистке/стрельбе из огнестрельного оружия, изготовлении витражей/ювелирных изделий; бытовое воздействие имеет место в старых домах, где использовались краски на основе свинца, свинец присутствует в некоторых игрушках/детских украшениях, водопроводных трубах, импортной керамике/керамике, растительных средствах, традиционной косметике, красках для волос, загрязненной почве, игрушках, бижутерии	Нарушение метилирования ДНК. Нарушение развития нервной системы (снижение когнитивных функций, снижение коэффициента интеллекта, увеличение частоты нарушений внимания и антисоциального поведения, снижение слуха у детей, снижение интеллектуального развития)
	Ртуть: крупнейшим источником в Соединенных Штатах являются угольные станции; основное воздействие на человека оказывает потребление загрязненных морепродуктов	Снижение когнитивных способностей. Нарушение развития нервной системы. Снижение психомоторных реакций. Психоповеденческие отклонения
Перхлорат	Используется для производства ракетного топлива, фейерверков, горючих и взрывчатых веществ, а также может присутствовать в отбеливателе и некоторых удобрениях; основной способ воздействия — через питьевую воду, загрязненную стоками	Нарушение функции щитовидной железы у новорожденных
Пестициды	Применяются в больших количествах в сельском хозяйстве, общих и домашних хозяйствах; в 2007 г. в Соединенных Штатах было использовано более 1,1 млрд фунтов активных ингредиентов; пестициды можно проглотить, вдохнуть и поглотить через кожу; источниками воздействия являются пища, вода, воздух, пыль и почва	Нарушение роста плода. Нарушение когнитивного развития. Нарушения развития нервной системы: повышенный риск распространенных нарушений развития в возрасте 2 лет, увеличение частоты нарушений внимания и расстройства поведения в виде дефицита внимания с гиперактивностью в возрасте 3 лет и сокращение возможностей рабочей памяти и интеллекта в возрасте 7 лет. Повышенный риск развития рака яичек. Злокачественные новообразования детского возраста (лейкозы и опухоли головного мозга)
Растворители	Жидкости или газы, которые могут растворять или экстрагировать другие вещества; они используются в производстве, сфере услуг, таких как химическая чистка и полиграфия, в производстве потребительских товаров, включая пятновыводители, разбавители красок, средства для снятия лака с ногтей и товары для хобби/народных промыслов; примерами являются бензол, бензин, этиловый спирт, метанол, фенол, стирол, толуол, трихлорэтилен и ксилол; воздействие оказывается путем вдыхания, проглатывания и всасывания через кожу	Спонтанный выкидыш и потеря плода. Снижение массы тела плода и новорожденного. Врожденные аномалии развития

* По данным исследований на животных. БФА — бисфенол А, ПБДЭ — полибромированные дифениловые эфиры, ПХД — полихлорированные дифенилы, ПФОС — перфторорганичечкие соединения, ПФОК — перфтороктановая кислота, ПФАС — перфторалкильные соединения, ТТГ — тиреотропный гормон. (Приведено с разрешения из: Wang A, Padula A, Sirota M, Woodruff TJ: Environmental influences on reproductive health: the importance of chemical exposures. *Fertil Steril* 106(4):905–929, 2016.)

- **Стойкие органические загрязнители (СОЗ):** к ним относятся такие химические вещества, как полихлорированные дифенилы (ПХД) и полибромированные дифениловые эфиры (ПБДЭ), которые не разрушаются в окружающей среде. Хотя некоторые СОЗ, такие как пестицид дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ), его метаболит дихлордифенилдихлорэтилен (ДДЭ) и ПХД, были запрещены в Соединенных Штатах на протяжении десятилетий, они все еще встречаются практически у всего населения из-за их повсеместного присутствия в окружающей среде и длительного периода полураспада и растворимости в липидах [43].
- **Псевдостойкие соединения**: эти соединения могут метаболизироваться и выводиться из организма, но поскольку они воздействуют постоянно, то обнаруживаются в большинстве биологических образцов от человека. Примеры включают фталаты, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), перфторохимические соединения (ПФУ), бисфенол А (БФА) и перхлорат [43, 44].
- **Металлы:** обычно встречающиеся в окружающей среде — это ртуть, мышьяк и свинец. Благодаря законодательной инициативе государства по запрету содержания свинца в бензине, красках, пищевых контейнерах и другой продукции, у жителей Соединенных Штатов уровень свинца в крови резко снизился [8]. Однако обнаружение в 2015 г. свинца в питьевой воде Флинта, штат Мичиган, показывает, что в Соединенных Штатах остаются группы населения

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

с высоким уровнем свинца в крови, которые часто вызваны воздействием краски, содержащей свинец, и наличием свинца в воде из водопроводных труб [45, 46].

Химические вещества окружающей среды и беременность

Химические вещества окружающей среды проникают в воздух, воду, продукты питания и потребительские товары; следовательно, воздействие химических веществ окружающей среды среди беременных женщин в Соединенных Штатах [47] и во всем мире [16, 48] происходит повсеместно. В докладе Национального института онкологии США констатируется: «Вызывает беспокойство, что дети испытывают вредные воздействия еще до рождения» [21]. В ходе популяционных исследований беременных женщин в Соединенных Штатах конкретные ПХД, хлорорганические пестициды, ПФУ, фенолы, ПБДЭ, фталаты, ПФУ и перхлораты были обнаружены у 99–100% беременных женщин [47]. Уровень многих химических веществ по результатам измерений соответствовал показателям, обнаруженным в эпидемиологических исследованиях, которые продемонстрировали неблагоприятные эффекты на репродуктивную сферу и развитие. Кроме того, практически все женщины подвергались воздействию различных химических веществ. Воздействие нескольких химических веществ, влияющих на один и тот же фактор здоровья (например, развитие мозга), может привести к большему риску, чем воздействие только одного химического вещества [49].

Воздействие химических веществ окружающей среды на плод

Как показывает описанная ранее катастрофа в Минамате, трансплацентарный перенос химических веществ в настоящее время хорошо известен. Воздействие на плод варьируется в зависимости от химической структуры и состава агента, причем некоторые химические вещества обладают большей или меньшей способностью к трансплацентарному переносу [50, 51]. Например, измерение концентрации 87 загрязнителей окружающей среды в образцах матери и ребенка показало, что все вещества, обнаруженные у матерей, также присутствуют в тканях плода и пуповинной крови; однако степень трансплацентарного переноса и корреляция с материнским уровнем варьировались в зависимости от химической структуры, растворимости в липидах и молекулярной массы поллютанта [52]. Недавние исследования показывают, что более выраженное воздействие на плод, чем на мать, характерно не только для метилртути, но и для многих других химических веществ окружающей среды [53].

Воздействие и риски неодинаковы и распределяются неравномерно

Воздействие токсичных химических веществ окружающей среды и связанные с этим неблагоприятные последствия для здоровья неодинаковы, они неравномерно распределяются между людьми, группами людей и странами. Некоторые из этих различий в уязвимости и риске связаны с возрастом, полом, генами, исходным состоянием здоровья и совокупным воздействием других факторов окружающей среды [49, 54]. Другие факторы связаны с социально-экономическим статусом, занятостью и/или расовой дискриминацией и другими социальными факторами, усиливающими стресс [55]. Например, у людей с низкими доходами несоразмерно выше нагрузка по заболеваемости и смертности, потере семейного дохода и производительности труда, а также ухудшению состояния окружающей среды, связанной с воздействием на окружающую среду [56]; на коренные народы Канады, Соединенных Штатов и других стран выше нагрузка из-за токсического воздействия и связанных с этим неблагоприятных последствий для здоровья [57, 58]. Многие из этих факторов могут предраспологать к большей чувствительности к воздействию химических веществ у населения, а многочисленные факторы уязвимости повышают эту чувствительность. Таким образом, химические вещества окружающей среды могут быть важным фактором различий в состоянии здоровья [59]. Кроме того, поскольку эти различия опосредуют риск, Национальная академия наук рекомендовала считать потенциально вредным любой уровень воздействия, если нет доказательств обратного (т.е. чтобы не было допущений в виде «безопасной дозы») [54].

Механизмы

- Воздействие химических веществ, негативно влияющих на эндокринную систему, может оказывать отрицательное действие на репродуктивную способность, нарушая гормональный профиль на разных уровнях.
- Эпигенетические мутации влияют на экспрессию генов, функцию клеток и тканей, а также риск развития заболеваний.
- Через эпигенетические механизмы химические вещества окружающей среды, включая (но не ограничиваясь) вещества, нарушающие работу эндокринной системы, могут влиять на репродуктивную способность и другие аспекты здорового человеческого развития у разных поколений.

Эндокринные нарушения

Вещества, нарушающие работу эндокринной системы, могут модифицировать многие биологические процессы, вмешиваясь в любой аспект действия гормонов. Таким образом, эти химические вещества могут влиять на выработку стероидных гормонов и репродуктивную функцию у взрослого человека. Воздействие ДЭС и других химических веществ (см. ниже) подтверждает развитие таких нарушений. В дополнение к расстройствам репродуктивной функции, недавно было выявлено неблагоприятное воздействие веществ, нарушающих работу эндокринной системы, на щитовидную железу, развитие нервной системы, формирование ожирения

World peace!

и диабета [18], что прямо и косвенно влияет на репродуктивную функцию.

Возникает вопрос, посредством каких механизмов вещества, вредные для эндокринной системы, влияют на ряд столь разнообразных функций и процессов. Неудивительно, что это опосредовано множеством механизмов. Например, специфические гидрофобные вещества, содержащиеся в сигаретном дыме, пластификаторах, пестицидах, косметике и пищевых компонентах активно взаимодействуют с рецепторами эстрогена (ЭР) α и β, связываются с элементами ответа на эстрогены и активируют или подавляют экспрессию генов через геномные пути. Кроме того, они могут вызывать быстрые реакции с участием мембраносвязанных ЭР и влиять на негеномные пути, включая сигнальные каскады киназы, а также связывать и блокировать действие андрогена на рецепторе андрогена (АР) [18, 60]. Некоторые вещества, нарушающие работу эндокринной системы, также могут связываться с рецептором арил-углеводородов (РАУ), ядерным фактором транслокации РАУ и факторами ответа на диоксин [60]. Вещества, нарушающие работу эндокринной системы, также могут изменять клеточные процессы путем активации ионных каналов, индуцируя провоспалительные цитокины и хемокины, способствуя окислительному стрессу и изменяя пролиферацию и дифференцировку клеток. Кроме того, вещества, нарушающие работу эндокринной системы, могут действовать через рецепторы нестероидных гормонов (например, GPR30, рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором, и рецептор к тироксину) [18] и влиять на активность ферментов и структуру органов [60].

Эпигенетические механизмы

Появляется все больше данных о том, что эпигенетические механизмы, включая метилирование ДНК, модификацию гистонов и экспрессию микроРНК и последующую экспрессию генов лежат в основе дисфункции тканей и органов, обусловленной некоторыми веществами, нарушающими работу эндокринной системы [61]. Исследования *in vitro* с клеточными линиями человека и грызунов, а также данные *in vivo* у грызунов и людей показывают влияние химических веществ окружающей среды, включая вещества, нарушающие работу эндокринной системы, на глобальное и специфичное к промоторам генов метилирование ДНК. Например, мышьяк и кадмий, а также ДЭС и бензол влияют на метилирование ДНК в геноме и метилирование промоторов, регулирующих экспрессию генов *p53*, *P15* и *Agouti* [62]. Курение матери влияет на геномные промоторные области человеческой плаценты (14 000 генов), а также на специфические гены (например, *LINE1* и *AluYb8*) в плаценте [63]. Тяжелые металлы участвуют в ацетилировании гистонов, диметилировании, триметилировании и моноубиквитинировании, и с курением матери связаны изменения в большом количестве микроРНК, включая опухолевую супрессию и онкогенные микроРНК [62] и плацентарную микроРНК. Эти изменения, в свою очередь, влияют на экспрессию генов,

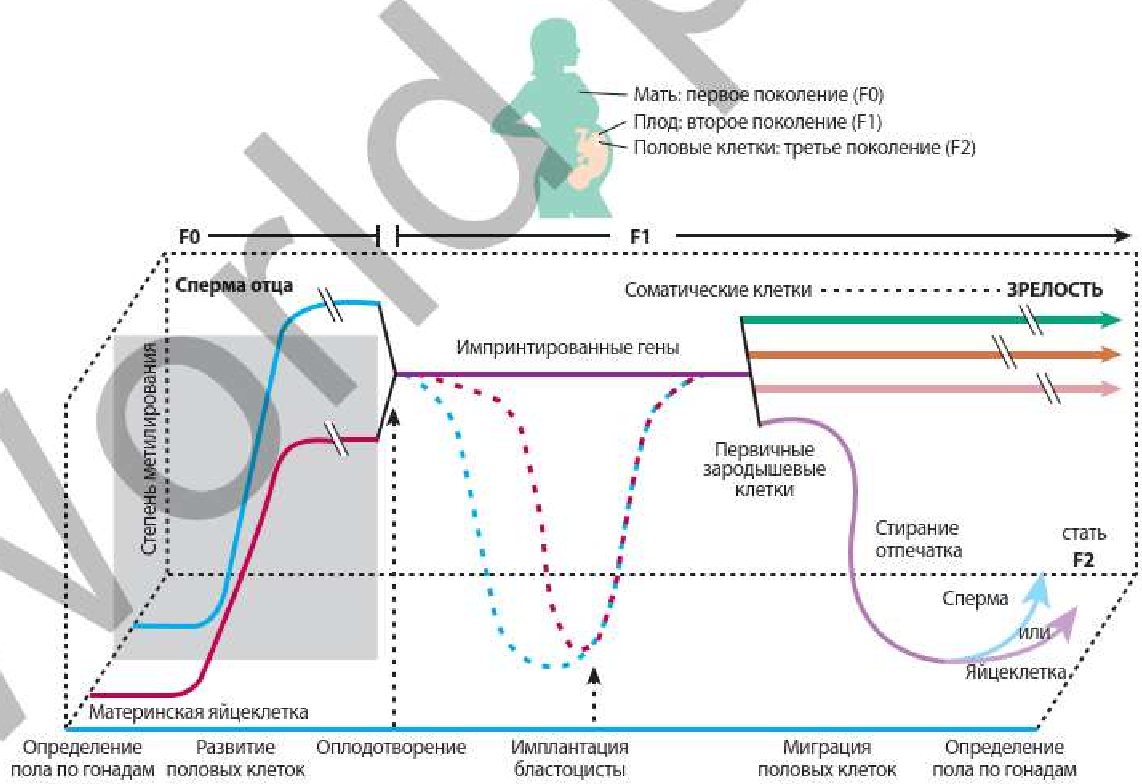


РИС. 19.2. Многочисленные периоды, когда воздействие окружающей среды может повлиять на первое поколение (F0 [родительское]), второе поколение (F1 [потомство] и F2, зародышевые клетки потомства). Статус метилирования ДНК, способный влиять на фенотип. Чтобы продемонстрировать, передаются ли эпигенетические изменения по наследству, необходимо изучить поколение F3 (Данные из: Perera F, Herbstman J: Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Reprod Toxicol* 31:363–373, 2011, с разрешения)

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

функцию клеток и тканей, а также риск развития заболеваний. Важно отметить, что влияние веществ, нарушающих работу эндокринной системы, может оказаться существенным для репродуктивного здоровья в разных поколениях, особенно учитывая процессы метилирования/деметилирования, которые обычно происходят во время гаметогенеза и эмбриогенеза (*рис. 19.2*) [34]. Экологические модификации экспрессии генов могут влиять на импринтинг эмбриона, клеточную дифференцировку и фенотипическую экспрессию [64], оказывая действие на поколения F0, F1, F2 и F3.

Последствия воздействия химических веществ окружающей среды для репродуктивного здоровья

- Пренатальное воздействие химических веществ окружающей среды, обычно встречающихся в воздухе, воде, продуктах питания и потребительских товарах, связано с множеством неблагоприятных последствий для репродуктивного здоровья.
- Воздействие химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы, может существенно повлиять как на репродуктивную способность женщин, так и мужчин.
- Неблагоприятные последствия для репродуктивного здоровья, связанные с воздействием химических веществ окружающей среды, включают влияние на фертильность и репродуктивную способность, беременность, здоровье новорожденных и детей.

За последние несколько десятилетий значительно пополнились литературные данные, демонстрирующие связь между воздействием химических факторов окружающей среды и неблагоприятными исходами для репродуктивного здоровья. Пренатальное воздействие химических веществ окружающей среды связано с целым рядом последствий для здоровья на протяжении всей жизни человека, включая (но не ограничиваясь) вред здоровому воспроизводству потомства, неблагоприятные исходы родов, проблемы с нервно-психическим развитием и злокачественными новообразованиями. В табл. 19.1 приведены примеры неблагоприятного воздействия на здоровье человека пренатального воздействия химических веществ, обычно содержащихся в воздухе, воде, продуктах питания и/или потребительских товарах.

Исследования на мышах, крысах, хомяках, ягнятах, овцах и людях показывают, что вещества, нарушающие работу эндокринной системы, могут оказывать существенное влияние на репродуктивную способность у женщин, включая стероидогенез яичников, качество яйцеклеток, сроки менопаузы, возраст полового созревания и репродуктивные нарушения (см. главу 8) [18, 65–71]. *Рис. 19.3* наглядно демонстрирует нарушение почти на каждой стадии развития фолликулов яичников и стероидогенеза [18, 72]. Аналогичное расстройство у мужчин происходит, например, при пренатальном воздействии некоторых веществ, приводящих к сбою работу эндокринной системы (в основном антиандрогенов, эстрогенов и диоксинов) и повышенном риске крипторхизма, гипоспадии, аномального эмбрионального стероидогенеза в клетках Лейдига и Сертоли, снижения качества спермы и рака яичек. *Рис. 19.4* иллюстрирует синдром дисгенезии яичек (СДЯ), предложенный Skakebaak (2003), при котором сперматогенез, неопущение яичек и гипоспадия, а также рак яичек (герминативных клеток) являются частью спектра дисфункции мужского репродуктивного тракта, частично обусловленной веществами, нарушающими работу эндокринной системы. Эти нарушения варьируют по степени тяжести СДЯ от легкой до средней и тяжелой, и они могут проявляться у следующих поколений [73].

Ниже приводятся примеры ряда возможных последствий для здоровья.

Фертильность и способность к размножению

С нарушениями фертильности или плодовитости как у мужчин, так и у женщин связан целый ряд общих факторов воздействия на окружающую среду, включая загрязнение воздуха, СОЗ, ПФУ, БПА, пестициды и свинец [18, 61]. Нарушение любого из этапов овуляции, оплодотворения и имплантации может привести к бесплодию или нарушению способности к размножению. Например:

- **СОЗ**, такие как ПХБ, диоксины и фураны, замещают эстрогены и участвуют в развитии эндометриоза у животных в эксперименте [18]. Эндометриоз также был связан с воздействием других химических веществ, которые нарушают гормональную функцию [74, 75]. Например, риск развития эндометриоза существенно повышается у женщин, которых в младенчестве регулярно кормили соевой смесью [76].
- **БФА**, используемый во многих обычных потребительских товарах, таких как бутылки с водой, спортивное оборудование, квитанции из термобумаги и упаковка пищевых продуктов, токсичен для женской и мужской репродуктивной системы [77]. Имеются убедительные доказательства того, что БФА нарушает эндокринную функцию яичников и матки у женщин [77]. У мужчин высокоинтенсивное воздействие связано с сексуальной дисфункцией, включая снижение частоты половых контактов, увеличение частоты нарушений эякуляции, снижение удовлетворенности сексуальной жизнью, снижение сексуального влечения и нарушения эрекции [78].
- **Пестициды** уже длительное время вызывают широкий спектр неблагоприятных последствий для репродуктивного здоровья. В 1970-х гг. применение пестицида дибромохлорпропана (ДБХП) привело к бесплодию у группы мужчин, подвергшихся воздействию в силу профессиональной деятельности [79]. Спектр неблагоприятного воздействия пестицидов на эндокринную систему весьма широк и был рассмотрен в других источниках [80].
- Воздействие **свинца** (при содержании свинца в крови более 40–50 мкг/дл) снижает фертильность у мужчин и женщин. У мужчин более высокие уровни свинца токсичны для состава спермы. У женщин

World peace!

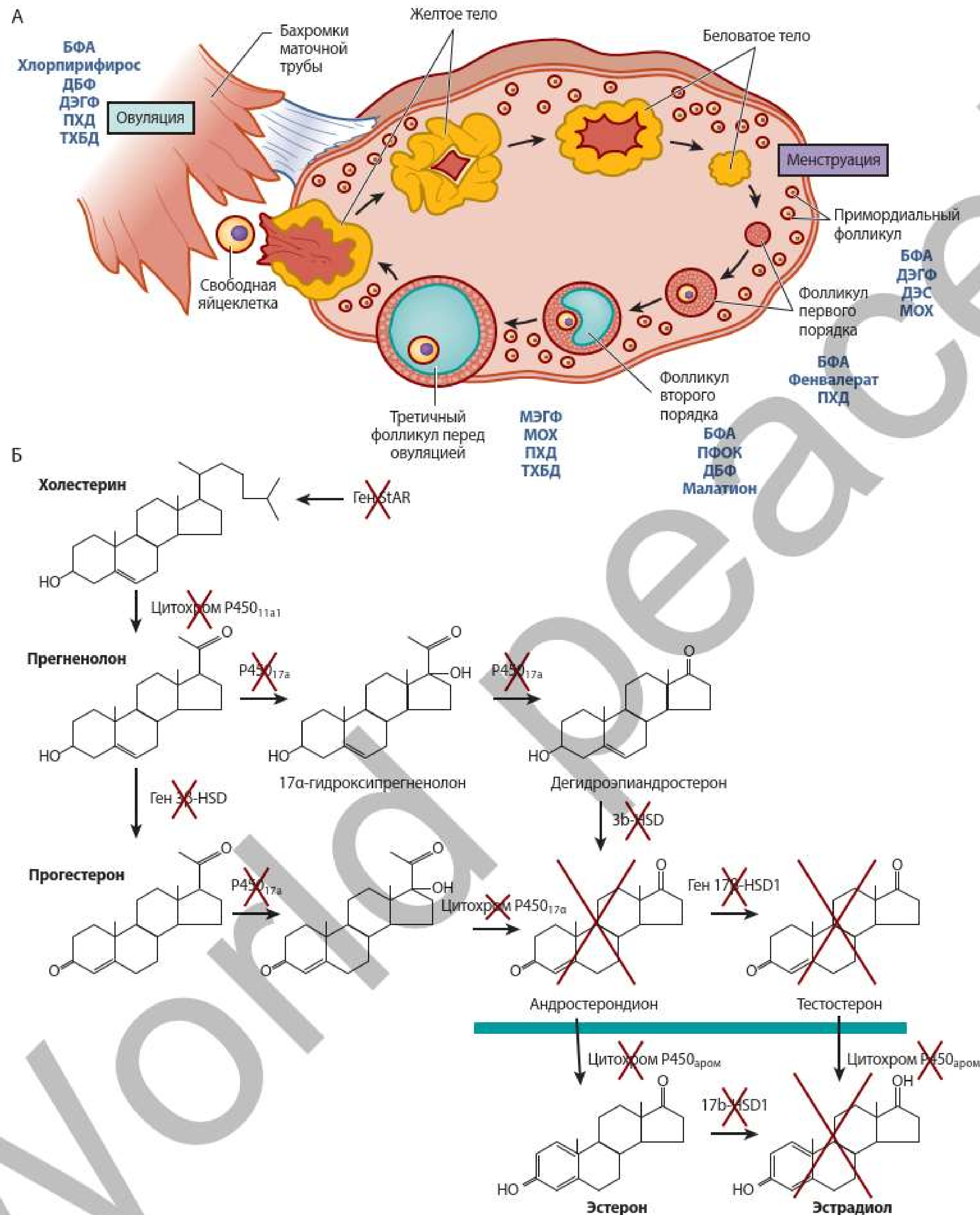


РИС. 19.3. Химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы: нарушают пренатальное и постнатальное развитие яичников, качество яйцеклеток (А) и стероидогенез (Б). *Красные крестики* указывают на потенциальные зоны эндокринных нарушений. БФА — бисфенол А; ДБФ — дибутилфталат; ДЭГФ — ди(2-этилгексил)фталат; ДЭС — диэтилстильбэстрол; МЭГФ — моно(2-этилгексил)фталат; МОХ — метоксихлор; ПХД — полихлорированные дифенилы; ПФОК — перфтороктановая кислота; ТХБД — 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксин (Адаптировано с разрешения из: Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et al: EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev* 36:E1–E150, 2015. Данные о нарушениях также получены из: Kwitkiewicz, 2010; Xu, 2010; Mok-lin, 2010; Luderer, 2013; Erlich, 2014; Grindel, 2015)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/



РИС. 19.4. Синдром дисгенезии яичек (Адаптировано с разрешения из: Skakkebæk NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 16:972–978, 2001)

более высокие уровни связаны с повышенным риском спонтанных выкидышей и мертворождений; хотя эти неблагоприятные последствия для здоровья задокументированы при более высоких уровнях воздействия, CDC выяснил, что «ни один определяемый уровень свинца в крови не может проходить без вредных последствий» [81, 82].

Влияние на беременность, здоровье новорожденных и детей

Многие химические вещества окружающей среды с превалирующим воздействием связаны с неблагоприятными исходами беременности, неблагоприятными последствиями для здоровья новорожденных и детей. В консенсусном заявлении ведущих ученых, медицинских работников и защитников здоровья детей за 2016 г. перечислены основные примеры токсичных химических соединений в повседневном контакте, которые могут способствовать нарушениям обучаемости, поведения или интеллекта, включая расстройства развития нервной системы, такие как СДВГ и аутизм [20]. К таким химическим веществам относятся фталаты, пестициды, свинец, огнеупорные составы, ртуть и многочисленные распространенные загрязнители воздуха.

Дополнительные примеры неблагоприятных последствий для здоровья плода и ребенка от воздействия отдельных из перечисленных, а также прочих химических веществ включают следующие.

- С фталатами, применяемыми для придания пластикам мягкости и гибкости и используемыми в качестве ароматизаторов в средствах личной гигиены, связано антиандрогенное побочное действие на мужской репродуктивный тракт (в частности, уменьшение аногенитального расстояния) в экспериментах на животных и в проспективных исследованиях у людей [83–85]. С ними также связывают неблагоприятные изменения поведения у детей и гипертензию беременных, включая гестационную гипертензию, преэклампсию, эклампсию или синдром HELLP, повышение печеночных ферментов и тромбоцитопению [88].
- Перфтороктановая кислота (ПФОК) (используемая для изготовления антипригарной кухонной посуды, окрашенных и водостойких потребительских товаров, упаковки для пищевых продуктов), как известно, вредна для репродуктивного здоровья по достаточно доказательным данным о задержке роста плода как у человека, так и у других млекопитающих [89].
- Свинец влияет на когнитивную функцию ребенка, его неблагоприятные для здоровья эффекты также распространяются на сердечно-сосудистую, иммунную и эндокринную системы [81].
- ПБДЭ — это класс химических веществ, широко используемых в качестве ингибиторов горения в пене, электронике и пластмассах, поэтому данные химические вещества содержатся в готовых изделиях, таких как мебель, текстиль, ковры и электронные устройства. Повышение содержания ПБДЭ связано с неблагоприятными исходами беременности и значительным снижением массы тела при рождении [91].

Принятие научно обоснованных решений в отношении влияния окружающей среды на здоровье

- Контекст принятия решений по химическим веществам окружающей среды отличается от других клинических решений; пациенты подвергаются воздействию многих и разнообразных биологически активных веществ, которые не были должным образом изучены на предмет безопасности; «лечебные» решения касаются того, следует ли продолжать такое воздействие.
- Экспериментальные данные у людей, как правило, недоступны для принятия решений в области охраны окружающей среды; решения в основном основываются на экспериментальных исследованиях животных и обсервационных исследованиях у людей.

World peace!

- Поскольку воздействие уже оказывается, задержки в принятии решений по химическим веществам окружающей среды приводят к неблагоприятным последствиям для здоровья.
- В целях содействия своевременному принятию решений о воздействии агентов окружающей среды быстро получают распространение методы систематического обзора, учитывающие контекст принятия решений и поток фактических данных в области охраны окружающей среды.

Контекст принятия решений в области охраны окружающей среды

Контекст принятия решений различается между экологическими дисциплинами и клиническими науками о здоровье. Фармацевтические препараты перед клиническим применением оценивают в доклинических исследованиях на эффективность и безопасность, а назначают на основе соотношения пользы и риска для здоровья пациента. Однако из-за недостатков процесса регулирования оборота химических веществ в окружающей среде промышленные химические вещества, как правило, не подвергаются адекватному контролю. Предполагаемые плюсы в значительной степени не связаны со здоровьем пациента, а воздействие, как правило, носит случайный характер и весьма изменчиво. На практике большинство людей подвергаются воздействию, не осознавая его или не располагая достоверной научной информацией о вредном воздействии на репродуктивную систему, развитие и других токсических свойствах. Данная ситуация была описана др. Linda Birnbaum (директором Национального института наук о влиянии окружающей среды на здоровье США [National Institute of Environmental Health Sciences] и Национальной программы токсикологии [National Toxicology Program]) как возможность для химических веществ окружающей среды действовать как «неконтролируемые лекарства» [92], а также Carl Cranor (философом из Калифорнийского университета в Риверсайде) — как позволяющая людям быть «законно отравленными» [93].

Обновление фактических данных в области охраны окружающей среды

В настоящее время принятие решений в области здоровья и окружающей среды основывается на исследованиях на животных и эпидемиологических данных, а исследования дикой природы могут еще больше укрепить фактические данные, подтверждающие рекомендации клинической практики. В отличие от клинических, экспериментальные данные при принятии решений относительно экологических опасностей, полученные на людях, в основном отсутствуют, поскольку рандомизированные контролируемые исследования исключаются по этическим соображениям. Исследования показали, что существует соответствие между результатами исследований на животных и людях в области развития и репродукции, и в настоящее время исследования на животных признаны надежными предикторами воздействия на здоровье человека [94]. Актуальное законодательство поощряет сокращение использования животных моделей и призывает сосредоточиться на скрининге и тестировании *in vitro* [95]. Хотя сокращение числа исследований на животных похвально как цель, этот подход в настоящее время имеет ограничения для прогнозирования исходов для здоровья у людей, особенно с учетом широкого диапазона восприимчивости в популяции из-за факторов возраста, статуса заболевания, генетической изменчивости, а также социально-экономических и других переменных факторов. Эпидемиологические исследования обеспечивают самую прямую связь между воздействием окружающей среды и повышенным риском неблагоприятных последствий для здоровья человека; однако для того чтобы это воздействие проявилось, могут потребоваться десятилетия. К тому времени, когда появляются данные на людях, возможность для своевременной профилактики в основном упущена.

Необходимость своевременного принятия решений в области охраны окружающей среды

Более чем полувековой опыт регулирования использования токсичных химических веществ показывает, как со временем увеличивается воздействие токсичных химических веществ на здоровье [96, 97]. Все больше людей подвергается воздействию, и самые неблагоприятные последствия для здоровья фиксируются. «Безопасные» пределы становятся ниже с течением времени. Таким образом, своевременное принятие решения на основе имеющихся фактических данных имеет определяющее значение, поскольку откладывание подобных решений приводит к неблагоприятным последствиям для здоровья отдельных людей, населения и будущих поколений. Для содействия своевременному принятию решений на основе фактических данных были разработаны методы систематического обзора, применимые в контексте принятия решений в области охраны окружающей среды и обновления фактических данных [98]. В *табл. 19.2* представлены результаты шести тематических исследований по типу «доказательства концепции», в которых применяются методы систематического обзора для обобщения фактических данных, связывающих воздействие химических веществ окружающей среды и здоровье человека. Методы систематического обзора быстро набирают обороты в области охраны окружающей среды [104, 105], и ожидается, что в будущем их использование будет все больше способствовать принятию клинических решений.

Клиническая тактика

- Снижение или устранение воздействия загрязняющих веществ окружающей среды до зачатия является наиболее эффективной стратегией предотвращения неблагоприятного воздействия на здоровье.
- Специалисты в области репродуктивного здоровья и другие специалисты в области здравоохранения не

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 19.2. Примеры систематических обзоров в области безопасности окружающей среды для здоровья

Проблематика исследования	Заключение	Ссылки
Влияет ли воздействие ПФОК на развитие плода у человека?	ПФОК «известна как токсин» на основании «достаточных» доказательств токсичности для человека и животных	89
Существует ли у человека связь между ростом плода и СКФ у матери?	Связь между ростом плода и СКФ «не классифицируется» из-за «недостаточных» данных, полученных на людях	99
Оказывает ли триклозан неблагоприятное воздействие на развитие и репродуктивную функцию человека?	Триклозан «потенциально вреден» для репродуктивного здоровья и нормального развития на основании «достаточных» доказательств, полученных на животных моделях, и «недостаточных» доказательств связи между воздействием триклозана и концентрацией тироксина у человека	100
Влияет ли воздействие ПБДЭ на развитие у человека (1) количественных показателей интеллекта или (2) СДВГ и связанных с вниманием поведенческих особенностей?	Имеются «достаточные» доказательства связи между пренатальным воздействием ПБДЭ и снижением интеллекта, а также «ограниченные» данные в отношении СДВГ и особенностей поведения, связанных с вниманием	101
Связано ли воздействие загрязнения воздуха с РАС?	Существуют «ограниченные доказательства» связи между воздействием загрязнения воздуха в раннем возрасте в целом и диагнозом РАС. Наиболее убедительным доказательством является связь между пренатальным воздействием твердых частиц и РАС	102
Связано ли воздействие формальдегида с астмой?	Имеются «достаточные доказательства» связи между воздействием формальдегида и астмой	103

СДВГ — синдром дефицита внимания с гиперактивностью; РАС — расстройства аутистического спектра; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ПБДЭ — полибромид дифениловый эфир; ПФОК — перфтороктановая кислота.

должны становиться экспертами по токсикологии, чтобы сыграть решающую роль в предотвращении неблагоприятных последствий для здоровья.
- Клиницисты должны учитывать воздействие химических веществ в анамнезе и предоставлять пациентам возможности и направления действий.
- Многочисленные правительственные и академические ресурсы и рекомендации по конкретным факторам воздействия на окружающую среду и репродуктивному здоровью доступны для оказания помощи в клиническом звене.

Снижение или устранение воздействия загрязняющих веществ окружающей среды до зачатия является наиболее эффективной стратегией предотвращения неблагоприятных последствий для здоровья. В то же время беременность — это возможность донести до общества информацию, поскольку беременные пациентки и пары, планирующие создать семью, часто очень заинтересованы в том, чтобы узнать о химических воздействиях, которые могут повлиять на здоровье их ребенка.

Врачи и другие специалисты в области репродуктивного здоровья должны быть информированы о возможном воздействии окружающей среды на репродуктивное здоровье, чтобы быть готовыми отвечать на основные вопросы своих пациентов. Кроме того, провайдерам в области здравоохранения следует знать о ресурсах и механизмах, к которым можно обращаться в сложных случаях. Ссылки на такие ресурсы, включая ориентированные на пациентов брошюры, веб-ссылки, приведены в подразделе «Ресурсы». Клиницистам не нужно становиться экспертами в области гигиены труда или влияния окружающей среды на здоровье, чтобы выполнить эту важную миссию. Например, клиницисты могут предоставлять научно обоснованную информацию и обсуждать неясные моменты в отношении химических веществ окружающей среды, с тем чтобы пациенты могли делать осознанный выбор, основанный на их ценностях и предпочтениях.

Сбор анамнеза о воздействии химических веществ

Сбор анамнеза о воздействии химических веществ — это ключевой первый шаг. Примеры форм для заполнения о воздействии химических веществ доступны по адресу http://prhe.ucsf.edu/clinical-practice-resources. Консультируя пациентов по поводу воздействия на них химических веществ, клиницисты должны:
- понимать, что риск для пациента определяется токсичностью, дозой, частотой, продолжительностью и временем воздействия, а также индивидуальной уязвимостью пациента, включая любые сопутствующие особенности состояния здоровья; пути проникновения включают трансдермальный, вдыхание и проглатывание;
- консультировать пациентов о том, как предотвратить вредное воздействие дома, на работе и в общественных местах;
- признать, что социально-экономические и расовые различия могут усугублять степень воздействия окружающей среды на человека и что понимание окружающей среды пациентами может помочь в борьбе с воздействиями высокого риска;
- выявлять пациентов с опасными профессиями или хобби. Женщины и мужчины репродуктивного возраста, подвергающиеся профессиональному воздействию веществ, обладающих токсичностью для репродуктивной системы и развития, подвергаются высокому риску и неблагоприятным последствиям для репродуктивного здоровья [107]. Законодательные ограничения в работе создаются не для защиты беременных женщин [107, 108]. Хотя у женщин, подвергающихся воздействию химических веществ из-за хобби, интенсивность воздействия может быть меньше, чем у женщин, занятых в аналогичных отраслях промышленности (например, изготовлении ювелирных изделий), они могут иметь боле слабую подготовку в области безопасности;

World peace!

- признать, что многие рекомендации могут быть реализованы практически бесплатно — например, мытье рук перед едой, снятие обуви перед входом в дом, регулярное влажное мытье для борьбы с пылью, использование чугунных сковородок для приготовления пищи вместо антипригарных сковородок, отказ от использования пестицидов, выбор продуктов с низким содержанием ртути, а также отказ от: употребления обработанных пищевых продуктов, продуктов для приготовления в микроволновой печи в пластиковой таре, использования косметики с ароматизаторами и обращения кассовых чеков, повсеместно сегодня содержащих БФА. Литературы по оценке эффективности модификации образа жизни немного, но она пополняется, и эти исследования в целом показали, что такие мероприятия могут уменьшить воздействие или нагрузку на организм специфических токсинов [109–112].

Исследования выявили две основные причины, мешающие акушерам решать вопросы воздействия окружающей среды с пациентами:

- «большая опасность для здоровья», а именно, что другие клинические или медицинские проблемы имеют более высокий приоритет, чем экологические проблемы;
- «ящик Пандоры» — мнение, что обсуждение темы экологических проблем вызовет много вопросов к акушерам, на которые у них нет ответов.

Дополнительные проблемы в виде конкурирующих клинических приоритетов, ограниченности во времени и пробелов в доказательной базе также препятствуют эффективному консультированию женщин. Вспомогательные подходы, требующие минимальных затрат времени со стороны занятого клинициста, включают размещение медицинским персоналом брошюр в наборах, выдаваемых пациентам при поступлении на дородовое наблюдение, и/или распространение брошюр в приемных или смотровых кабинетах; предоставление персоналом информации о консультировании по вопросам питания или другим важным аспектам, касающимся здоровья, в контексте предотвращения воздействия токсичных химических веществ.

Ссылки и ресурсы

Работники, оказывающие медицинские услуги, могут столкнуться с возможными проблемами информирования пациента, которые они не могут адекватно решить из-за отсутствия должной подготовки, знаний и/или потому, что воздействие может быть достаточно значительным, что потребует предоставление пациенту специализированной помощи или другого немедицинского вмешательства (например, воздействие на рабочем месте). В *табл. 19.3* приведены многочисленные правительственные и научные учреждения, предоставляющие информацию о конкретных экологических воздействиях, вызывающих озабоченность, а также ресурсы для получения общей информации об экологических воздействиях и репродуктивном здоровье.

Система здравоохранения и решения в области государственной политики

- Большое значение для здоровья пациентов и населения имеют общесоциальные меры по предотвращению или сокращению вредного воздействия окружающей среды; одних только индивидуальных мер недостаточно.
- Для предотвращения воздействия химических веществ окружающей среды на пациентов и население, репродуктивные и другие профессиональные общества

Табл. 19.3. Ресурсы для информирования пациентов со ссылками

Источник	Вид доступной информации	Доступны по: интернету/телефону
Структуры PEHSUs	PEHSUs — это сообщество врачей, обученных по вопросам влияния окружающей среды, находящихся в академических центрах по всей территории Соединенных Штатов. PEHSUs предоставляет консультации педиатрам и акушерам по вопросам влияния факторов окружающей среды, готова ответить на такие вопросы, как: «Должен ли я говорить своим пациентам, чтобы они избегали маникюра во время беременности?», «Я сдал анализ на свинец, и результат высокий; что мне делать?», «Пациенты просят меня дать направление на анализ волос на тяжелые металлы, должен ли я это делать?», «Моя пациентка беременна и ремонтирует старый дом; является ли это поводом для беспокойства?» В сети PEHSU также есть клиницисты, доступные для личного консультирования пациента или поставщика медицинских услуг по телефону относительно любого воздействия окружающей среды, относящегося к беременности и детству. На веб-сайте есть информативные таблицы для пациентов и поставщиков медицинских услуг по многим интересующим темам, в том числе электронные учебные пособия с описанием клинических случаев, которые изучают с научной точки зрения истории заболеваний вымышленных персонажей, их семей и сообществ, чтобы дать читателям возможность изучить факторы риска развития заболеваний и способы предотвращения заболеваний, укрепления здоровья и устойчивости к болезням	http://www.pehsu.net PEHSU-Восточный офис (Федеральные области 1–5): Тел: (888) 227–1785 (бесплатно) PEHSU-западный офис (Федеральные области 6–10): Тел: (844) PEHSU-W9 or (844) 734–7899 (бесплатно) UCSF/PEHSU в западных штатах: 1–866- 827–3478. http://wspehsu.ucsf.edu/ for-clinical-professionals/ training/a-story-of-health-amulti-media-ebook/ Также см. рекомендуемый интернет-ресурс 6
NIOSH	NIOSH располагает ресурсами и экспертами, которые могут помочь найти научно аргументированные ответы на вопросы пациентов по трудовой гигиене	https://www.cdc.gov/cdc-info/ https://www.cdc.gov/niosh/ topics/repro/
OSHA	OSHA — это Федеральное агентство, которое устанавливает и обеспечивает соблюдение федеральных стандартов безопасности и гигиены труда на рабочем месте	(800) 321–6742 или www.osha. gov

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 19.3. Ресурсы для информирования пациентов со ссылками *(продолжение)*

Источник	Вид доступной информации	Доступны по: интернету/телефону
ATDSR	ATSDR — это Федеральное агентство общественного здравоохранения, которому поручено предоставлять достоверную медицинскую информацию для предотвращения вредных воздействий и заболеваний, связанных с токсичными веществами	Портал о токсичных веществах: http:// www.atsdr.cdc.gov/substances/ toxorganlisting.asp?sysid=21
Руководство CDC США о воздействии свинца при беременности	Подробный обзор воздействия и управления воздействием свинца во время беременности. Хотя свинец влияет на плод и детей главным образом через прямое токсическое действие, он также может вызывать эндокринные нарушения	http://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/LeadandPregnancy2010.pdf
NIH Национальная медицинская библиотека, база данных по товарам для дома	База данных о здоровье и безопасности товаров для дома доступна для поиска по продукту, ингредиентам, производителю и воздействию на здоровье; включает информацию о содержании продуктов, потенциальных последствиях для здоровья, безопасности и обращении	http://householdproducts.nlm.nih.gov/products.htm
EHP Здоровье детей	Веб-сайт EHP содержит актуальные исследования здоровья детей и новости, опубликованные в EHP, а также ссылки на соответствующие материалы. Эта страница содержит полную библиотеку материалов о здоровье детей с доступным поиском. Эта страница также содержит ссылки на популярные детские медицинские сборники EHP; правительственные ресурсы; информацию о детских медицинских организациях; отчеты, представляющие интерес; объявления; ссылки на вебинары, встречи и другие мероприятия, связанные со здоровьем детей	http://ehp.niehs.nih.gov/posting/childrens-health-webpage/
PRHE Университета Калифорнии в Сан-Франциско	PRHE располагает большим веб-сайтом с информацией, специально предназначенной для пациентов и членов их семей (доступной в виде загружаемых брошюр), а также множеством ресурсов и ссылок для клиницистов и исследователей. Информация для клиницистов включает ссылки на формы экологического анамнеза	http://prhe.ucsf.edu/prhe/ families.html Для клиницистов: http://prhe.ucsf.edu/prhe/clinical_resources.html
SafetyNest	SafetyNest — это универсальная, персонализированная платформа медицинского образования, предназначенная для совершенствования дородового ухода. Приложение снабжает медицинских работников и каждую беременную женщину информацией для предупреждения заболеваний, связанных с воздействием токсичных химических веществ	http://www.mysafetynest.org
TEDX (включая вещества с возможным разрушительным воздействием на эндокринную систему)	Список вещества с возможным разрушительным воздействием на эндокринную систему TEDX — это база данных, содержащая информацию по почти 1000 химических веществам, способным оказывать влияние на эндокринную систему. Интерактивная временная шкала описывает критические периоды для развития различных систем органов	http://www.endocrinedisruption. org/ http://www.endocrinedisruption. org/prenatal-origins-ofendocrine-disruption/criticalwindows-of-development/ timeline-test/
Рабочая группа по окружающей среде (и веб-сайт Skin Deep)	На веб-сайте EWG есть новости и комментарии по текущим экологическим вопросам и потребительской информации. EWG's Skin Deep — это поисковая база данных продуктов личной гигиены, оцениваемых по токсичности их ингредиентов	http://www.ewg.org/ http://www.ewg.org/skindeep/
CHE	CHE — это независимая организация, миссия которой заключается в укреплении научного диалога по экологическим факторам, влияющим на здоровье человека, и в содействии профилактическим мероприятиям, направленным на решение проблем воздействия окружающей среды. Частые вебинары представляют текущие исследования по различным темам, связанным с воздействием окружающей среды на здоровье. На веб-сайте имеется доступная для поиска база данных, в которой обобщаются связи между химическими загрязнителями и примерно 180 болезнями или состояниями человека. Поиск может быть произведен по болезни или токсическому веществу	http://www. healthandenvironment.org/ База данных токсических веществ и заболеваний CHE http://www. healthandenvironment.org/tddb/

ATDSR — Агентство по регистрации токсичных веществ и заболеваний; CDC — Центр по контролю и профилактике заболеваний; CHE — сотрудничество в сфере здоровья и окружающей среды; EHP — перспективы гигиены окружающей среды; NIOSH — Национальный институт по безопасности и гигиене труда; охране труда, безопасности и гигиене администрации; PEHSUs — специальные подразделения по гигиене детей и окружающей среды; PRHE — программа по репродуктивному здоровью и окружающей среде; TEDX — ресурс обмена информацией об эндокринных нарушениях (Адаптировано с разрешения из: Zlatnik MG: Endocrine-disrupting chemicals and reproductive health. *J Midwifery Women's Health* 61(4):442–455, 2016.)

здравоохранения в Соединенных Штатах и во всем мире поддерживают специалистов в области репродуктивного здоровья: 1) пропагандировать политику предотвращения воздействия токсичных химических веществ; 2) работать над обеспечением здоровой системы питания для всех; 3) сделать исследования воздействий окружающей среды частью здравоохранения; 4) отстаивать экологическое равенство.

Многие виды воздействий окружающей среды не могут быть предотвращены только индивидуальными действиями, а скорее требуют подходов государственной политики (например, загрязнение воздуха и воды). Существует также множество правовых, экономических и социальных проблем, связанных с распределением химических веществ в окружающей среде по всему нашему обществу, которые не могут быть решены только

World peace!

индивидуальными действиями. Кроме того, клинические условия предполагают ограниченное время для медицинского вмешательства, и к тому времени, когда пациентка встает на учет перед родами, возможно, уже произошло воздействие, которое можно было предотвратить [16]. Таким образом, общесоциальные меры по предотвращению воздействия имеют большое значение для здоровья пациентов и населения. Использование рупора в виде медицинских работников для пропаганды политики предотвращения воздействия химических веществ окружающей среды также является мощным средством влияния на здоровье пациентов [29, 114, 115]. Для предотвращения воздействия токсичных химических веществ на пациентов и население Международная федерация гинекологии и акушерства (FIGO) рекомендует «профилактические меры, которые поддерживают широкомасштабные изменения политики в области воздействия токсичных химических веществ окружающей среды, которые приведут к всеобщей профилактике» [16]. В частности, FIGO рекомендует акушерам, гинекологам, акушеркам, практикующим медсестрам женского здоровья, медсестрам и другим медицинским работникам делать следующее.

1. Пропагандировать политику предотвращения воздействия токсичных химических веществ. В 2016 г. FIGO представила замечания Европейской комиссии и Управлению по контролю над продуктами и лекарствами США в поддержку более строгого регулирования химических веществ в окружающей среде [116, 117].
2. Работать над обеспечением системы здорового питания для всех. Системы здравоохранения в настоящее время используют миллиарды долларов покупательной способности, чтобы обеспечить более здоровое питание для разнородных и уязвимых групп населения [118].
3. Сделать исследования воздействий окружающей среды частью здравоохранения. В дополнение к консультированию пациентов, как описано выше, предпринимаются глобальные усилия по обеспечению экологически устойчивого сектора здравоохранения [119]. Например, учреждения здравоохранения по всему миру переходят на низкоуглеродную систему медицинского обслуживания и отказываются от развития энергетики на основе ископаемого топлива.
4. Поддерживать экологическое равенство. Специалисты здравоохранения, работающие в области изменения климата, отстаивают экологическую справедливость, поскольку ее влияние на здоровье непропорционально сильно сказывается на малообеспеченных и других уязвимых группах населения [45, 46, 120–123].

Заключение

Наука, связывающая окружающую среду с нашим здоровьем, существенно эволюционировала с тех пор, как вышла публикация Rachel Carlson в 1962 г. под названием Silent Spring [124], поднявшая вопросы влияния экологии на здоровье. Специалисты в области репродуктивного здоровья в настоящее время признают, что предотвращение воздействия токсичных химических веществ открывает широкие возможности для сохранения здоровья пациентов, групп населения и будущих поколений. Во всем мире каждый год воздействие токсичных химических веществ приводит к миллионам смертей и обходится в миллиарды долларов [16].

В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения подсчитала, что «35% ишемической болезни сердца, ведущей причины смертности и инвалидности во всем мире, и около 42% инсультов, второго по величине фактора глобальной смертности, можно было бы предотвратить путем сокращения или устранения воздействия химических веществ, таких как загрязнение окружающего воздуха, бытовое загрязнение воздуха, пассивное курение и свинец» [125]. Снижение бремени болезней, вызванных загрязнением окружающей среды, также будет способствовать достижению широкого круга целей развития тысячелетия ООН, направленных на искоренение крайней нищеты и голода, снижение детской смертности, улучшение материнского здоровья и обеспечение устойчивости экологической среды [125].

В предстоящие годы роль специалистов в области здравоохранения будет возрастать в плане охраны здоровья пациентов путем вмешательства в клиническую и политическую деятельность в целях обеспечения здоровой среды для воспроизводства и развития человека.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за содействие: Julie Lindow, MA, Калифорнийский университет, Сан-Франциско (UCSF), администратору программы для студентов-медиков, отделение акушерства, гинекологии и репродуктивных наук, за редактирование главы; Natalyn Daniels, научному сотруднику, программа UCSF по репродуктивному здоровью и окружающей среде — за ее исследовательскую помощь; Jessica Trowbridge, MPH, UC Berkeley, которая внесла свой вклад в предыдущее (7-е издание) этой главы. Финансирование этой работы было предоставлено программе UCSF по репродуктивному здоровью и окружающей среде семейным фондом Барбары и Дональда Джонасов, фондом JPB, Агентством по охране окружающей среды США (грант №RD83543301) и Национальным институтом наук об охране окружающей среды (грант №PO1ES022841).

Основная библиография

American College of Obstetricians & Gynecologists, American Society for Reproductive Medicine, and UCSF Program on Reproductive Health and the Environment: Exposure to toxic environmental agents. No. 575, Washington, DC, 2013, The American College of Obstetricians and Gynecologists.
American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Health Care for Underserved Women, American Society for Reproductive Medicine Practice Committee, The University of California San Francisco & Program on Reproductive Health and the Environment: Exposure to toxic environmental agents. Committee Opinion No. 575 Companion Piece, Washington, DC, 2013, American College of Obstetricians and Gynecologists.
Bellinger DC: Lead contamination in Flint — an abject failure to protect public health. N *Engl J Med* 374(12):1101–1103, 2016.
Bennett D, Bellinger DC, Birnbaum LS, et al: Project TENDR: targeting environmental neuro-developmental risks the TENDR consensus statement. *Environ Health Perspect* 124(7):A118–A122, 2016.
Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, et al: State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012. An assessment of the state of the science of

World peace!

endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme and World Health Organization, Geneva, 2013, United Nations Environment Programme and World Health Organization.

Di Renzo GC, Conry JA, Blake J, et al: International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals. *Int J Gynaecol Obstet* 131(3):219–225, 2015.

European Environment Agency: Late lessons from early warnings: science, precaution, innovation 1824–2011. In Gee D, editor: EEA reports, Copenhagen, 2012, European Environment Agency.

Giudice LC: Environmental toxicants: hidden players on the reproductive stage. *Fertil Steril* 106(4):791–794, 2016.

Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et al: EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev* 36(6):E1–E150, 2015.

Lam J, Koustas E, Sutton P, et al: The Navigation Guide-evidence-based medicine meets environmental health: integration of animal and human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect* 22(10):1040–1051, 2014.

National Research Council: Science and decisions: advancing risk assessment, Committee on Improving Risk Analysis Approaches Used by the U.S.

EPA, Board on Environmental Studies and Toxicology, and Division on Earth and Life Studies, Washington, DC, 2009, *National Academies Press*, p 403.

Sutton PM, Giudice LC, Woodruff TJ: Moving from awareness to action on preventing patient exposure to toxic environmental chemicals. *Am J Obstet Gynecol* 214(5): 555–558, 2016.

Woodruff TJ, Sutton P: The Navigation Guide systematic review methodology: a rigorous and transparent method for translating environmental health science into better health outcomes. *Environ Health Perspect* 122(10): 1007–1014, 2014.

Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM: Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003–2004. *Environ Health Perspect* 119(6): 878–885, 2011.

Zlatnik MG: Endocrine-disrupting chemicals and reproductive health. *J Midwifery Women's Health* 61(4): 442–455, 2016.

Рекомендуемые онлайн-ресурсы

1. 60 Minutes: Toxic Bodies. A series of short videos on environmental health. http://bit.ly/60MiNueTsPlaylist (video).
2. Environmental Exposures and Reproductive Outcomes: A Call to Action! https://www.youtube.com/watch?v =VAtQjhgbPhE (video).
3. Global Reproductive Health and the Environment: What Does the Evidence Say? https://youtu.be/y1BBCLlKsjQ (video).
4. Talking Toxic Chemicals: Global ObGyns Urge Prevention. https:// www.youtube.com/watch?v =Pi3WzJzxiQE (video).
5. FIGO 2015: Why are ObGyns Talking Toxins? http://bit.ly/ FIGO2015YouTube
6. A Story of Health: A Multi-media eBook. Эта бесплатная электронная книга объясняет науку о здоровье с помощью описания клинических случаев вымышленных персонажей, их семей и сообществ, чтобы дать читателям возможность изучить факторы риска развития заболеваний и способы предотвращения заболеваний, укрепления здоровья и устойчивости к болезням. http://wspehsu.ucsf.edu/for-clinical-professionals/training/a-story-of-healt h-a-multi-media-ebook/ (ebook).

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World peace!

ГЛАВА 20

Физиологические и патофизиологические нарушения нейроэндокринной регуляции репродуктивной функции

Ральф Насс
Уильям С. Эванс

Репродуктивная дисфункция центральной этиологии может быть следствием любого процесса, нарушающего работу четко регулируемой гипоталамо-гипофизарной системы (см. главу 1). Сама репродуктивная функция зависит от пульсирующего высвобождения ГнРГ группой нейронов, которые расположены в гипоталамусе диффузно, а не в пределах отдельного ядра [1]. Контроль секреции ГнРГ сложен и включает систему лиганд-рецепторов киссептина, подробно описанную ниже. Нейропептид Y (NPY) облегчает высвобождение ГнРГ и ответную выработку гонадотропина на ГнРГ. Вещество Р, β-эндорфин, лейэнкефалин и другие эндогенные опиоиды подавляют выработку ГнРГ гипоталамусом как быстро, так и тонически (в случае β-эндорфина) [2, 3]. Связанные со стрессом скачки концентрации КРГ подавляют транскрипцию гена ГнРГ и высвобождение ГнРГ, как и воспалительные цитокины, такие как фактор ФНО-α [4]. Это вызванное КРГ подавление может быть опосредовано эндогенными опиатами [5, 6]. Эффекты катехоламинов (норадреналина, адреналина, дофамина) более противоречивы и, вероятно, зависят от преобладающей эндокринной среды и стадии полового созревания. Было показано в исследованиях на животных, что нейромедиаторы, такие как ГАМК, обладают как возбуждающим [7, 8], так и ингибирующим [9, 10] действием, а применение ГАМК-эргического препарата вальпроевой кислоты (ВПК) у женщин не влияло на гипоталамо-гипофизарные гормоны [9]. Столь противоречивые данные о роли ГАМК в модуляции высвобождения ГнРГ иллюстрируют проблемы, связанные с использованием модели грызунов для понимания регуляции ГнРГ у человека [2].

Секреция ГнРГ носит пульсирующий характер, с четкими всплесками ГнРГ, инициирующими выброс ЛГ и ФСГ гипофизом. Кроме того, было показано, что частота секреции ГнРГ на животных моделях дифференцированно влияет на синтез ЛГ и ФСГ, причем более частые выбросы ГнРГ (1 выброс в час) благоприятствуют синтезу ЛГ, а более редкие импульсы ГнРГ благоприятны для синтеза ФСГ. Секреция ЛГ и ФСГ также регулируется прямой отрицательной обратной связью с продуктами секреции половых желез (эстрадиолом [E_2] и ингибином А и В). После высвобождения гипофизом ЛГ и ФСГ попадают в системный кровоток, стимулируя выработку половых стероидов и гаметогенез. Паттерны гипоталамической, гипофизарной и гонадной активности отвечают за переход от детского возраста к взрослому, а также за нормальные овуляторные циклы у женщин в постменархе и нормальную сексуальную функцию у мужчин.

Наличия адекватной концентрации этих гормонов недостаточно для поддержания нормальной репродуктивной функции. Частое определение концентрации гормонов в плазме крови приводит к появлению убеждения, что большинство гормонов гипоталамуса секретируются эпизодически и зачастую в циркадном ритме. Выброс гормонов может быть связан в первую очередь с циклом сна–бодрствования, синхронизирован с приемом пищи или связан с циклической сменой дня и ночи. Таким образом, целостность гипоталамического супрахиазматического ядра, поддерживающего как циркадный ритм, так и цикл сон–бодрствование, является важным фактором регуляции функции гонад у мужчин и женщин.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

У пациентов с нарушениями в этой сложной гипоталамо-гипофизарной системе часто имеются неопределяемые или неадекватно низкие уровни гипофизарных гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) в сочетании с низкими уровнями половых стероидов (тестостерона < 100 нг/дл у мужчин и E_2 < 20 пг/мл у женщин) (см. главу 12). Такое сочетание лабораторных показателей определяет состояние *гипогонадотропного гипогонадизма*. Напротив, пациенты с первичной патологией гонад имеют повышенные уровни ФСГ и ЛГ в сочетании с низким уровнем тестостерона или E_2, или E_2 при расстройстве, называемом *гипергонадотропным гипогонадизмом*. Клиническая картина гипогонадотропного гипогонадизма меняется в зависимости от возраста начала заболевания и степени гормональной недостаточности. У мужчин могут наблюдаться микропенис и крипторхизм. Функция яичек при атрофии клеток Лейдига бывает полностью нарушена или размер яичек приближается к нормальному при незначительном нарушении со стороны клеток Лейдига. Фенотип гипогонадотропного гипогонадизма у женщин также весьма вариабелен, варьируя от классического евнухоидного облика у одних женщин (нижний сегмент тела [от пола до *лобка*] > 2 см длиннее верхнего сегмента тела [от *лобка* до макушки] и размах рук > 2 см длиннее роста) до умеренного развития молочных желез у других [11]. Аменорея, первичная или вторичная, часто является причиной, по которой женщины обращаются за медицинской помощью. Степень развития фолликулов яичников зависит от длительности дефицита гонадотропинов; в случаях врожденного гипогонадотропного гипогонадизма (ВГГ) может присутствовать несколько фолликулов, находящихся за пределами примордиальной стадии [12]. Введение экзогенных гонадотропинов или экзогенного пульсирующего ГнРГ может вызывать овуляцию и беременность [13].

Хотя у одних пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом нет признаков пульсирующей секреции ЛГ, у других обнаруживаются выбросы ЛГ недостаточной частоты и амплитуды для запуска синтеза гонадных стероидов. У небольшого числа пациентов выявляются почти нормальные паттерны секреции ЛГ, но молекулы ЛГ неактивны и состоят только из несвязанной α-субъединицы [10]. Эта гетерогенность базальной секреции ЛГ у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом отражается в их реакциях на экзогенную стимуляцию ГнРГ. Полная невосприимчивость к ГнРГ встречается редко, но у многих пациентов наблюдается повышение ФСГ и ЛГ почти до нормальных значений. В других случаях уровни ФСГ или ЛГ могут повышаться изолированно, или концентрация обоих может увеличиваться до нормальных значений.

Гипогонадотропный гипогонадизм может быть физиологическим в период полового созревания и лактации, или же он проявляется врожденной или приобретенной патологией. ВГГ обычно возникает при отсутствии других гормональных нарушений гипофиза, тогда как приобретенная недостаточность ГнРГ может быть вызвана опухолями, инфекционными заболеваниями, инфекцией, травмой или радиацией, которые также могут вызывать другие гормональные нарушения. Эпилепсия часто ассоциируется с репродуктивной дисфункцией, такой как СПКЯ. Нарушения со стороны других гормональных систем (например, гормонов щитовидной железы, кортизола, пролактина), избыточное питание и недоедание, физические нагрузки, стресс и лекарственные препараты также могут вызывать функциональный гипогонадотропный гипогонадизм. Гипогонадотропный гипогонадизм обычно возникает при заболеваниях гипофиза вследствие опухолей и апоплексии, а также других аутоиммунных и воспалительных расстройств.

Нарушение функции гипоталамуса

- На фоне накопления знаний о генетических причинах как аносмического, так и нормосмического идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма (ИГГ) большинство случаев дефицита ГнРГ у людей носят спорадический характер.
- Снижения веса от 10 до 15% от нормы достаточно для задержки наступления менархе и нарушает нормальный менструальный цикл у девочек в постменархе.
- Различные лекарственные препараты могут влиять на гипоталамо-гипофизарную систему посредством их способности увеличивать концентрацию пролактина. Уровень повышения пролактина обычно составляет менее 100 нг/мл.

Сохранность репродуктивной функции возможна при интактном гипоталамусе, который выделяет ГнРГ нейронами, распределенными в нем диффузно, а не в конкретном ядре [1]. Как обсуждалось ранее, синтез ГнРГ имеет пульсирующий характер, частота дифференцированно влияет на пульсирующую секрецию гонадотропинов. Кроме того, известно, что частота секреции ГнРГ влияет на экспрессию генов, причем частые выбросы ГнРГ (1 импульс в час) благоприятствуют синтезу ЛГ, а импульсы ГнРГ медленной частоты благоприятствуют синтезу ФСГ. Секреция ЛГ и ФСГ также регулируется прямой отрицательной обратной связью с продуктами секреции половых желез (эстрадиолом [E_2] и ингибином А и В). После высвобождения гипофизом ЛГ и ФСГ попадают в системный кровоток, стимулируя выработку половых стероидов и гаметогенез. Паттерны гипоталамической, гипофизарной и гонадной активности отвечают за переход от детского возраста к взрослому, а также за нормальные овуляторные циклы у женщин в постменархе и нормальную сексуальную функцию у мужчин. Нарушение секреции ГнРГ гипоталамусом в любой момент оказывает преходящие или стойкие эффекты на фертильность. Такие нарушения могут быть следствием врожденных, структурных или функциональных нарушений репродуктивной функции на уровне ЦНС — гипоталамуса.

Врожденная патология гипоталамуса

Гипогонадотропный гипогонадизм, возникающий в результате нарушения развития нейронов ГнРГ, встречается относительно редко, с частотой 1:10 000 у мужчин и 1:50 000 у женщин [16]. Нейроны, секретирующие

WorldBeace!

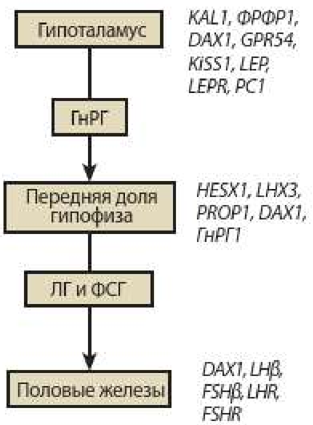


РИС. 20.1. Схематическое изображение гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, показывающее генетические мутации, ответственные за некоторые случаи гипогонадотропного гипогонадизма (Адаптировано из: Cadman SM, Kim SH, Hu Y, Gonzalez-Martinez D, Bouloux P: Molecular pathogenesis of Kallmann's syndrome. *Horm Res* 67:231, 2007. С разрешения S. Karger AG, Базель)

ГнРГ, закладываются в период внутриутробного развития вне ЦНС в носовой плакоде. Обонятельные нейроны у человека и многих других видов позвоночных имеют сходное эмбриональное происхождение. Миграция обонятельных аксонов к месторасположению обонятельной луковицы (ОЛ) необходима для нормального развития ОЛ [17, 18]. Нейроны, вырабатывающие ГнРГ, затем мигрируют через решетчатую пластинку к ОЛ в две фазы: одна до образования ОЛ и одна во время образования ОЛ. Последняя волна миграции происходит вместе с обонятельными, вомероназальными и терминальными нервами, а также молекулами адгезии нервных клеток, что в конечном итоге приводит к рассеиванию нейронов ГнРГ в дугообразном ядре медибазальных отделов гипоталамуса к 14-й неделе беременности [20, 21]. Зрелая аксональная нейронная сеть ГнРГ в конечном счете координирует пульсирующую секрецию ГнРГ в гипоталамо-гипофизарную портальную систему. Нарушение этого сложного каскада событий может привести к гипоталамической дисфункции различной степени, которая клинически проявляется как гипогонадотропный гипогонадизм.

ВГГ обычно подразделяют на две категории: с обонятельными дефектами (аносмический ИГГ, или синдром Каллманна [СК]) и с интактным обонянием (нормосмический ИГГ). В выявлении генетических причин как аносмического, так и нормосмического ИГГ был достигнут значительный прогресс [23–25], как показано на *рис. 20.1* и в *табл. 20.1*.

Некоторые гены необходимы для правильного эмбрионального дифференцирования нейронов, секретирующих ГнРГ (*рецептор фактора роста фибробластов 1* [РФРФ1], *рецептор фактора роста фибробластов 8* [РФРФ8], *негативный фактор элонгации* [NELF], *гепарин сульфат 6-О-сульфотрансфераза 1* [HS6ST1]), белок, связывающий хромодомен ДНК-геликазы 7 (CHD7), и гендерно-определенная область Y-домена 10 (SOX10). Другие необходимы для миграции нейронов ГнРГ в гипоталамусе (KAL1[ANOS1], *прокинетицин*

Табл. 20.1. Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм и гены

Клинические признаки	Нозология	Ген	Локализация	Тип наследования	Уровень нарушения функции ГнРГ
ГГ + аносмия	Синдром Каллманна	*KAL1*	Xp22.3	Х-сцепленный	Гипоталамус (неполная миграция нейронов ГнРГ)
ГГ ± аносмия ± дефекты средней линии лица	Синдром Каллманна	*KAL2*	8p11.2	Аутосомный доминантный	
ГГ + аносмия	Синдром Каллманна			Аутосомный рецессивный	
ГГ		*GnRH-R*	4q21.2	Аутосомный рецессивный	Гипофиз (↓ активности ГнРГ-Р)
ГГ		*GPR54*	19p13	Аутосомный рецессивный	Гипоталамус
ГГ + недостаточность надпочечников	Врожденная гипоплазия надпочечников	*AHC*	Xp21	Х-сцепленный	Гипоталамус Надпочечник
ГГ		*LHβ*	19q13.3	Аутосомный рецессивный	Надпочечник
ГГ		*FSHβ*	11p13	Аутосомный рецессивный	
Атрофия зрительных нервов + дефекты заращения нервной трубки + ГГ	Септооптическая дисплазия	*HESX1*	3q21.1–21.2	Аутосомный рецессивный	Надпочечник
Ожирение + ГГ	Синдром ожирения	*Лептина*	7q31.3	Аутосомный рецессивный	Гипоталамус
Ожирение + ГГ	Синдром ожирения	*Рецептора лептина*	1q31	Аутосомный рецессивный	
Сочетанный дефицит гормонов (невысокий рост, гипотиреоз, ГГ)		*PROP1*	5q	Аутосомный рецессивный	Надпочечник

AHC — врожденная гипоплазия надпочечников; *FSH* — фолликулостимулирующий гормон; *ГнРГ* — гонадотропин-рилизинг-гормон; *ГнРГ-Р* — рецептор гонадотропин-рилизинг-гормона; *ГГ* — гипогонадотропный гипогонадизм; *LH* — лютеинизирующий гормон (Адаптировано с разрешения из: Hay C, Wu F: Genetics and hypogonadotropic hypogondism. *Curr Opin Obstet Gynecol* 14:303, 2002.)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

2/прокинетицин 2 рецептор 2 [PROK2/PROKR2], [CHD7]), повторяющийся домен гена WD 11 (закодированный геном WDR11), семафорин-3А (SEMA3A), семейный цинковый палец [26]. Другие участвуют в проведении сигналов, активирующих нейроны, секретирующие ГнРГ (*рецептор тахикинин 3/тахикинин 3* [TAC3/TACR3], *рецептор кисспептин 1/кисспептин 1* [KISS1/KISS1R]). В список генов-кандидатов также входят ГнРГ, рецептор ГнРГ и гонадотропины. Генетические причины 60% нормосмического гипогонадотропного гипогонадизма неизвестны. Однако большинство случаев недостаточности ГнРГ у людей носят спорадический характер. В группе 106 пациентов с дефицитом ГнРГ с аносмией и без нее, описанной Waldstreicher и коллегами, только 30% случаев были семейными [27]. Поскольку ИГГ преимущественно снижает фертильность, семейных случаев немного, но доступность терапии гонадотропинами для восстановления фертильности как у мужчин, так и у женщин может увеличить частоту вертикальной передачи заболевания.

Аносмический идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм

Мутация KAL1 (ANOS1)

Патологическая взаимосвязь между ИГГ и обонятельной дисфункцией была впервые обнаружена в XIX в., но обоснование генетической природы данной патологии впервые предложили Kallmann и Schoenfeld в 1944 г. [28]. В 1989 г. Schwanzel-Fukuda и коллеги обнаружили группу нейронов ГнРГ на поверхности решетчатой пластинки у человеческого плода с Х-сцепленным СК [29]. Обнаружение нейронов в этом месте, а не в типичной их локации в гипоталамусе позволило установить нарушение миграции нейронов, секретирующих ГнРГ как причину гипогонадотропного гипогонадизма при СК [29, 30]. Поскольку их первоначальная дифференцировка и миграция были нормальными, исследования были сосредоточены на факторах, влияющих на аксональный рост, развитие и созревание. Впоследствии в 1991 г. двумя группами ученых был открыт ген KAL1 в Х-хромосоме (Xp22.3), и с тех пор у пациентов с СК описаны как делеции, так и точечные мутации [30, 31].

Продукт KAL1, аносмин-1, временно экспрессируется во многих тканях развивающегося плода, включая ОЛ и пути миграции нейронов, секретирующих ГнРГ. При отсутствии аносмина-1 (мутация в KAL1) нарушаются дифференцировка ОЛ и ранняя обонятельная аксонная навигация. Без синаптогенеза обонятельного нерва нейроны ГнРГ утрачивают направление миграции и не могут проследовать к переднему мозгу, что приводит к аносмии и гипогонадотропному гипогонадизму, типичным для СК [32]. Экспрессия KAL1 к 7 неделям также происходит в канальцах первичной почки, зачатке мочеточников и кортикоспинальном тракте, а к 11 неделям — в сетчатке и почках [33]. Эта тканеспецифическая экспрессия объясняет высокую частоту у пациентов с СК аномалий развития почек, нервной системы и средней линии лица. Односторонняя агенезия почек, как предлагается, возникает из-за нарушения развития системы собирательных протоков при отсутствии аносмина-1 в канальцах первичной почки. Синкинезии («зеркальные движения», или непроизвольные движения одной конечности, когда человека просят выполнить быстрые, повторяющиеся движения другой конечностью) являются результатом быстрых патологических ипсилатеральных проекций проведения в кортикоспинальном тракте [3]. Отсутствие экспрессии аносмина-1 в мезенхимальных тканях лица приводит к высокой частоте возникновения расщелины неба у пациентов с мутациями KAL1. По данным Британского регистра пациентов с СК, агенезия почек и синкинезии наблюдались у 31 и 85% пациентов соответственно [34]. Эти аномалии отсутствовали у пациентов с СК без мутации KAL1 и пациентов с нормосмической ИГГ.

Как и в случае других форм гипогонадотропного гипогонадизма, СК гораздо чаще встречается у мужчин с распространенностью 1:7500 против 1:70 000 у женщин [35]. Мутация KAL1 составляет всего от 3 до 15% случаев аносмического ИГГ [16, 36] и не более одной трети семейных случаев ИГГ [27], но она отличается высокой пенетрантностью. При нормосмии ни у женщин, ни у мужчин не описано ни одного случая мутации KAL1 [36]. Пациенты с СК обычно не достигают полового созревания, но иногда наблюдаются рост яичек или развитие молочных желез, что свидетельствует о том, что дефицит ГнРГ не всегда является тотальным. Дополнительные симптомы со стороны репродуктивной системы могут включать крипторхизм и микрофаллос. Как и в случае с другими генетическими дефектами, которые рассмотрены ниже, у людей с мутацией KAL1 нет четкой связи генотип–фенотип, что иллюстрирует важность взаимодействия измененных генов и факторов окружающей среды.

Мутация KAL2

Мутации в гене, кодирующем ФРФР1, рецептор тирозинкиназы, также называемый KAL2, по-видимому, наследуются по аутосомно-доминантной схеме и встречаются у 7–10% лиц с СК [36]. Сигналы ФРФ участвуют в формировании, росте и формировании различных тканей и органов, включая ОЛ [37]. ФРФР1 был обнаружен у мышей как в носовой плакоде, так и в развивающихся ОЛ, а также вдоль миграционного пути для нейронов ГнРГ и в зрелом гипоталамусе. Исследования у грызунов с целенаправленной отменой сигналов от ФРФР1 привели к аплазии ОЛ. ФРФР1 и аносмин-1 к 4,5 неделям беременности экспрессируются в обонятельной плакоде эмбрионов человека, а на 8 неделях в порции терминального нерва, которая направляет миграцию нейронов ГнРГ в гипоталамус [38]. Исследования показывают, что ФРФР1 является лигандом для аносмина-1 [26]. Мутации с потерей функции гена ФРФР1, расположенном в хромосоме 8p11.2, могут вызывать ИГГ с аносмией или без нее [39, 40]. К настоящему времени в этом гене известны по меньшей мере 12 миссенсных мутаций, и потеря функции изоформы ФРФР1с наблюдается примерно у 10% мужчин и женщин с СК [22]. Изоформа ФРФР1с также важна для морфогенеза твердого неба и развития обоняния [41].

World peace!

В отличие от мутаций KAL1, мутации KAL2 не всегда связаны с серьезными нарушениями со стороны репродуктивной системы. У небольшой части пациентов иногда наблюдается задержка полового созревания или нормальная репродуктивная функция, что позволяет предположить, что мутация KAL2 не может полностью препятствовать миграции нейронов, секретирующих ГнРГ, но может влиять на созревание этих нейронов в гипоталамусе. Переменная экспрессия KAL2 предполагает участие других генов или факторов окружающей среды в изменении фенотипического проявления этой мутации. Это также повышает вероятность того, что мутации KAL2 объясняют другие репродуктивные фенотипы, связанные с гипоталамической дисфункцией, такие как гипоталамическая аменорея и задержка полового созревания [39].

ИГГ у пациентов с мутациями KAL2 выражена менее тяжело, чем у пациентов с мутациями KAL1, и средние уровни ЛГ значительно ниже у пациентов KAL1 по сравнению с пациентами с KAL2 [42]. Выявление мутаций KAL2 и связь между сигналами ФРФ и аносмином-1 может объяснить преобладание гипогонадотропного гипогонадизма у мужчин, несмотря на низкую распространенность Х-сцепленной формы заболевания. У женщин имеются две копии гена KAL1 и, следовательно, более высокий уровень аносмина-1, который компенсирует нарушенную функцию ФРФР1 в присутствии мутации KAL2. Таким образом, женщины с мутациями KAL2 часто имеют более приближенный к норме, если не нормальный репродуктивный фенотип. У мужчин же уровень экспрессии KAL1 или аносмина-1 низкий и не способен компенсировать нарушение импульсов ФРФ в присутствии мутации KAL2. Таким образом, у них репродуктивный фенотип может нарушаться в большей степени [22].

Другие гены-кандидаты

Как и при ИГГ, в целом большинство случаев СК носят спорадический характер и не могут быть уложены в рамки семейной передачи. Аутосомно-рецессивная передача СК существует, но ответственный ген еще не клонирован. За последнее десятилетие было идентифицировано множество других генов-кандидатов, которые могут участвовать в формировании аносмической ИГГ без мутаций KAL1. У пациентов с СК были выявлены мутации *CHD7*, которые могут вызвать синдром Черджа–Стросс (колобома, врожденные пороки сердца, атрезия хоан, умственная отсталость и задержка роста, гипоплазия гениталий и пороки развития уха или глухота). Гетерозиготные мутации в *NELF* были выявлены у нескольких пациентов с КС, а NELF у мышей участвует в миграции обонятельных и секретирующих ГнРГ нейронов [43]. Были обнаружены мутации в *Pkr2*, который кодирует рецептор, связанный с G-белком, определяющие развитие ОЛ и репродуктивных органов у мышей [27], как и мутации в гене *HS6ST1*. Фермент участвует в регуляции компонентов внеклеточного матрикса, таких как полисахариды гепарина сульфата, и, как предполагается, регулирует межклеточную коммуникацию, которая необходима для миграции нейронов [43]. У небольшого числа пациентов с СК были обнаружены гетерозиготные мутации *WDR11*. Ген WDR11 кодирует белок, который взаимодействует с фактором транскрипции EMX1. Взаимодействие между обоими факторами имеет существенное значение для развития обонятельных нейронов [44]. При нормосмической ИГГ также были выявлены мутации рецепторов ФРФ, что позволяет предположить, что аносмический и нормосмический варианты ИГГ являются вариантами одного заболевания, а не отдельными нозологиями [22, 40].

Нормосмический идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм

Не у всех пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом нарушается обоняние. Пациентам с сохранным обонянием ставят диагноз ИГГ. В американском исследовании Waldstreicher и коллег примерно половина пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом имели нормальное обоняние [27]. В биоптатах слизистой оболочки носа у пациентов с нормосмическим ИГГ были выявлены характерные иммунологические изменения при ГнРГ, что свидетельствует о том, что сам ген ГнРГ был интактным и что причиной ИГГ у этих пациентов стало не нарушение синтеза ГнРГ [21].

Мутации гена гонадотропин-рилизинг-гормона

У некоторых пациентов с ИГГ, манифестирующим тяжелым гипогонадизмом, имеется изолированная недостаточность ГнРГ. Лишь в 2009 г. была выявлена гомозиготная мутация в гене ГнРГ1 у таких пациентов. ГнРГ1 кодирует препрогормон ГнРГ. Выраженный гипогонадизм у этих пациентов позволил предположить, что изолированная недостаточность ГнРГ редко может являться причиной ИГГ [45, 46]. В этой группе пациентов частота крипторхизма [34] и фенотипов с нарушенной репродуктивной функцией (синкинезии, аномалии твердого неба, потеря слуха) значительно ниже, чем при аносмической ИГГ [39].

Мутации рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона

Попытки идентифицировать врожденные дефекты, которые могли бы объяснить нормосмический ИГГ, привели к открытию миссенс-мутаций с потерей функции гена, кодирующего рецептор ГнРГ (ГнРГ-Р) в хромосоме 4q21.2. Эти мутации наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Рецептор ГнРГ — это связанный с G-белком трансмембранный рецептор, участвующий в передаче сигнала. Мутации в этом белке первоначально считались маловероятными, поскольку у пациентов с нормосмической ИГГ в ответ на экзогенную стимуляцию ГнРГ наблюдалась повышенная секреция ФСГ и ЛГ. Однако в исследовании de Roux и соавторов [47] данные пациенты страдали частичным ИГГ и, вероятно, нормально реагировали на стимуляцию ГнРГ, поскольку вводимая доза была достаточно высокой, чтобы перекрыть частичные дефекты рецепторов. По оценкам, мутации ГнРГ-Р встречаются в 40% случаев аутосомно-рецессивного нормосмического ИГГ и в 10–15% спорадических случаев [48, 49]. Гетерозиготы не болеют [38].

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Одни и те же мутации могут приводить к различным клиническим фенотипам — это позволяет предположить, что функция гонадотропина зависит также и от других генов. Клиническая картина при мутациях ГнРГ-Р может включать микрофаллос, крипторхизм, гинекомастию и задержку полового созревания у мужчин, а также первичную аменорею, неполное телархе и задержку полового созревания у женщин [49]. Фенотипы также бывают более стертыми, как у мужчин с нормальными семенниками взрослого размера, а также интактным сперматогенезом, но нарушенной ЛГ-зависимой секрецией тестостерона клетками Лейдига (синдром «фертильного» евнуха) [50]. В настоящее время считается, что секреция ГнРГ в этих случаях достаточна для запуска необходимого количества продукции тестостерона клетками Лейдига именно для поддержания сперматогенеза и роста яичек, но недостаточна для выработки тестостерона, способного стимулировать полноценную вирилизацию [51].

Скрининг на наличие мутаций ГнРГ-Р в процессе диагностики ИГГ нецелесообразен клинически, если только непосредственной целью лечения не является восстановление фертильности. В этих случаях выявление мутации ГнРГ-Р подсказало бы необходимость терапии гонадотропинами и бессмысленность пульс-терапии ГнРГ, так как последняя менее эффективна в восстановлении репродуктивной функции. Как и в случае других подтвержденных генетических аномалий, выявление мутации ГнРГ-Р также позволит проводить диагностику и лечение других членов семьи [49].

Мутации GPR54

Гомозиготные делеции в гене GPR54 в 19-й хромосоме (19p13) впервые были выявлены в 2003 г. в большой семье из кровных родственников, в которой несколько членов семьи страдали ИГГ при нормальных рецепторах ГнРГ. GPR54 кодирует орфанный рецептор, связанный с G-белком, который активно экспрессируется на всех уровнях репродуктивной системы, включая гипоталамус, гипофиз, гонады и плаценту [52]. Лигандом для GPR54 является кисспептин (и его предшественник метастин), который образуется из кисспептина-1. Кисспептин был первоначально открыт благодаря его способности подавлять метастатические линии клеток меланомы и рака молочной железы. Дальнейшее изучение этого белка позволило предположить, что он может играть важную роль в центральной регуляции полового созревания благодаря способности передавать сигналы посредством GPR54 и стимулировать высвобождение ГнРГ. Мутации GPR54 составляют от 2 до 5% случаев нормосмического ИГГ [52]. При дефекте GPR54 как у самцов, так и у самок мышей имелся гипогонадотропный гипогонадный фенотип (самцы с маленькими семенниками, самки с задержкой открытия влагалища и замедленным созреванием фолликулов), но нормальный уровень гипоталамического ГнРГ и реакция на вводимый извне ГнРГ [47, 52, 53]. Аналогично у пациентов с дефектом GPR54 при экзогенном введении ГнРГ появлялись сперматогенез и овуляция. GPR54, по-видимому, обладает тканеспецифическими эффектами, поскольку введение метастина кисспептина *in vitro* не оказывало такого же стимулирующего воздействия на гонадотропины гипофиза, как на гипоталамус, а гомозиготные мутации в GPR54 не влияли на сперматогенез или выработку стероидных гормонов яичниками [52]. Точный механизм, посредством которого GPR54 регулирует половое созревание, остается предметом изучения.

Мутации тахикинина 3

У пациентов с нормосмической ИГГ описаны гомозиготные мутации в TAC3, который кодирует нейрокинин B и его семиспиральный трансмембранный рецептор, связанный с G-белком TACR3. Пациенты с этой мутацией имеют очень низкую базальную секрецию ЛГ без пиковых повышений его концентрации, а пульс-терапия ГнРГ нормализует высвобождение ЛГ.

Мутации гонадотропинов

Как ФСГ, так и ЛГ состоят из общей α-субъединицы и β-субъединицы, уникальной для ФСГ, ЛГ, ТТГ и ХГЧ. Мутации α-субъединицы не были зарегистрированы и, вероятно, они не совместимы с жизнью [28, 38]. Однако мутации β-субъединиц молекул ЛГ [54] и ФСГ [47] были идентифицированы и связаны они с задержкой полового созревания.

Мутации факторов транскрипции аденогипофиза

Сообщалось, что мутации в различных гомеобоксах — факторах транскрипции — определяют развитие аденогипофиза. Гомозиготные мутации в LHX3 были описаны в двух кровнородственных семьях с сочетанным дефицитом гормонов гипофиза, включая дефицит ЛГ и ФСГ [55]. LHX3 кодирует белок, необходимый для развития гипофиза и дифференцировки моторных нейронов. Мутации в PROP1 также связаны с недостатком ФСГ и ЛГ различной степени и дефицитом других гормонов гипофиза [56, 57]. PROP1 обладает способностью к связыванию ДНК и активации транскрипции. Его экспрессия приводит к онтогенезу гомозиготных и гетерозиготных мутаций HESX1 и была выявлена в некоторых случаях септооптической дисплазии — болезни, которая включает гипоплазию зрительного нерва, гипоплазию гипофиза и аномалии средней линии ЦНС. У детей с септооптической дисплазией может либо наступать преждевременное половое созревание, либо нарушаться наступление пубертата [58–60]. Описана новая мутация в гене HESX1, вызывающая комбинированную недостаточность гипофиза, но не приводящая к фенотипам септооптической дисплазии [61].

Гипогонадотропный гипогонадизм и недостаточность надпочечников

Нормосмический гипогонадотропный гипогонадизм может развиваться вместе с недостаточностью надпочечников из-за мутаций, определяющей утрату активности гена DAX1 (врожденная гипоплазия надпочечников). DAX1 кодирует орфанный ядерный рецептор хромосомы Xp21 и играет решающую роль в развитии и функционировании как надпочечников, так и гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. При наличии

World Peace!

мутаций DAX1 у младенцев мужского пола или мальчиков обычно обнаруживается недостаточность надпочечников и сопровождается нарушением пубертатного развития из-за недостаточной выработки гонадотропинов гипоталамусом и гипофизом. Мужчины с этой мутацией часто резистентны к стимуляции гонадотропинами вследствие нарушения сперматогенеза.

Выключение стероидогенного фактора 1 (SF-1), другого ядерного рецептора, который регулирует транскрипцию генов как в надпочечниках, так и в гонадах, у мышей в эксперименте вызвало агенезию как надпочечников, так и гонад [62]. Мутации SF-1 у человека были связаны с реверсией пола XY и недостаточностью надпочечников. В настоящее время считается, что DAX1 подавляет транскрипцию ядерных рецепторов, в том числе SF-1, и выключение DAX1 вызывает различные нарушения со стороны надпочечников, гипофиза и гипоталамуса [51].

Гипогонадотропный гипогонадизм и синдромальное ожирение

У больных с патологическим ожирением с нормосмической ИГГ были выявлены мутации лептина [64] и рецептора лептина [65]. Именно действие лептина на высвобождение NPY, вероятно, определяет его влияние на секрецию ГнРГ [66]. Мутации в прогормон-конвертазе 1 (PC1) тоже вызывают морбидное ожирение и гипогонадотропный гипогонадизм, а также гипокортизолемию (с повышенным содержанием проопиомеланокортина) и гипоинсулинемию (с повышенным содержанием проинсулина) [67].

Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм, дебютирующий у взрослых

Приобретенная форма дефицита ГнРГ была описана в 1997 г. у 10 мужчин с пониженным либидо, импотенцией и бесплодием в среднем в возрасте 35 лет после нормального периода полового созревания. У них не было признаков врожденного дефицита ГнРГ (аносмии, синкинезий, расщелин твердого нёба или семейного анамнеза дефицита ГнРГ), новообразований, воздействия ионизирующего излучения в анамнезе, инфекционных или системных воспалительных заболеваний, которые могли бы объяснить аномальные уровни гонадотропина и половых стероидов. Пульс-терапия ГнРГ купировала гипогонадизм и восстановила фертильность у мужчин, получавших длительную терапию [68]. Недавно полученные данные показывают, что некоторые мужчины с ИГГ являются носителями мутации в гене ФРФ-8 и до дебюта гипогонадизма имеют нормальную репродуктивную функцию [69] — это позволяет предположить сочетание генетических и экзогенных факторов.

Диагностика идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма

Гипогонадотропный гипогонадизм должен быть включен в план дифференциальной диагностики у всех пациентов с отсутствующим или неполным пубертатным развитием. У мужчин симптомокомплекс может включать микрофаллос, крипторхизм, отсутствие волос на лице и маленький диаметр яичек; у женщин — неполное или отсутствующее развитие молочных желез, аменорею или габитус евнухоидного типа. Семейный анамнез также может помочь при установлении диагноза ИГГ. В то время как частота задержки полового созревания в общей популяции составляет менее 1%, частота задержки полового созревания среди родственников 106 пациентов с ИГГ составила 12% [51].

Поскольку генератор пульсовой выработки ГнРГ находится в состоянии покоя до наступления половой зрелости (после начального периода активации в младенчестве), диагноз гипогонадотропного гипогонадизма обычно не ставится до достижения 18-летнего возраста, когда соответствующие физические параметры могут указать на необходимость проведения лабораторных исследований. Характерные результаты включают низкий уровень половых стероидов (тестостерон < 100 нг/дл; E_2 < 20 пг/мл) в сочетании с низким или неадекватно «нормальным» уровнем гонадотропина. При первичном выявлении гипогонадотропного гипогонадизма также должна проводиться оценка содержания других гормонов гипофиза.

Другие биомаркеры диагностики гипогонадотропного гипогонадизма также включают ингибин, INSL3, АМГ и кисспептин. Для исключения анатомических причин недостаточности ГнРГ при обследовании таких пациентов показана МРТ. Когда лабораторные исследования и отрицательные результаты исследований по визуализации не дают никакого другого объяснения гипогонадотропного гипогонадизма, уместен диагноз ИГГ или изолированной недостаточности ГнРГ.

Sarfati и др. [70] впервые сообщили о двух случаях, обусловленных мутациями KAL1 и ФРФР1, когда диагноз был установлен во внутриутробном периоде у плода на основании наличия СК у родителей и неинвазивного мониторинга (УЗИ плода).

Тактика при идиопатическом гипогонадотропном гипогонадизме

Лечение больных ИГГ зависит от степени половой зрелости и стремления к восстановлению фертильности. У мужчин с тяжелой недостаточностью гонадотропинов, которые еще не достигли полового созревания, для стимуляции секреции тестостерона клетками Лейдига используется ХГЧ в качестве заменителя ЛГ, обычно в дозе 2000 МЕ 3 раза в неделю внутримышечно. Тестостерон плазмы крови и количество сперматозоидов отслеживаются каждые 4–8 недель, а дозы ХГЧ корректируются для поддержания нормального уровня тестостерона. Рекомбинантный ФСГ (от 75 до 150 МЕ 3 раза в неделю) часто требуется для улучшения качества производимой спермы, хотя он может и не потребоваться для инициации сперматогенеза у мужчин с частичным ИГГ и у тех, у кого гипогонадизм дебютировал в постпубертате. Отсутствие нормального количества сперматозоидов после 6 месяцев монотерапии ХГЧ и снижение количества сперматозоидов, несмотря на введения ХГЧ, являются показаниями для добавления ФСГ [71–73].

Эффективность этой комбинации возможна, независимо от предыдущего введения тестостерона, хотя

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

время реакции на индукцию сперматогенеза у пациентов индивидуально [1, 72, 74–76]. У одних мужчин фертильность восстанавливается уже через 4 месяца, а у других этот процесс может занять более года. Даже если беременность самопроизвольно не наступает, после комбинированной терапии ХГЧ и ФСГ обычно присутствуют адекватные сперматозоиды, так что вспомогательные репродуктивные технологии, включая ЭКО с интрацитоплазматическим введением сперматозоидов, являются хорошими вариантами. Было показано, что подкожное или внутривенное введение ГнРГ через помпу приводит к более быстрому достижению сперматогенеза, чем лечение гонадотропинами. Терапия ГнРГ в настоящее время не проводится в Соединенных Штатах, но она доступна в Австрии, Канаде, Франции, Германии, Гонконге, Италии, Южной Корее, Нидерландах, Сингапуре, Швеции и Швейцарии [77]. После наступления беременности для поддержания нормального уровня тестостерона в сыворотке крови и сперматогенеза для облегчения наступления последующих беременностей следует продолжать введение ХГЧ, но не ФСГ. Мужчинам, целью которых является только вирилизация, можно вводить тестостерон внутримышечно или в топических системах, в зависимости от предпочтительного способа введения [36].

Женщинам для нормального полового развития и сохранения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) должны быть назначены циклические схемы эстрогена и прогестерона, но прогестерон не следует добавлять до завершения развития молочных желез [49]. Женщины, которые планируют беременность, должны получать экзогенные гонадотропины с целью стимуляции овуляции. Рекомбинантный ФСГ самостоятельно может индуцировать рост фолликулов, как иллюстрирует *рис. 20.2, А*, и было показано, что он так же эффективен, как высокоочищенный ФСГ, для наступления беременности с более низким риском гиперстимуляции яичников [78]. Однако женщинам с выраженным гипогонадотропным гипогонадизмом необходим некий источник ЛГ для выработки нужных предшественников андрогенов с последующей реакцией ароматизации до E_2, как показано на *рис. 20.2, Б* [79]. E_2 необходим для пролиферации эндометрия и создания в матке среды, благоприятной для имплантации [80, 81].

Терапия ХГЧ (75 МЕ ежедневно) может быть назначена для поддержания адекватной концентрации E_2. Женщинам с исходным уровнем ЛГ более 1,2 МЕ/л может быть достаточно одного ФСГ для стимуляции роста фолликулов, а также стероидогенеза в яичниках. После того как фолликулы достаточно развились и произошла индуцированная E_2 пролиферация эндометрия, для стимуляции овуляции может быть использован экзогенный рекомбинантный ХГЧ (250 мкг), который так же эффективен, как и ХГЧ мочи [82]. Существуют рекомбинантные формулы ЛГ, но более короткий период полураспада и более высокая стоимость препятствуют их широкому клиническому применению. Рекомендуется также введение прогестерона в лютеиновую фазу. При использовании ФСГ и ХГЧ в комбинации вероятность зачатия у женщины составляет приблизительно 70% после шести циклов. Такое лечение действительно несет риск гиперстимуляции яичников и многоплодной беременности, и эти риски выше, чем риски при пульс-терапии ГнРГ [83]. По этой причине у женщин, получающих терапию гонадотропинами, необходим

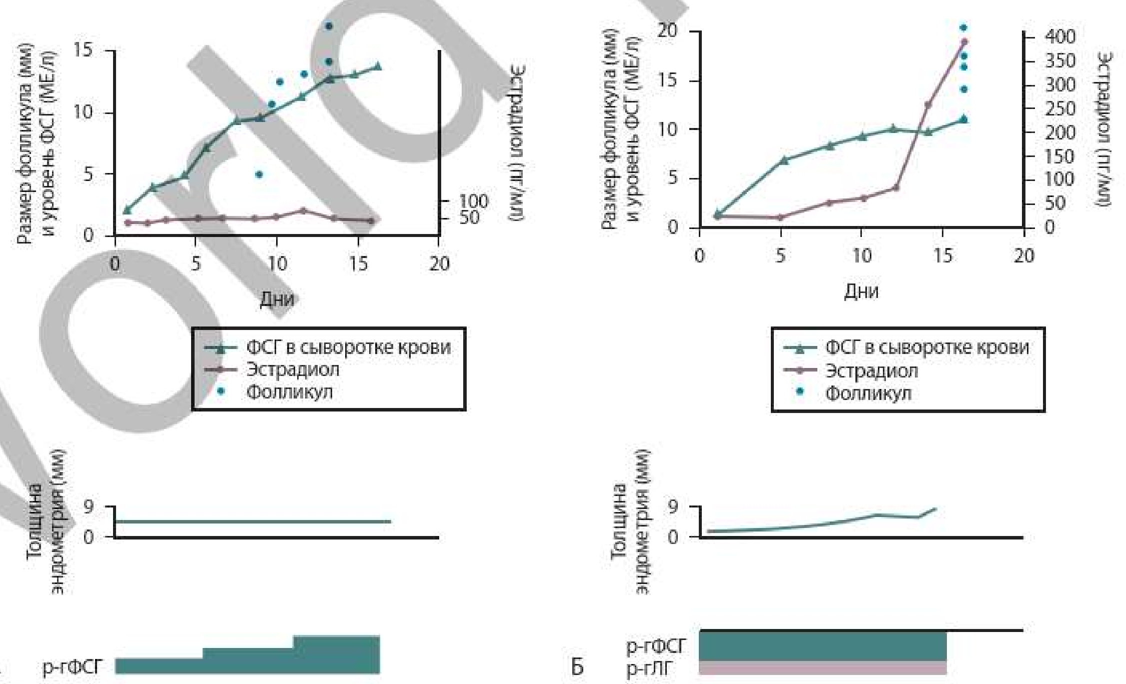


РИС. 20.2. Реакция яичников на рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (р-гФСГ) (А) или комбинацию рекомбинантного ФСГ и лютеинизирующего гормона (р-гЛГ) (Б) у женщин с выраженным гипогонадотропным гипогонадизмом. Размер фолликулов и толщину эндометрия контролировали с помощью трансвагинального ультразвукового исследования (Адаптировано из: Shoham Z, Mannaerts B, Insler V, Coelingh-Bennink H: Induction of follicular growth using recombinant human follicle-stimulating hormone in two volunteer women with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 59:738, 1993)

World peace!

тщательный контроль с помощью трансвагинального ультразвукового исследования. Кроме того, беременность у женщин с гипопитуитаризмом следует рассматривать как высокий риск, поскольку она связана с более высокой частотой спонтанных выкидышей, возможно, отражающих состояние матки, лишенной важных эндокринных факторов роста [80, 84].

Chan и др. описано обратимое высвобождение ГнРГ у пациента мужского пола после инфузии кисспептина [85]. Помимо вопросов, связанных с заместительной гормональной терапией и лечением бесплодия, при лечении пациентов с ИГГ учитываются и другие факторы. У пациентов с аносмической ИГГ и отягощенным семейным анамнезом, предполагающим наличие X-сцепленного типа наследования, во время постановки диагноза должно быть проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза для оценки возможной агенезии почек, учитывая относительно высокую частоту этой экстрагенитальной патологии у пациентов с мутацией KAL1. Генетическое тестирование у пациентов с ИГГ обычно не применяется, поскольку большинство случаев носит спорадический характер. Однако в ограниченных объемах генетическое тестирование проводится пациентам с подозрением на носительство мутации KAL1. Исследовательские лаборатории могут также определять точечные мутации в генах KAL1 или ФРФР1 и ГнРГ-Р [36].

Прогноз по выздоровлению

До недавнего времени считалось, что для поддержания вторичных половых признаков и сексуальной функции у мужчин с ИГГ необходима пожизненная гормональная терапия, но недавние сообщения о росте яичек у мужчин, получающих поддерживающую заместительную терапию андрогенами, привели к выявлению небольшого числа пациентов (10%), у которых происходит обратное развитие ИГГ. По данным ретроспективного исследования Sidhoum и др., частота спонтанного выздоровления в течение жизни может достигать 22% [86]. Кроме того, в случаях обратимого ИГГ было обнаружено повышенное число мутаций нейрокинина B. Обратное развитие заболевания может произойти у мужчин, которые прошли частичное половое созревание или находились в предпубертатном периоде на момент постановки диагноза, а также у мужчин с аносмической или нормосмической ИГГ. Считается, что воздействие половых стероидов способствует пластичности нейронной сети ГнРГ и делает возможным постепенное изменение профиля ИГГ даже при наличии генетических дефектов у мужчин, получающих заместительную андрогенную терапию. Таким образом, мужчины, получающие лечение по поводу ИГГ, должны периодически обследовать свою гипоталамо-гипофизарную систему, чтобы отследить распад синдрома [87, 88].

Анатомические патологии гипоталамуса

Объемные образования гипоталамуса также могут нарушать секрецию ГнРГ в гипоталамо-гипофизарный портальный кровоток и вызывать гипогонадотропный гипогонадизм. Такие случаи обычно также вызывают другие гормональные нарушения со стороны гипофиза. Чтобы отличить объемные образования гипоталамуса от поражения гипофиза, необходима МРТ. Динамическое тестирование с гипоталамическими рилизинг-гормонами в клинике не используется, за исключением КРГ, который применяется в сочетании с синусографией нижнего каменистого синуса для дифференцирования гипофизарного или эктопического генеза гиперкортизолемии.

Новообразования

Краниофарингиомы

Краниофарингиомы — это редкие, почти всегда доброкачественные эпителиальные опухоли, развивающиеся из остатков краниофарингеального протока, встречающиеся с частотой 0,13 случая на 100 000 человеко-лет ежегодно [89, 90]. Это наиболее распространенные поражения гипоталамо-гипофизарной области у детей, которые составляют у них от 5,6 до 15% внутричерепных новообразований (у взрослых от 2 до 5%) [91, 92]. Краниофарингиомы поражают мужчин и женщин с одинаковой частотой, и генетическая предрасположенность не была выявлена [89].

Гистологически представляют собой доброкачественные поражения, чаще кистозного или смешанного строения (84–99%), чем солидного (от 1 до 16%) [93]. Были выделены два подтипа: адамантиноматозный и папиллярный. Адамантиноматозный тип чаще встречается у детей и нередко содержит кальцификаты. Хотя края опухоли обычно четкие, адамантиноматозные краниофарингиомы склонны провоцировать значительный реактивный глиоз в прилегающей нормальной ткани мозга, что затрудняет полную хирургическую резекцию. Кисты могут быть многокамерными и содержать вязкую жидкость, богатую десквамированными клетками плоского эпителия и холестерином [90]. Из-за наблюдающегося иногда коричнево-зеленого цвета содержимого такой кисты для ее описания был использован термин «моторное масло». Недавнее предварительное исследование показало, что в адамантиноматозных краниофарингиомах происходит ядерное накопление β-катенина, а в папиллярных краниофарингиомах — нет. Активная экспрессия β-катенина указывает на реактивацию сигнального пути Wnt, который участвует в развитии ряда новообразований. Папиллярный подтип встречается почти исключительно у взрослых и редко ассоциируется с кальцификацией. Папиллярные краниофарингиомы, как правило, солидные или смешанные, а не чисто кистозные, и они менее склонны к инфильтрации окружающей нормальной ткани мозга, что облегчает хирургическую резекцию [96]. Папиллярные краниофарингиомы обычно лишены периферической стенки из эпителиальных клеток, кистозных изменений, кальцификации и депо холестерина, которые обнаруживаются при адамантиноматозном типе.

Недавнее генетическое исследование показало различия между этими двумя подтипами краниофарингиом. В 60–96% случаев адамантиноматозных краниофарингиом выявляются мутации β-катенина (CTNNB1),

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

который является нисходящим эффектором Wnt-пути, участвующего в росте и развитии. Было выявлено, что папиллярные краниофарингиомы часто имеют мутацию гена BRAF, который играет определенную роль в митоген-активированном киназном пути [97–100].

Краниофарингиомы почти всегда имеют супраселлярный компонент и редко бывают чисто интраселлярными, как показано на *рис. 20.3*. Из-за их близости к жизненно важным структурам нервной системы и значительного размера на момент постановки диагноза (58–76% опухолей составляют 2–4 см) они часто сопровождаются головной болью, тошнотой, рвотой, нарушениями зрения, нарушением роста (у детей) и гипогонадизмом (у взрослых), хотя скорость роста опухоли также определяет тяжесть симптомов [90, 96]. Наиболее распространенным зрительным нарушением является битемпоральная гемианопсия, встречающаяся почти в 50% случаев. Гидроцефалия может присутствовать чаще у детей, чем у взрослых по неясным причинам (41–54% против 12–30%). За исключением гидроцефалии и связанных с ней симптомов, не было различий в длительности симптомов или степени гормональной недостаточности у детей и взрослых с краниофарингиомами [101].

КТ и МРТ могут быть полезны при диагностике краниофарингиом. КТ может показать кальцификацию, характерную для адамантиноматозного подтипа, тогда как МРТ с контрастным усилением гадолинием обеспечивает лучший структурный анализ. Внешний вид краниофарингиомы зависит от соотношения твердых и кистозных компонентов и содержимого кисты [102]. Солидная опухолевая часть является изо- или гипоинтенсивной по сравнению с паренхимой головного мозга на нативных T1 сериях снимков и акцентируется после контрастирования. В сериях T2 сигнал смешанный, гипо-или гиперинтенсивный [103]. Кистозный компонент гипоинтенсивный на T1 и гиперинтенсивный на T2. Если присутствует белок, холестерин или метгемоглобин, то могут быть высокий T1 и низкий T2 сигналы [104]. У кисты может быть периферический

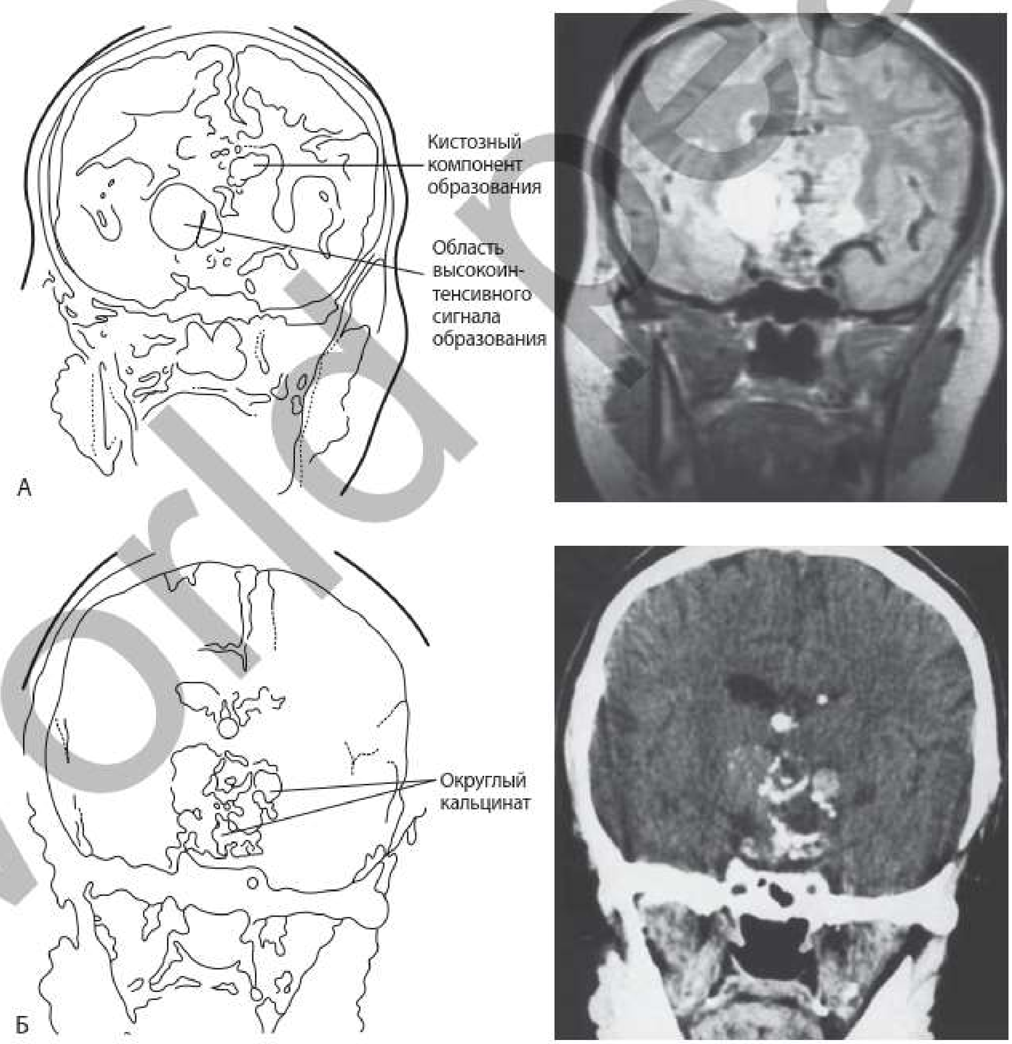


РИС. 20.3. А. Схема и взвешенный по протонной плотности венечный срез на магнитно-резонансной томографии, показывающий область кисты и область высокоинтенсивного сигнала в крупном селлярно–супраселлярном образовании, что типично для краниофарингиом; Б. На венечном срезе компьютерной томографии того же пациента виден характерный округлый кальцинат (Адаптировано из: Peebles T, Haughton VM: Neuroradiology and endocrine disease. В книге Besser GM, Thorner MO, редакторы: Comprehensive clinical endocrinology, ed 3, London, 2002, Elsevier)

контрастирующийся контур на изображениях T1 в постконтрастной фазе [103]. Когда результаты нейровизуализации соответствуют краниофарингиоме, обычно первым этапом выполнятся хирургическая резекция, хотя лучевая терапия (ЛТ) использовалась для небольших образований, не вызывающих компрессионных зрительных и других неврологических или эндокринных дефектов. Хирургическая техника зависит от размера опухоли, локализации и степени кальцификации, а также от опыта хирурга, но часто включает в себя краниотомию и иногда представляет собой двухэтапный процесс. Предоперационное дренирование крупных кистозных компонентов за несколько дней до операции может облегчить симптомы, связанные с компрессией окружающих структур, и облегчить хирургическую резекцию, хотя полости кисты вновь наполняются, если операция откладывается на несколько недель. Полная резекция является целью во всех случаях, но она часто не может быть выполнена из-за размера опухоли и ее прилегания к жизненно важным сосудисто-нервным структурам [90].

К сожалению, краниофарингиомы часто рецидивируют даже после полного удаления и рентгенологического подтверждения. Частота рецидивов через 10 лет колеблется от 0 до 62% и снижается после применения адъювантной ЛТ. Безрецидивная выживаемость положительно коррелирует со степенью хирургического удаления; возраст, пол, локализация (интраселлярная или супраселлярная) и размер опухоли на момент хирургической резекции не влияют на рецидивирование. В некоторых сообщениях предполагается, что у рецидивирующих краниофарингиом более высокая микроваскуляризация, более низкие уровни галектина-3 и фактора, ингибирующего миграцию макрофагов, а также более низкие уровни β-рецептора ретиноевой кислоты и более высокие уровни γγ-рецептора ретиноевой кислоты [90]. Лечение при рецидивировании обычно подразумевает ЛТ, а не повторную операцию из-за рисков осложнений и смертности, связанных с хирургическим лечением. На самом деле хирургическое вмешательство при рецидиве заболевания рекомендуется только в случае островыраженной симптоматики, связанной с компрессией окружающих структур. В группе из 25 пациентов, получавших ЛТ, 10-летняя выживаемость без прогрессирования с момента первого рецидива составила 72% [95]. Другие варианты лечения рецидивов включают брахитерапию (преимущественно при кистозных поражениях), введение блеомицина через резервуар Оммайя и стереотаксическую радиохирургию [90, 97, 105, 106].

В некоторых исследованиях был показан определенный ответ на системную химиотерапию у детей после лечения интерфероном (инф)- α-2b (пегилированным и непегилированным), что внушает надежду на перспективные методы лечения с более редкими побочными эффектами [97].

Эндокринные, зрительные и нервно-психические расстройства, связанные с краниофарингиомами, имеют большое значение. На момент обследования у 35% пациентов в исследовании Van Effenterre имелся дефицит от одного до трех гормонов [107]. После лечения частота дефицита отдельных гормонов значительно варьируется в разных исследованиях (от 88 до 100% для гормона роста [ГР], от 80 до 95% для ФСГ и ЛГ, от 55 до 88% для АКТГ, от 39 до 95% для ТТГ и от 25 до 86% для АДГ) и не зависит от вида терапии. В отличие от аденом гипофиза, у пациентов с имеющимся до начала лечения гормональным дефицитом очень редко наблюдается восстановление этих показателей после лечения, но восполнить нехватку гормонов гипофиза относительно легко. Зрительные дефекты (например, квадрантанопсия или более тяжелые) присутствуют у большинства пациентов после операции и адъювантной ЛТ или без нее [108]. Потенциально более инвалидизирующими являются последствия поражения гипоталамуса, которые часто встречаются у пациентов с краниофарингиомами. Алиментарное ожирение присутствует у 26–61% пациентов, перенесших операцию и адъювантную ЛТ или без нее [109]. Предполагается, что развитие ожирения у пациентов с краниофарингиомой связано с более низкими затратами энергии в покое по сравнению с пациентами с ожирением без краниофарингиомы, так как определенную роль факторы могут играть независимо от гиперфагии. Несахарный диабет (НСД) с патологическим чувством жажды, приводящим к водно-электролитному дисбалансу, наблюдался у 14% детей из исследуемой группы [110]. Нейропсихологические и когнитивные функции у пациентов с краниофарингиомами часто снижаются. В последующие 7 лет от начала лечения 16% взрослых и 26% детей из группы Van Effenterre не проживали самостоятельно и не вернулись к своей прежней работе или учебе [107]. Смертность среди пациентов с краниофарингиомами в 3–6 раз выше, чем в общей популяции [90].

Кисты кармана Ратке

Кисты кармана Ратке являются самыми частыми находками среди патологий турецкого седла. Они встречаются в 13–33% случаев при нормальном гипофизе. Обнаруживаются обычно поздно в течение жизни, максимум частоты выявления приходится между 4-м и 6-м десятилетиями, скорее всего, из-за своего медленного роста [111–113], симптомы появляются на поздних этапах. Киста кармана Ратке происходит из эмбриональных остатков мешка Ратке, который расширяется краниально, образуя краниофарингеальный проток. Мешок происходит из эктодермального стомодеума (примитивная ротовая полость). Клетки мешка Ратке пролиферируют и образуют переднюю долю гипофиза, а клетки задней стенки дифференцируются в промежуточную долю. Мешок подвергается инволюции, а краниофарингеальный проток облитерируется. Если облитерация просвета не происходит, то развивается киста и остатки в краниофарингеальном канале перерастают в кистозные поражения — от простых кист кармана Ратке до сложных краниофарингиом [113].

Кисты кармана Ратке — это доброкачественные образования размерами от нескольких миллиметров до 5 сантиметров. Содержимое кисты в основном густое и может состоять из холестерина и белков. Стенка кисты выстлана кубическим или цилиндрическим

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

эпителием и иногда бокаловидными клетками, выделяющими слизь в просвет кисты. Кисты кармана Ратке и краниофарингиомы имеют общие патофизиологические особенности и иногда трудно дифференцируются между собой. Одновременное существование кист кармана Ратке и аденом гипофиза было показано в 0,5–1,7% случаев. Из этих аденом наиболее часто упоминаются аденомы гипофиза, секретирующие гормон роста, и пролактиномы, сосуществующие с кистами кармана Ратке. Расположение кист кармана Ратке обычно соответствует промежуточной доле, иногда с супраселлярным компонентом. Симптомы не проявляются до тех пор, пока киста не станет достаточно большой и не начнет компримировать окружающие структуры. Наиболее распространенным симптомом являются головные боли. Наличие головных болей не коррелирует с размером кисты, но, по-видимому, связано с высоким или изоинтенсивным содержанием на Т1-взвешенной МРТ, содержанием слизистой кисты или воспалением кистозной стенки. Крупные дефекты полей зрения встречаются до 75% случаев, а дефицит гормонов передней доли гипофиза — от 19 до 81%. Наиболее частым гормональным проявлением является гипогонадизм вследствие гиперпролактинемии. МРТ часто показывает гипоинтенсивное поражение с усилением контура и гиперинтенсивным сигналом на Т2-взвешенных изображениях. Гиперинтенсивность на Т1-взвешенных изображениях и изоинтенсивность на Т2-взвешенных изображениях указывают на присутствие в кисте мукозного содержимого; гиперинтенсивность как на Т1-, так и на Т2-взвешенных изображениях указывает на наличие крови. Кисты с высоким содержанием белка показывают высокую интенсивность сигнала Т1 [113]. Только в 13% случаев в кистах кармана Ратке выявляются кальцинаты на КТ. Бессимптомные малые кисты кармана Ратке лечатся консервативно без хирургического вмешательства. При наличии симптоматики цель состоит в том, чтобы удалить содержимое кисты и как можно больше капсулы. Лучевая терапия обычно не применяется в плановом порядке для лечения, за исключением рецидивирующих кист. Частота рецидивов за 4 года составила 48%; наличие плоскоклеточной метаплазии в стенке кисты ассоциировано с более высоким риском рецидива.

Недавнее обновление кохрейновского обзора позволяет сделать вывод о том, что в настоящее время не существует эффективных рандомизированных контролируемых исследований по применению блеомицина в лечении кистозных краниофарингиом у детей [114].

Герминогенные опухоли

Герминогенные опухоли, по предположениям, являются результатом злокачественной трансформации и нарушением миграции примордиальных герминогенных клеток. Они характеризуются секрецией ХГЧ и α-фетопротеина. Внутричерепные герминогенные опухоли чаще всего встречаются в пинеальной области (50%) и в переднем отделе гипоталамуса (30%) [115, 116]. Они составляют 2,9% всех внутричерепных опухолей у детей, пик заболеваемости приходится на возраст от 10 до 14 лет. Перечисленные симптомы зависят от локализации опухоли: тошнота, рвота, диплопия и паралич взгляда вверх (синдром Парино) возникают при опухолях шишковидной железы, тогда как супраселлярные поражения могут вызывать гипопитуитаризм, несахарный диабет и зрительные нарушения [115]. Гистологически герминогенные опухоли часто являются кистозными и классифицируются как герминоматозные герминогенные опухоли (ГГО) или негерминоматозные герминогенные опухоли (НГО). НГО составляют меньшую часть внутричерепных герминогенных опухолей и включают хориокарциномы, тератомы, эмбриональные карциномы и опухоли желточного мешка. Уровни ХГЧ и α-фетопротеина в сыворотке крови при НГО, как правило, повышаются, в то время как только у небольшой части пациентов с ГГО имеются отклонения уровня ХГЧ в сыворотке крови [117]. Если по нейровизуализации и определению уровней ХГЧ и α-фетопротеина в сыворотке крови диагноз неясен, то показана стереотаксическая биопсия. Если диагноз ГГО установлен, терапия обычно включает облучение, а не резекцию из-за радиочувствительности ГГО и неврологических осложнений операции. Химиотерапия является альтернативной методикой, но она связана с более высокой частотой рецидивов при назначении без ЛТ [102]. НГО менее чувствительны к радиации и, следовательно, имеют более неблагоприятный прогноз. Тем не менее при сохранении остаточной массы опухоли часто используется химиотерапия препаратами платины в сочетании с краниоспинальной ЛТ и хирургической резекцией [118, 119].

Другие поражения в области пинеальной железы включают опухоли паренхимы эпифиза, астроцитомы, менингиомы, метастазы, кисты и сосудистые мальформации. Гипоталамо-гипофизарная функция может быть нарушена при любой из этих патологий.

Системные воспалительные заболевания

Саркоидоз

Саркоидоз — это полисистемное заболевание, характеризующееся поражением активированных Т-лимфоцитов и образованием неказеозных гранулем, которые обычно локализуются в легких, лимфатических узлах, глазах и коже, но могут захватывать ЦНС и периферическую нервную систему в 10–20% случаев. Неврологические симптомы могут быть основным признаком заболевания у 50% пациентов последней группы и увеличивать заболеваемость и смертность. Поражения ЦНС на МРТ выглядят как субдуральные бляшки или инфундибулярные бляшки, инфильтрирующие интрапаренхимальные псевдотуморальные массы, или множественные узелки [120]. Хотя поражения гипоталамуса и гипофиза могут быть неочевидны на МРТ, от 25 до 33% пациентов с нейросаркоидозом страдают несахарным диабетом, аутопсийные исследования у таких пациентов показывают обширное гранулематозное поражение гипоталамуса с небольшим вовлечением гипофиза. Несахарный диабет является результатом дефицита вазопрессина и разрушения нейронов в нейрогипофизе, но повреждение осморецептора, контролирующего жажду, также способствует

World Peace!

полиурии и полидипсии. Другие симптомы поражения гипоталамуса включают сонливость, нарушение регуляции температуры тела, гиперфагию и ожирение [121, 122]. Нарушение секреции гормонов передней доли гипофиза также имеет место; дефицит гормона роста и гонадотропинов встречается чаще, чем дефицит ТТГ или АКТГ [122]. В исследовании итальянских авторов Murialdo и Tamagno из 91 пациента 39% имели гипогонадотропный гипогонадизм, а 59% женщин в исследовании (n = 46) сообщили об аменорее [121].

Как и при других формах саркоидоза, при нейросаркоидозе подтверждение диагноза требует гистологической верификации неказеозных гранулем и лимфоидной инфильтрации пораженных участков, но получение образцов ткани нервной системы может быть затруднено. Тем не менее вероятный диагноз ставится при наличии характерной клинической картины и проведении нейровизуализации (например, МРТ; *рис. 20.4*). Повышение пролактина может отражать поражение гипоталамуса. Результаты анализа спинномозговой жидкости (ЦСЖ) показывают отклонения у 80% пациентов с саркоидозом ЦНС и могут отражать повышение уровня белка, лимфоцитов или ангиотензинпревращающего фермента [121].

Преднизолон (до 40–80 мг ежедневно) является основой лечения нейросаркоидоза, как и при других формах заболевания, хотя терапия часто активизируется при заболеваниях ЦНС. Циклоспорин А (4–6 мг/кг) часто добавляют для минимизации потребности в глюкокортикоидах. ЛТ применяется у пациентов, которые не реагируют на пероральные препараты. К сожалению, дефекты передней доли гипофиза обычно не восстанавливаются, несмотря на лечение. Дофаминергические препараты могут быть использованы для снижения уровня пролактина, но они не восстановят фертильность, если также присутствует гипогонадотропный гипогонадизм [121].

Саркоидоз может также поражать придатки яичек и семенники, что приводит к безболезненному эпидидимиту или образованию конгломерата в мошонке, которые реагируют на терапию глюкокортикоидами. Сообщалось также о гранулематозном поражении матки и маточных труб у женщин с саркоидозом, сопровождающимся аменореей или меноррагией. Таким образом, репродуктивная дисфункция у больных саркоидозом может быть как первичной, так и вторичной по отношению к поражению ЦНС.

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса — это еще одно мультисистемное заболевание неизвестной этиологии с предрасположенностью к поражению гипоталамуса и гипофиза. Оно характеризуется клональным накоплением и пролиферацией аномальных дендритных гистиоцитов и параллельно лимфоцитов, эозинофилов и нейтрофилов. Эти клеточные инфильтраты разрушают различные ткани, включая кожу, кости, лимфатические узлы, печень, селезенку, легкие и костный мозг. Известный ранее как болезнь Леттерера–Сиве, болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена, эозинофильная гранулема и гистиоцитоз X, гистиоцитоз из клеток Лангерганса в основном поражает детей в возрасте от 1 до 3 лет. Он может распространяться спонтанно или даже приводить к смерти в редких случаях [123]. Взрослые составляют менее 30% от всех зарегистрированных случаев гистиоцитоза из клеток Лангерганса с частотой 1,8 случая на миллион человек. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослых чаще поражает кожу, лёгкие и кости [124].

Гипоталамо-гипофизарная система задействована у 5–50% детей с гистиоцитозом из клеток Лангерганса [104], причем у 15–50% этих детей имеется несахарный диабет [125, 126]. Заболеваемость несахарным диабетом увеличивается с течением времени. Обычно это наблюдается в течение 5 лет после постановки диагноза и чаще встречается при мультисистемном поражении [127]. Несахарный диабет также был самой ранней гормональной аномалией у взрослых в исследовании Kaltas и его коллег; 33% пациентов страдали несахарным диабетом. Дефицит гормонов передней доли гипофиза встречается примерно у 20–35% пациентов и обычно сопровождается несахарным диабетом. В большой

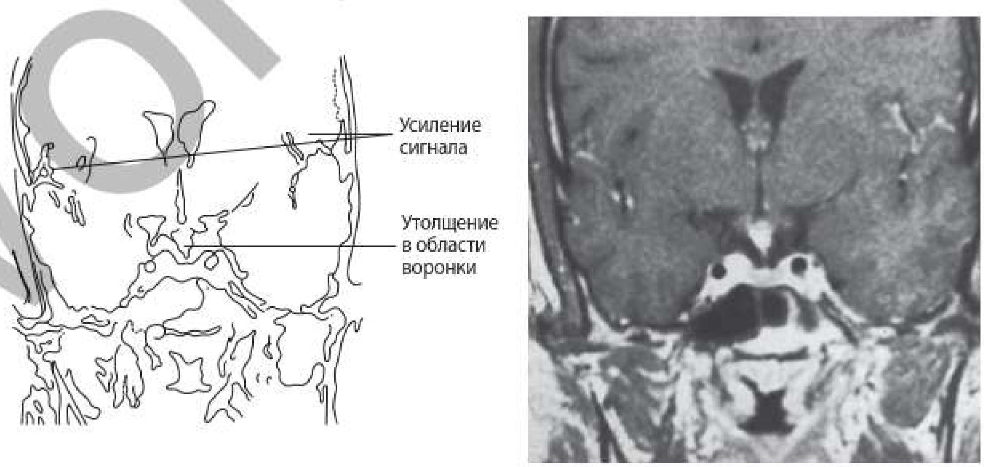


РИС. 20.4. Схема и Т1-взвешенная магнитно-резонансная томография после введения контраста, показывающая утолщение и усиление сигнала от воронки, типичное для гранулематозов, таких как саркоидоз. Усиление сигнала от сильвиевой борозды слева и области внутренней пластинки справа указывает на лептоменингеальное поражение *(Адаптировано из: Peebles T, Haughton VM: Neuroradiology and endocrine disease. В книге Besser GM, Thorner MO, редакторы: Comprehensive clinical endocrinology, ed 3, London, 2002, Elsevier)*

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

группе детей оцененные 5–10-летние риски поражения гипофиза при гистиоцитозе из клеток Лангерганса составили 22 и 24% соответственно. Дефицит гормона роста является наиболее распространенной эндокринопатией гипофиза, встречающейся у 10% пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса и учащающейся с течением времени. Вовлечение уха, носа и горла увеличивает риск развития дефицита гормона роста [126]. Нехватка гормона роста при отсутствии несахарного диабета нетипична [125], но у 54% пациентов с несахарным диабетом, которые наблюдались в течение 10 лет, в конечном итоге имелся дефицит гормона роста [126]. Восполнение недостатка гормона роста эффективно улучшает конечный рост у детей с дефицитом гормона роста, хотя средневозрастного роста они обычно не достигают, потому что имеют довольно выраженное снижение роста на момент начала терапии [125, 126]. Важно, чтобы терапия гистиоцитоза из клеток Лангерганса не увеличивала риск активности заболевания [126]. Восполнение нехватки гормона роста у взрослых при гистиоцитозе из клеток Лангерганса недостаточно изучено.

При гистиоцитозе из клеток Лангерганса также наблюдается дефицит гонадотропина и почти всегда ассоциируется с другими гормональными нарушениями со стороны передней доли гипофиза. Поскольку у большинства пациентов дебют заболевания наблюдается в предпубертате, больным с дефицитом гонадотропина требуются экзогенные половые стероиды для индуцирования и поддержания полового созревания [125]. 50% из 12 пациентов, описанных Kaltsas и коллегами, имели дефицит гонадотропина в среднем через 7 лет после постановки диагноза гистиоцитоза из клеток Лангерганса, а экзогенные гонадотропины успешно восстановили фертильность у 1 пациента мужского пола [124].

Результаты МРТ показывают отклонения от нормы у большинства пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса и эндокринопатией. Исчезновение заднего гипофизарного светлого пятна на Т1-взвешенных изображениях и увеличение инфундибулярной области являются наиболее распространенными находками, причем первое наблюдается у 100% пациентов с несахарным диабетом [125]. Как показано на *рис. 20.5*, другие, менее распространенные, рентгенологические аномалии представлены утолщением инфундибулярного основания, частично или полностью пустым турецким седлом и поражением гипоталамуса [123].

Как дети, так и взрослые с гистиоцитозом из клеток Лангерганса и несахарным диабетом подвергаются высокому риску развития дефицитов гормонов передней доли гипофиза, и их следует внимательно наблюдать. К сожалению, динамическая оценка функции гипофиза не была полезным предиктором поздних эндокринопатий [128]. Несахарный диабет и другие гормональные нарушения, как правило, с момента диагностики носят стойкий характер, несмотря на лечение поражений гистиоцитоза из клеток Лангерганса с помощью ЛТ, химиотерапии или их сочетания. Тем не менее ЛТ может быть эффективна для контроля над локальными поражениями и масс-эффектом. Химиотерапия была неэффективна при долгосрочном лечении заболеваний у взрослых [124].

Другие воспалительные заболевания, которые могут вызвать поражения гипоталамуса с последующей репродуктивной дисфункцией, включают гемохроматоз (который чаще всего поражает гипофиз; обсуждается далее в главе) [129], лейкозы [130, 131], лимфомы [132–134] и гранулематоз Вегенера [135]. Центральный несахарный диабет часто отражает функциональную сторону, и лечение основного состояния иногда приводит к разрешению этой и других связанных с ним гормональных нарушений [136, 137]. При злокачественных новообразованиях (лейкоз, лимфома) поражение гипоталамуса является плохим прогностическим признаком и обычно не поддается лечению [138].

Инфекции

Инфекции являются редкой причиной патологий гипоталамо-гипофизарной системы, влияющей на репродуктивную функцию. Они обычно протекают остро,

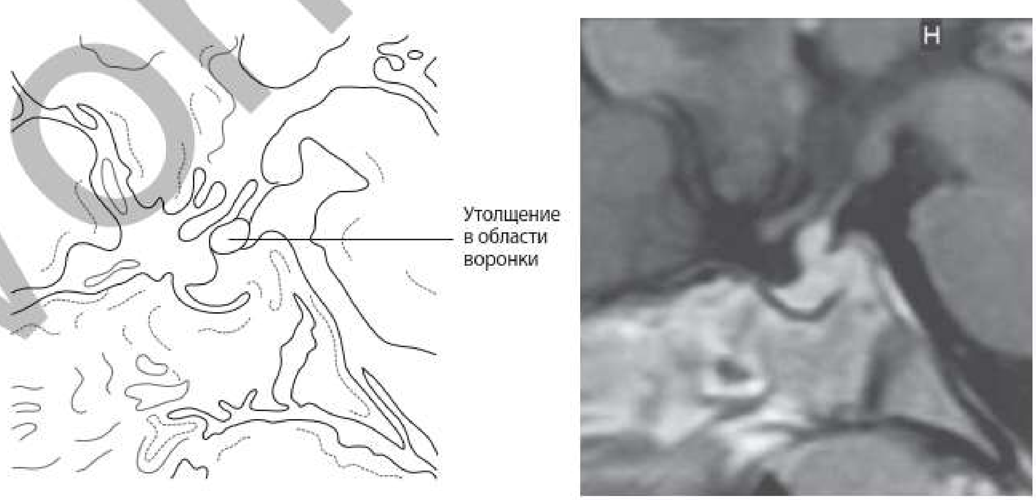


РИС. 20.5. Схема и сагиттальный срез Т1-взвешенной магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением, показывающей утолщение и усиление сигнала от воронки в результате подтвержденного гистиоцитоза из клеток Лангерганса (Н) (Адаптировано из: Peebles T, Haughton VM: Neuroradiology and endocrine disease. В книге Besser GM, Thorner MO, редакторы: Comprehensive clinical endocrinology, ed 3, London, 2002, Elsevier)

World peace!

Вставка 20.1. Классификация инфильтративных, инфекционных и других неопухолевых заболеваний, поражающих гипоталамус и вызывающих гипогонадотропный гипогонадизм

Инфильтративные или аутоиммунные заболевания
Саркоидоз.
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса.
Лимфопролиферативные заболевания.
Болезнь Кастлемана.
Васкулит
Инфекционные заболевания
Туберкулез.
Атипичные микобактериальные инфекции.
Бактериальный менингит.
Энцефалит (вирусный).
Грибковые инфекции.
Другие
Травмы.
Повреждение ножки гипофиза.
Лучевая терапия.
Гидроцефалия и псевдотуморозное поражение мозга.

с лихорадкой, головной болью, явлениями менингита, изменением психического статуса или судорожными приступами и могут быть выявлены с помощью культуры клеток, полимеразной цепной реакции или обнаружения антител к вирусным антигенам. Туберкулез и атипичные инфекции микобактериальной этиологии, вирусный энцефалит, микотические инфекции и бактериальный менингит могут вызывать инфильтрацию гипоталамуса или гипофиза и приводить к гормональному дефициту. Во *вставке 20.1* обобщена классификация инфильтративных, инфекционных и других неопухолевых заболеваний гипоталамуса, которые могут вызывать гипогонадотропный гипогонадизм.

Черепно-мозговая травма

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) уже много лет признается причиной нейроэндокринной дисфункции, однако оценка гипоталамо-гипофизарной функции при лечении больных с ЧМТ в остром периоде и долгосрочной перспективе проводится нечасто. ЧМТ чаще всего происходит у мужчин в возрасте от 11 до 29 лет (соотношение мужчин и женщин 5:1) и является основной причиной смерти и инвалидности среди молодых людей [139]. Дорожно-транспортные происшествия составляют 75% случаев ЧМТ. Большинство пациентов, перенесших посттравматический гипопитуитаризм (ПТГ), после травмы в течение какого-то времени находились в состоянии комы, менее 13 баллов по шкале комы Глазго. ПТГ может быть результатом структурного повреждения гипоталамуса или гипофиза, но наиболее вероятным механизмом в большинстве случаев является сосудистое повреждение, приводящее к отеку головного мозга [141]. Такой локальный отек увеличивает внутричерепное давление в селлярных или супраселлярных областях и может временно нарушить гипоталамо-гипофизарную функцию. ПТГ также может быть адаптивным механизмом к тяжелому состоянию, часто связанному с ЧМТ [139, 142].

У трети пациентов, обследованных спустя 3 месяца — 23 года после травмы головы, выявлялся дефицит по крайней мере одного гормона гипофиза: у 18% был неадекватный ответ со стороны гормона роста на тест толерантности к инсулину, а у 20–25% — недостаточный ответ на стимуляцию ГнРГ [141]. Частота дефицита гонадотропина была еще выше (от 80 до 90%), когда он определялся низким уровнем тестостерона или E_2 рано утром и неадекватно низким уровнем ФСГ и ЛГ [139]. В меньшинстве случаев (от 25 до 30%) ЧМТ-ассоциированная нейроэндокринная дисфункция проявляется изолированно несахарным диабетом. Повышение пролактина встречается примерно у 50% пациентов и отрицательно коррелирует со шкалой комы Глазго, вероятно, потому что является маркером повреждения ножки гипофиза или поражения гипоталамуса [3, 139, 141, 140].

К сожалению, ПТГ обычно не диагностируется во время госпитализации, если у пациента нет острой недостаточности АКТГ или несахарного диабета. Поскольку примерно у 60% пациентов с умеренной или тяжелой травмой головы дефицит гормонов гипофиза в конечном итоге восстанавливается, некоторые нарушения (например, гормона роста, гонадотропина) могут вообще не выявляться. Клетки, секретирующие гонадотропин, по-видимому, наиболее чувствительны к ЧМТ, и пациенты с ПТГ после выписки из стационара часто обращаются за помощью по поводу аменореи, эректильной дисфункции и бесплодия [140]. Уровни ФСГ и ЛГ у таких пациентов могут быть неадекватно низкими. Большинство гормональных нарушений (75%) проявляются в течение 1 года после травмы, но у 15% пациентов могут дебютировать отсрочено на 5 и более лет [140]. Пациентам с установленной ЧМТ в анамнезе и исходно нормальной функцией передней доли гипофиза может быть показана повторная диагностика во время последующего наблюдения с учетом отсроченного дебюта гипопитуитаризма в некоторых случаях [143].

Лучевая терапия

Давно выявлена гипоталамо-гипофизарная дисфункция после лучевой терапии — облучения черепа у детей, перенесших злокачественное новообразование, и у пациентов, получающих высокие дозы ЛТ по поводу карциномы носоглотки [144, 145] или заболевания гипофиза [146]. Однако до недавнего времени не признавалась высокая частота эндокринной дисфункции у взрослых, имеющих опухоли головного мозга без вовлечения гипофиза и проходящих ЛТ [147]. Она, вероятно, будет только увеличиваться с улучшением прогноза как для детей, так и для взрослых с первичными злокачественными новообразованиями головного мозга. Из 56 пациентов с первичными опухолями головного мозга, получавших последнюю дозу ЛТ не менее чем за 1 год до начала исследования, у 23 (41%) были выявлены признаки гипопитуитаризма с множественными (25%) или единичными (16%) гормональными нарушениями. Наиболее часто встречался дефицит гормона роста, за которым следовали дефицит гонадотропинов, АКТГ и ТТГ [148]. Несахарный диабет редко ассоциируется с радиационно-индуцированным гипопитуитаризмом. Риск гормональной недостаточности зависит от общей дозы, разовой дозы, количества полученных доз и общей продолжительности ЛТ.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Пангипопитуитаризм может возникнуть, когда общая доза превышает 60 гр, но этот риск может быть уменьшен путем получения большего количества фракций с меньшей дозой излучения, с продлением времени лечения [149].

Частота дефицита гонадотропина и гормона роста у взрослых значительно ниже, чем у детей в исследованиях, согласно которым от 20 до 50% пациентов в конечном итоге страдают частичным или тяжелым дефицитом гонадотропина [137, 147, 150], а дефицит гормона роста встречается у 80–100% пациентов [148]. Считается, что гипоталамо-гипофизарная система у детей более чувствительна к радиации, чем у взрослых [4, 151, 152]. Дозы, превышающие 50 гр в детском возрасте, могут вызвать дефицит гонадотропина, но меньшие дозы могут привести к преждевременному половому созреванию. При низкодозированном облучении головного мозга, профилактически применяемом у детей в рамках лечения острого лимфолейкоза, девочки более склонны к раннему половому созреванию, чем мальчики, но эта гендерная разница нивелируется при использовании в лечебных целях при первичных опухолях головного мозга более высоких доз облучения (от 25 до 50 гр) [149]. В группе детей с предсуществующим дефицитом гормона роста связь между возрастом на момент облучения и возрастом начала полового созревания была линейной. Степень выраженности дефицита гонадотропинов в постпубертате варьируется от низкого нормального до выраженно низкого уровня половых гормонов.

Мишенью для радиационно-индуцированного повреждения является гипоталамус, и исследования после облучения показывают наличие нормального реагирования на гипоталамические рилизинг-гормоны, включая ГнРГ [154]. Механизм этого радиационно-индуцированного повреждения неясен, но он может представлять собой прямое повреждение гормонально активных клеток или окружающей их системы микроциркуляции. Кроме того, радиация может повредить сосудистые связи между гипоталамусом и гипофизом [147, 148]. Гормональный дефицит может не проявляться в течение многих лет, поскольку вызванное излучением повреждение оказывает негативное воздействие на медленно делящиеся клетки гипоталамуса, а вторичная атрофия гипофиза возникает после предшествующего повреждения гипоталамуса [134–136, 149]. Отсроченное появление гормонального дефицита определяет необходимость ежегодного мониторинга поздних эффектов радиационного воздействия.

Повреждение гонад также вызывает беспокойство у пациентов, получающих лечение от первичных опухолей головного мозга, но это обычно происходит в результате адъювантной химиотерапии или ЛТ с облучением спинного мозга. Алкилирующие агенты, прокарбазин, цисплатин и винбластин являются химиотерапевтическими агентами, которые часто связывают с токсичностью в отношении гонад, в то время как вторичное повреждение гонад при спинальной ЛТ происходит в результате рассеивания излучения [149]. У 64% девочек, получавших краниоспинальное облучение, но не получавших химиотерапию, в течение 8 лет наблюдалась первичная недостаточность яичников [156]. У женщин, получавших ЛТ или химиотерапию, снижается содержание половых стероидов и половых клеток, в то время как у мужчин может наблюдаться бесплодие с нормальным уровнем тестостерона в результате прицельного влияния противоопухолевой терапии на функцию клеток Лейдига и сперматогенез [149].

Лечение радиационно-индуцированного бесплодия, вторичного по отношению к нарушению гипоталамуса или гипофиза, требует заместительной терапии гонадотропинами. Экзогенная пульс-терапия ГнРГ, приближенная к физиологической, восстанавливает овуляцию у большинства женщин [157]. Теоретически могут быть использованы криоконсервация эмбриона, спермы, яйцеклетки или ткани яичников для сохранения фертильности, если ожидается, что лечение рака вызовет повреждение гонад. Однако каждый из этих методов имеет существенные недостатки, ни один из них не используется массово [158, 159].

Судорожные расстройства

Эпилепсия является относительно частым заболеванием с распространенностью от 5:1000 до 9:1000 и, по данным многочисленных эпидемиологических исследований, связана со снижением фертильности. Частота нарушений менструального цикла (от 50 до 60%) значительно превышает таковую среди взрослого женского населения в целом [160]. СПКЯ является наиболее распространенной формой репродуктивной дисфункции в этой группе и присутствует у 25% женщин с эпилепсией, хотя также могут иметь место гипоталамическая аменорея и дефицит лютеиновой фазы (ДЛФ). Диагноз СПКЯ не был связан с видом эпилепсии [161].

Как сами приступы, так и противоэпилептические препараты (ПЭП), используемые для их лечения, могут выступать в качестве причины репродуктивной дисфункции у пациентов с эпилепсией. Эпилептиформные разряды быстро повышают уровень пролактина и могут нарушать пульсовую выработку ГнРГ — такая гипотеза была предложена по результатам наблюдений за изменением частоты пульсовых выбросов ЛГ у женщин с регулярыми менструациями и эпилепсией, которые не принимали ПЭП [161, 162]. Сходные показатели СПКЯ среди женщин с эпилепсией, получающих медикаментозное лечение и не получающих медикаментозную терапию, также свидетельствуют о том, что сама эпилептиформная активность нарушает нормальную репродуктивную функцию [161, 162]. Кроме того, применение ПЭП (в частности, производных вальпроевой кислоты) у здоровых женщин и женщин с сопутствующими заболеваниями (биполярное аффективное расстройство) не увеличивает риск СПКЯ и не влияет на исходную динамику пульсовой выработки ЛГ, гормонов яичников или частоту олигоменореи [163, 164, 165]. Это свидетельствует в пользу того, что эпилепсия сама по себе вызывает нарушение репродуктивной функции у некоторых женщин.

По-видимому, прием ПЭП, особенно производных вальпроевой кислоты, усугубляет нарушение

World peace!

центральной регуляции репродуктивной функции, вызванной собственно эпилепсией. Было показано, что вальпроат увеличивает секрецию ЛГ в ответ на ГнРГ у здоровых женщин предположительно через стимулирующие эффекты на глутаминовую кислоту декарбоксилазу и ингибирующие эффекты на ГАМК-трансаминазу, что в конечном итоге приводит к увеличению активности ГАМК в головном мозге [163, 166].

В выборке женщин со сравнительно небольшой массой тела и эпилепсией, описанных Bilo и коллегами, не было обнаружено взаимосвязи между СПКЯ и применением какого-то конкретного ПЭП [167], но поликистоз яичников и гиперандрогения наблюдались у 70% финских женщин, получавших монотерапию вальпроатом [168]. Частота нарушений менструального цикла, поликистоза яичников и гиперандрогении была повышена у женщин как с нормальной массой тела, так и с ожирением, но была выше у последних [169]. Ановуляторные циклы встречались у 43% женщин, которые на момент наблюдения или в течение предыдущих 3 лет принимали вальпроевую кислоту, а у женщин с генерализованными приступами, никогда не принимавших вальпроевую кислоту, только 10% циклов были ановуляторными [170]. Хотя прием вальпроатов ассоциируется с увеличением веса, изменения уровней андрогенов (тестостерона, андростендиона) в сыворотке крови регистрировались уже через 1–3 месяца после начала терапии, до начала существенных изменений массы тела [171]. Эти наблюдения показывают, что вальпроат-ассоциированный СПКЯ у женщин с эпилепсией, вероятно, имеет многофакторное происхождение, причем определенную роль играют генетические и средовые факторы [161, 172, 173]. Кроме того, начало терапии вальпроевой кислотой в возрасте до 20 лет было фактором риска для последующего развития СПКЯ [168]. Хотя не было показано, что прием вальпроатов повышает секрецию ЛГ, он может оказывать прямое воздействие на яичники, что в сочетании с нарушением регуляции пульсирующей выработки ГнРГ, описанной ранее, в конечном счете приводит к гиперандрогении, характерной для многих женщин с эпилепсией, получающих вальпроат [173].

Нарушение овуляции при приеме ПЭП также может возникнуть в результате изменений активности цитохрома P450. Фенитоин, фенобарбитал и карбамазепин являются индукторами цитохрома P450, т.е. они стимулируют синтез ГСПГ и снижают уровень свободного тестостерона и E_2 [173]. Вальпроевая кислота ингибирует активность фермента цитохрома P450 и увеличивает концентрацию андрогенов [170]. Однако этих изменений уровней биодоступных гормонов не всегда достаточны для изменения репродуктивной функции, и у женщин, принимающих карбамазепин, никогда не было повышенного риска нарушения менструальной функции, гиперандрогенемии или СПКЯ.

К сожалению, ановуляторные циклы могут быть единственным признаком связанной с эпилепсией репродуктивной дисфункции. Таким образом, понимание влияния заболевания и его лечения на репродуктивное здоровье пациенток должно быть частью рутинного ведения женщин с эпилепсией [170]. У женщин, принимающих ПЭП, особенно вальпроевую кислоту, нужно регулярно контролировать продолжительность менструального цикла и массу тела, чтобы не пропустить нарушения репродуктивной функции [173]. Когда такие нарушения развиваются, после консультации невролога переход на другие ПЭП, такие как ламотриджин, неблагоприятные репродуктивные и метаболические изменения, связанные с лечением ПЭП могут регрессировать [174].

Мужчины, страдающие эпилепсией, также имеют эндокринные нарушения репродуктивной сферы, и на 36% реже, чем их здоровые братья становятся биологическими отцами [175]. В исследованиях *in vitro* было показано, что леветирацем оказывает влияние на базальную, но не стимулированную гонадотропином секрецию тестостерона и эстрогена. В клинических исследованиях изменений уровня тестостерона не было выявлено [176].

Примерно у трети мужчин с височно-лимбической эпилепсией наблюдается гипогонадизм, а у 8–90% мужчин, независимо от применения ПЭП, наблюдается снижение количества или подвижности сперматозоидов, а также нарушение их морфологии [178, 179].

Функциональные изменения и нарушения работы гипоталамуса

Физиологический гипогонадотропный гипогонадизм

Пубертатный переход

В определенные периоды жизни гипогонадотропный гипогонадизм может быть физиологическим. Нейроны, секретирующие ГнРГ, временно активируются во время младенчества, производя либо тестостерон, либо E_2 на уровне среднего в пубертате (см. главу 17). Однако после 6 месяцев жизни активность нейронов, вырабатывающих ГнРГ, снижается и уровень гонадотропина и половых стероидов падает. Этот *физиологический гипогонадотропный гипогонадизм предпубертатного периода* сохраняется примерно до 8–9 лет, когда уровни ЛГ, ФСГ и E_2 в сыворотке крови начинают повышаться, в первую очередь в ночное время [51, 180]. В течение периода полового созревания средний уровень ЛГ увеличивается в 116 раз, ФСГ — в 7 раз, а E_2 — в 12 раз [181]. Эти изменения показаны на *рис. 20.6*.

Изменения уровня гонадотропина непосредственно отражают высвобождение ГнРГ гипоталамусом, поскольку они могут быть смоделированы экзогенным введением ГнРГ [182], заблокированы введением антагониста ГнРГ [180] и могут происходить при отсутствии функционирующей ткани гонад [183]. Факторы, опосредующие эту реактивацию генератора импульсов ГнРГ в ходе раннего полового созревания, все еще не выяснены [183], как и факторы, допускающие прогрессирующее увеличение концентрации ЛГ днем в период полового созревания.

Поскольку гипогонадотропный гипогонадизм является нормой в период полового созревания, отличить его от патологического гипогонадотропного гипогонадизма в подростковом возрасте становится затруднительным. Оба они характеризуются отсутствием

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

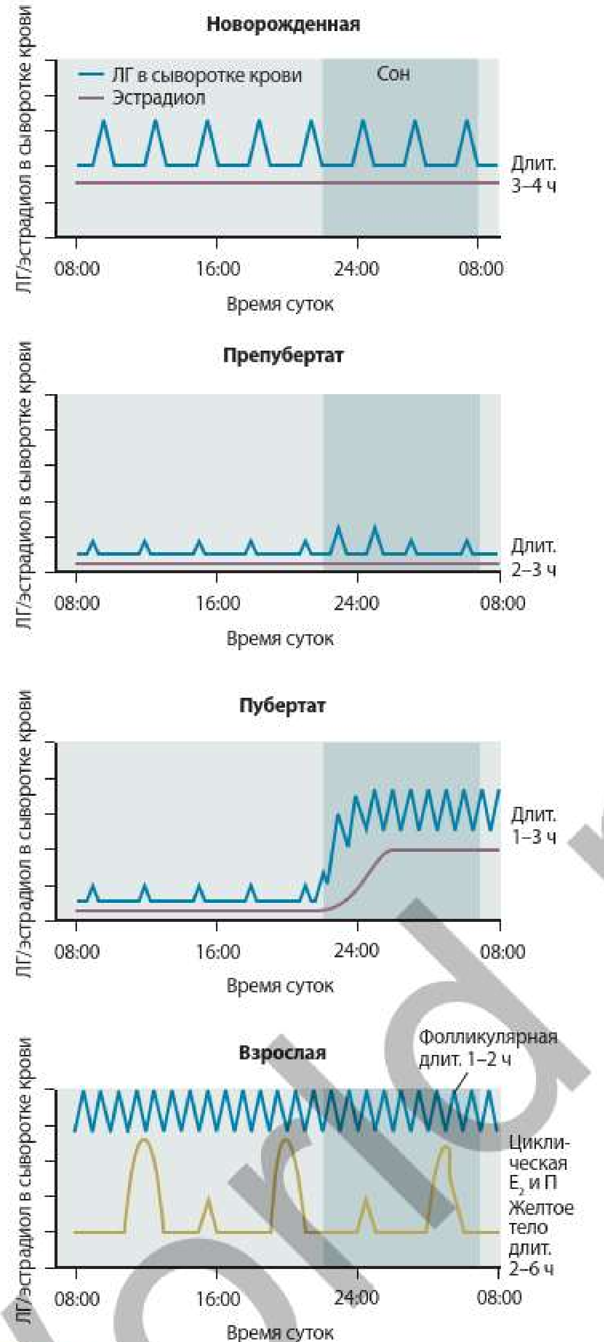


РИС. 20.6. Концентрация лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови у женщин во время полового созревания. Периоды сна выделены цветом. E_2 — эстрадиол, П — прогестерон (Адаптировано из: Marshall JC: Control of pituitary hormone secretion: role of pulsatility. В книге Besser GM, Thorner MO, редакторы: Comprehensive clinical endocrinology, ed 3, London, 2002, Elsevier)

или неполным половым созреванием, низкой концентрацией гонадотропинов, низким уровнем половых стероидов (тестостерон < 100 нг/дл; E_2 < 20 пг/мл) и отсутствием признаков других нарушений гипоталамо-гипофизарной системы. Для дифференциальной диагностики этих двух состояний раньше применялось определение субъединицы α в ответ на введение ГнРГ; у подростков, у которых в конечном счете выявлялось первое состояние, продукция субъединицы α после введения ГнРГ была невысокой, что указывает на заболевание гипофиза. Однако в условиях отсутствия ГнРГ клиницисты должны полагаться на клинические особенности и семейный анамнез, а не на лабораторные данные, чтобы отличить конституциональную задержку роста и полового созревания (нормальный вариант, характеризующийся гипогонадотропным гипогонадизмом) от более патологических причин задержки полового созревания.

Послеродовой период

Послеродовой период — это еще одно состояние, когда гипогонадотропный гипогонадизм является физиологическим. Аменорея возникает у всех женщин после родов. Первоначально подавление гипоталамуса и гипофиза определяют высокие уровни E_2 и прогестерона во время беременности. Тем не менее аменорея сохраняется в послеродовом периоде в течение различного времени и продолжается далее у женщин, которые поддерживают грудное вскармливание. Уровни ФСГ остаются низкими (на уровне тех, которые наблюдаются в ранней фолликулярной фазе), средняя частота пульсовых выбросов ЛГ и ЛГ снижена, а уровень E_2 и прогестерона в сыворотке крови низкий [186]. Механизмы, ответственные за это продолжающееся подавление гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, неизвестны [187, 188]. В этом участвует пролактин, потому что он всегда повышен в ближайшем послеродовом периоде и подавляет высвобождение ГнРГ. Однако уровень пролактина снижается задолго до возвращения менструального цикла у кормящих женщин, показывая, что за лактационную аменорею должны быть ответственны механизмы, кроме гиперпролактинемии [189]. Как показано на *рис. 20.7*, стимуляция сосков сосанием сама по себе повышает уровень пролактина, а также увеличивает чувствительность генератора импульсов ГнРГ к отрицательным эффектам обратной связи с E_2, так что в раннем послеродовом периоде влияния ГнРГ и ЛГ практически отсутствуют [190]. Однако оба эти эффекта сосания со временем ослабевают.

Когда они вновь появляются, режим пульсовой выработки ЛГ первоначально неустойчив и усиливается во сне, как при раннем половом созревании [187, 190]. Созревание фолликулов и связанная с этим выработка E_2 часто возвращаются к норме до возобновления овуляции, поскольку стимуляция сосков сосанием нарушает нормальную положительную обратную связь E_2, необходимую для повышения ЛГ перед овуляцией. Таким образом, менструации могут возобновиться, но циклы могут быть ановуляторными до тех пор, пока стимуляция сосанием не уменьшится еще больше и не возобновятся нормальные овуляторные циклы [185, 190]. Дополнительные данные, свидетельствующие о гипоталамической этиологии лактационной аменореи, получены в результате исследований у кормящих женщин, которые получали экзогенный ГнРГ в режиме пульс-терапии. У этих женщин наблюдались скачки ЛГ в середине цикла, лютеиновые фазы были нормальными, а уровень ФСГ снижался соответствующим образом в ответ на повышение уровня стероидов яичников.

World peace!

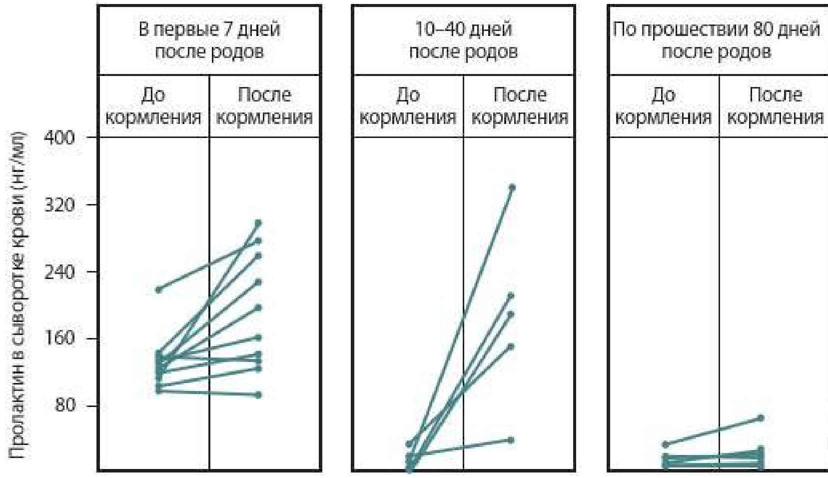


РИС. 20.7. Концентрация пролактина в сыворотке крови базальная и стимулированная сосанием, в зависимости от времени, прошедшего после родов. В течение первой недели после родов отмечаются высокие базальные значения по сравнению с небеременными, может наблюдаться дальнейшее их увеличение в ответ на сосание. Через несколько недель после родов базальная величина близка к таковой в небеременном состоянии, но все еще наблюдается выраженное увеличение в ответ на сосание. Через 3 месяца после родов базальная величина аналогична таковой в небеременном состоянии, наблюдается минимальная реакция на сосание, если таковая имеется (Из: Tyson JE: Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 113:14, 1972)

Гипоталамический гипогонадизм при лактации может сохраняться более 12 месяцев в зависимости от частоты и интенсивности сосания. Эта эндогенная контрацепция позволяет женщинам справляться с физиологическими потребностями послеродового периода до рассмотрения вопроса следующей беременности. Как половое созревание, так и послеродовой период иллюстрируют нейроэндокринные механизмы контроля, которые регулирует ГнРГ, и при ряде патологических состояний наблюдаются отклонения от нормы.

Патологический гипогонадотропный гипогонадизм

Гипогонадотропный гипогонадизм, связанный с изменением секреции гормонов щитовидной железы, кортизола и пролактина

Нейроэндокринные компоненты репродуктивной системы очень чувствительны к нарушениям концентрации других гормонов, включая тиреоидные гормоны, кортизол и пролактин. В этом контексте нарушение менструального цикла встречается примерно у 25% женщин с *дефицитом тиреоидных гормонов* любой степени, хотя их распространенность увеличивается с тяжестью гипотиреоза. Олигоменорея и меноррагия являются наиболее распространенными нарушениями менструального цикла, а сексуальная дисфункция (снижение либидо, эректильная дисфункция и задержка эякуляции) наблюдается у большинства мужчин с гипотиреозом [192, 193]. У мужчин с гипотиреозом часто снижен уровень свободного тестостерона, который повышается после начала заместительной терапии гормонами щитовидной железы [194]. При гипотиреозе может присутствовать гипогонадотропный гипогонадизм (низкий уровень ФСГ и ЛГ), но скорость клиренса гонадотропинов и половых стероидов снижается [194–196]. Чувствительность гипофиза к ГнРГ может снижаться у детей, но у женщин при гипотиреозе она остается нормальной [196, 197]. Менее 10% пациентов с впервые выявленным гипотиреозом (ТТГ > 4 МЕ/л) имеют ассоциированную гиперпролактинемию, которая исчезает с началом заместительной терапии тиреоидными гормонами. Однако коррекция гиперпролактинемии у этих пациенток не купирует нарушения менструального цикла. Только с восстановлением эутиреоидного статуса нормализуется менструальная функция, что позволяет предположить: изначально она вторична по отношению к дисфункции щитовидной железы [198].

Избыток тиреоидных гормонов, как при базедовой болезни, также связан с нарушениями менструального цикла, ановуляцией и бесплодием у женщин, сексуальной дисфункцией у мужчин [193, 199]. При тяжелом гипертиреозе может развиваться аменорея. Избыток тиреоидных гормонов повышает чувствительность гонадотропина к ГнРГ [200–202] и может снижать активность ароматазы [203]. Выработка ГСПГ печенью при гипертиреозе также увеличивается, что приводит к повышению содержания общего тестостерона и E_2 при нормальном свободном тестостероне [200–202]. Такое повышение E_2 может вызвать гинекомастию у мужчин с тяжелым гипертиреозом. У мужчин с избытком тиреоидных гормонов может нарушаться сперматогенез, но он нормализуется после достижения эутиреоза [204].

Репродуктивная дисфункция часто сопровождается *нарушениями секреции кортизола*. Аменорея развивается у 25% пациенток с *недостаточностью коры надпочечников*, хотя этиология такого тяжелого нарушения репродуктивной функции, вероятно, многофакторная, связана с хроническим заболеванием, потерей веса или недостаточностью яичников аутоиммунного генеза [205]. У пролеченных пациентов надлежащим образом с аутоиммунной недостаточностью надпочечников (болезнь Аддисона) имеются базальные уровни ЛГ и характерные пульсовые выбросы ЛГ, аналогичные таковым в норме у здоровых взрослых людей. В ходе

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

экспериментов с восполнением недостатка кортизола у пациентов с болезнью Аддисона наблюдалось повышение уровня КРГ и АКТГ при нормальных уровнях половых стероидов (тестостерона и E_2). Нарушения выработки гонадотропинов носили гендерно-специфичный характер; у мужчин в условиях недостаточности кортизола в течение 47 ч средние концентрации ЛГ и амплитуды пульсовой выработки ЛГ снижались, в то время как аналогичные условия не оказывали влияния на динамику ЛГ у женщин в пременопаузе и постменопаузе. Эти различия могут отражать более выраженную активацию опиоидных рецепторов у мужчин, чем у женщин, поскольку опиоиды опосредуют ингибирующие эффекты глюкокортикоидов на высвобождение ЛГ [206]. Ответ на введение небольших доз ГнРГ в условиях низкого содержания кортизола не изменялся ни у мужчин, ни у женщин [206], хотя более высокие дозы ГнРГ изменяли стимулированную концентрацию ФСГ и ЛГ [207]. Однако эти экспериментальные условия не воспроизводят эффекты длительной гипокортизолемии, а клинические наблюдения позволяют предположить, что поддержание физиологического уровня кортизола имеет решающее значение для сохранения нормальной работы гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы.

По данным в одной большой группе, нарушения менструального цикла (аменорея, олигоменорея, полименорея) наблюдаются у большинства женщин с избытком кортизола (синдром Кушинга), и только у 20% из них отмечаются нормальные менструации [208]. На нейронах, секретирующих ГнРГ, имеются рецепторы кортизола [209], и гиперкортизолемия блокирует как высвобождение ГнРГ, так и действие гонадотропинов на гонады [208]. В условиях избытка глюкокортикоидов уровни гонадотропинов оказываются низкими или неадекватными, несмотря на нормальные значения, хотя определение ГнРГ показало нормальный или слегка повышенный пул гонадотропина при гиперкортизолемии [208, 210, 211]. Таким образом, нарушение высвобождения ГнРГ из гипоталамуса, а не дисфункция гипофиза, вероятно, объясняет репродуктивную патологию, наблюдаемую при синдроме Кушинга. Такое снижение секреции гонадотропина объясняет характерный вид яичников при лучевом исследовании у женщин с синдромом Кушинга, которые, как правило, меньше, с небольшим количеством первичных фолликулов и стромальной гиперплазией [212]. Уровни E_2, свободного и общего тестостерона в плазме крови при гиперкортизолемии низки, что соответствует гипогонадотропному гипогонадизму [208, 213, 214]. Между уровнем E_2 и степенью повышения концентрации кортизола существует обратная корреляция [208].

Такой гипогонадизм потенциально обратим при условии восстановления нормального уровня кортизола в сыворотке крови. Хотя избыток кортизола сам по себе может объяснить эти отклонения в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе, участвовали и другие гормоны, включая *кортикотропин-рилизинг-гормон*, *пролактин* и *андрогены*. Кортикотропин-рилизинг-гормон является важным ингибитором высвобождения гонадотропина в условиях острого стресса, но он подавляется отрицательной обратной связью в условиях избытка кортизола и поэтому вряд ли будет играть роль в развитии менструальной дисфункции у пациентов с болезнью Кушинга. Точно так же гиперпролактинемия присутствует у меньшей части пациентов с болезнью Кушинга, но не коррелирует с тяжестью нарушения репродуктивной функции и вряд ли является ее причиной. Долгое время считалось, что андрогены опосредуют связанные с болезнью Кушинга нарушения менструального цикла. Однако в группе из 45 женщин в пременопаузе с впервые диагностированной болезнью Кушинга концентрация тестостерона и андростендиона в сыворотке крови была повышена только у 29% и 39% соответственно, и не было корреляции между уровнями андрогенов и кортизола [208]. Лечение метирапоном женщин с синдромом Кушинга восстанавливает регулярные менструации, несмотря на повышение уровня андрогенов, связанное с этим препаратом. Эти данные свидетельствуют о том, что высвобождение ГнРГ гипоталамусом подавляется избытком самого кортизола, а не его неблагоприятным воздействием на другие гормональные показатели.

Гиперпролактинемия является распространенной причиной репродуктивной дисфункции у женщин в пременопаузе и обычно развивается вследствие пролактином гипофиза, которые имеют диаметр менее 1 см (микроаденомы) (см. главу 3). Гиперпролактинемия вызывает от 10 до 20% случаев аменореи (за исключением аменореи после беременности). Нарушения менструального цикла различной степени выраженности наблюдались у 87% женщин в пременопаузе с гиперпролактинемией, тогда как галакторея, еще одно проявление гиперпролактинемии, наблюдалась только у 47% [217]. Тяжесть расстройства менструального цикла напрямую связана с выраженностью гиперпролактинемии. Умеренная гиперпролактинемия (от 20 до 50 нг/мл) может нарушать секрецию прогестерона желтым телом, что приводит к укорочению лютеиновой фазы, но без нарушений менструального цикла. Умеренное повышение пролактина (от 50 до 100 нг/мл) может привести к олигоменорее, тогда как аменорея и явный гипогонадизм возникают при значительном повышении пролактина (> 100 нг/мл). Однако любая степень гиперпролактинемии способствует бесплодию [218, 219]. Тяжесть репродуктивной дисфункции у мужчин также связана со степенью гиперпролактинемии и может включать снижение либидо, бесплодие, гинекомастию и галакторею [220, 221]. Диагноз гиперпролактинемии у женщин в постменопаузе часто долго не выставляется, поскольку они уже находятся в гипоэстрогении; у таких пациенток часто присутствуют симптомы компрессии, связанные с пролактиномами, включая головную боль, зрительные нарушения или нарушения со стороны других гормонов гипофиза.

Механизм пролактин-ассоциированной аменореи состоит в подавлении высвобождения ГнРГ гипоталамусом, что способствует снижению или неадекватному уменьшению в пределах нормы уровня гонадотропина и снижению уровня половых стероидов. Это уменьшение высвобождения ГнРГ гипоталамусом приводит к снижению частоты выбросов ЛГ, но амплитуда этих выбросов ЛГ становится выше [222, 223]. Урежение

World of Medicine!

пульсовой выработки ЛГ, которое происходит в норме у взрослых во время сна, также нивелируется у людей с гиперпролактинемией. Такое действие пролактина на гипоталамус не опосредовано повышенной опиоидной активностью гипоталамуса и может быть компенсировано с помощью экзогенной пульс-терапии ГнРГ, что ведет к наступлению беременности [224, 225]. Эти и другие наблюдения показывают, что гиперпролактинемия, вызванная нормальными физиологическими состояниями (лактационная аменорея) или патологическими причинами, не влияет на механизмы обратной связи гипофиза и гонад или на действие ЛГ и ФСГ на яичники [224, 225]. Данные, полученные на животных, свидетельствуют о подавлении пролактином экспрессии кисспептина в нейронах дугообразного ядра — именно так гиперпролактинемия может подавлять секрецию ЛГ [226]. Восстановление нормального уровня пролактина как консервативным, так и хирургическим путем позволяет восстановить частоту и амплитуду пульсовой выработки ЛГ, нормализуя тем самым менструации, корригируя гипогонадизм и восстанавливая фертильность [217, 227].

Обследование любой женщины с нарушением менструального цикла или любого мужчины с симптомами, укладывающимися в гипогонадизм, должно включать измерение уровня пролактина в сыворотке крови. Умеренное повышение пролактина может наблюдаться при интенсивной стимуляции сосков или грудной клетки, интенсивных физических нагрузках и стрессовых эмоциональных или физических нагрузках. Таким образом, перед дальнейшей оценкой причины гиперпролактинемии должно быть подтверждено нефизиологичное повышение пролактина. Секреция пролактина обычно подавляется тонической гипоталамической секрецией дофамина; таким образом, применение любого препарата, который ингибирует высвобождение гипоталамусом или транспорт дофамина в гипофиз или блокирует дофаминовые рецепторы гипофиза, может вызвать гиперпролактинемию. К таким средствам относятся метоклопрамид, фенотиазины, бутирофеноны, рисперидон, верапамил и в меньшей степени селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. По возможности следует попытаться прекратить прием этих препаратов в течение не менее 72 ч, чтобы определить, не является ли гиперпролактинемия лекарственно индуцированной. При отсутствии медикаментозной гиперпролактинемии при дифференциальной диагностике необходимо также учитывать поражение гипоталамуса (краниофарингиомы, гранулематозная инфильтрация). Такие процессы могут вызвать гиперпролактинемию за счет компрессии ножки гипофиза и создания тем самым препятствия для транспорта дофамина. Уровни пролактина, превышающие 200 нг/мл, также следует повторять после разведения, чтобы избежать эффекта «крючка», который может искусственно снизить фактические значения пролактина, искажая результаты как иммунорадиометрических, так и хемилюминесцентных исследований [228]. При подтверждении немедикаментозной гиперпролактинемии для исключения пролактином предпочтительна визуализация гипофиза с помощью МРТ.

Влияние питания на нейроэндокринные компоненты репродуктивной системы

Недоедание: влияние голодания

Питание является важным фактором репродуктивного здоровья (см. главу 18). В условиях нехватки пищи выживание отдельных особей и видов оказывается под вопросом; таким образом, репродуктивный потенциал соответствующим образом снижается в условиях недостаточного питания. Влияние недоедания на репродуктивную систему было экспериментально изучено на голодающих здоровых людях. Эти исследования показали, что гипоталамо-гипофизарная система у мужчин может быть более чувствительной к воздействию голода, чем у женщин. У мужчин средние значения ЛГ и ФСГ снижаются в течение 48 ч голодания [229, 230]. Хотя механизмы этого явления остаются неизученными, аналогичное снижение, наблюдаемое у животных в исследованиях, по-видимому, не было опосредованным опиоидами [231]. Однако данные о частоте и амплитуде повышений концентрации ЛГ менее последовательны. С учетом этих данных Veldhuis и коллеги не обнаружили каких-либо изменений частоты пульсовой выработки ЛГ у здоровых мужчин во время 5-дневного голодания, хотя амплитуда выбросов ЛГ была снижена [230]. По данным Cameron и соавторов, напротив, у здоровых мужчин, которые голодали в течение 48 ч, обнаруживалось значительное снижение частоты пульсовой выработки ЛГ, но амплитуда выбросов гормона не менялась [229]. Уровень тестостерона в сыворотке крови снизился в обоих исследованиях [229, 230]. Источник пульсовой выработки ГнРГ у человека может быть более чувствителен к влияниям голодания из-за сенсибилизирующего действия половых стероидов [232]. У мужчин старшей возрастной группы, у которых уровень половых стероидов снижается с возрастом, не регистрируется тех же вызванных голоданием изменений пульсовой выработки ЛГ, которые наблюдаются у молодых мужчин [233]. Исследования на животных также показали, что эти эффекты половых стероидов на нейроэндокринную функцию могут варьировать в зависимости от типа стрессора [234–236].

Источник пульсовых выбросов ГнРГ у женщин оказывается менее восприимчивым к воздействию острого голодания. Несмотря на незначительные изменения частоты выбросов ЛГ и среднего значения ЛГ в конце 72-часового голодания в фолликулярную фазу, развитие фолликулов у женщин натощак было аналогично развитию фолликулов у нормально питавшихся женщин, как показано на *рис. 20.8, 20.9* [237–239].

Такая устойчивость источника пульсовых выбросов ГнРГ к острым эффектам голодания имеет место, несмотря на явные изменения концентрации кортизола и мелатонина, которые, по предположениям, являются важнейшими регуляторами системы ГнРГ [237]. Масса тела может опосредовать влияние голодания на режим выработки ГнРГ, а частота пульсовых выбросов ЛГ у женщин с дефицитом массы тела снижается на 20% по сравнению с женщинами с нормальным весом [240]. Попытки выявить влияние острого недоедания на активность ГнРГ во время лютеиновой фазы

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

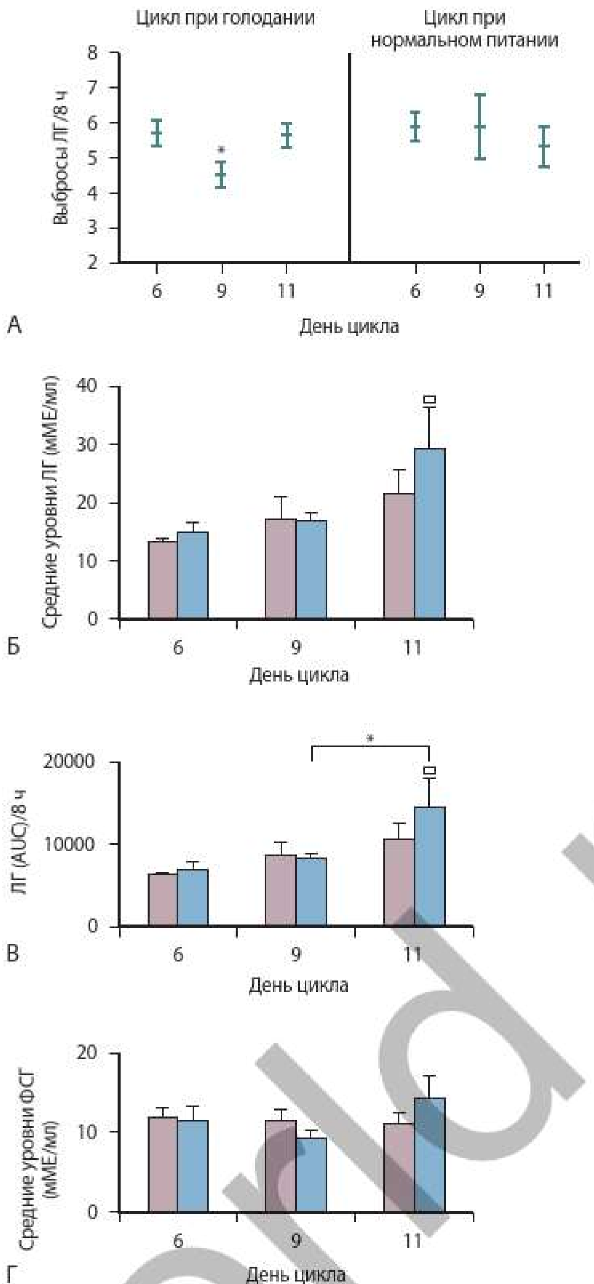


РИС. 20.8. Кумулятивная 8-часовая секреция ЛГ и ФСГ на 6-й, 9-й и 11-й дни цикла у женщин, голодавших на 7–9-е дни цикла (*фиолетовые столбики*, n = 10) или питавшихся (*синие столбики*, n = 7): А. Среднее число пульсовых выбросов ЛГ у каждой женщины в ходе исследования во время циклов голодания (слева) и кормления (справа); **Б.** Среднее значение ЛГ для групп; **В.** Площадь ЛГ под кривой (AUC); **Г.** Средние значения ФСГ. *Прямоугольник* показывает влияние времени внутри группы P < 0,05 методом дисперсионного анализа с повторными мерами. *Звездочки* указывают на значение P < 0,05 с 6-го дня в части **А** и различия, выявленные между днями в группе в части **В** (Адаптировано из: Olson BR, Cartledge T, Sebring N, Defensor R, Nieman L: Short-term fasting affects luteinizing hormone secretory dynamics but not reproductive function in normal-weight sedentary women. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1187, 1995. С разрешения The Endocrine Society)

у женщин оказались более сложными, а экзогенное введение E_2 и прогестерона для имитации лютеиновой фазы также подавляет выработку ЛГ. Однако, как и у мужчин, у женщин наблюдались изменения уровня и кортизола, и мелатонина при голодании во время

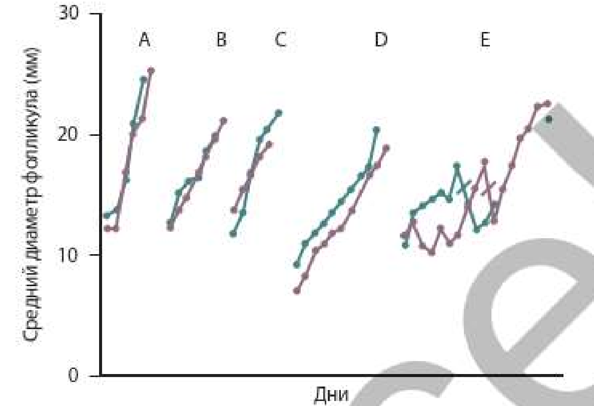


РИС. 20.9. Закономерности суточного роста фолликулов у пяти женщин во время циклов при нормальном питании (*зеленый*) и голодании (*фиолетовый*), начинающихся на 6-й день цикла и продолжающихся до дня, предшествующего овуляции доминирующего фолликула. *Перечеркнутая линия* в части Е кривых как в сытом состоянии, так и натощак представляет высвобождение фолликула с наибольшим диаметром, не связанное с выбросом лютеинизирующего гормона. 5-дневный перерыв в измерениях произошел перед последней точкой в цикле с нормальным питанием (Адаптировано из: Olson BR, Cartledge T, Sebring N, Defensor R, Nieman L: Short-term fasting affects luteinizing hormone secretory dynamics but not reproductive function in normal-weight sedentary women. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1187, 1995. С разрешения The Endocrine Society)

смоделированной лютеиновой фазы, с резким увеличением кортизола и продолжительности ночной секреции мелатонина во время голодания, что свидетельствует о том, что пищевой стресс не прошел бесследно для гормонального фона [237].

Голодать можно только здоровым людям в течение коротких периодов времени. Результаты более длительной депривации калорий были оценены у здоровых женщин, находящихся на диете от 800 до 1100 ккал в день в течение одного менструального цикла. Такого ограничения калорий было достаточно, чтобы вызвать потерю веса [241, 242] и привести к ановуляции у некоторых женщин [222, 224]. Диета уменьшила секрецию и частоту выбросов ЛГ в фолликулярную фазу, но выработка ЛГ и ФСГ в лютеиновую фазу не изменилась [241]. Содержание половых стероидов (тестостерон, андростендион) при дефиците питания снизилось, ГСПГ — увеличилось, а дегидроэпиандростерона сульфата — не изменилось [242]. Эти данные, полученные у здоровых женщин с регулярной овуляцией, позволяют предположить, что кортизол и мелатонин могут быть первыми гормонами, на которые влияет кратковременное голодание [237, 243], но продолжительное ограничение питания снижает активность ГнРГ в течение нескольких недель. Аменорея может развиться при снижении веса примерно на 10%, независимо от первоначальной массы тела [243].

Недоедание: нервная анорексия

Нервная анорексия (НА) является экстремальным примером воздействия недоедания на репродуктивную систему [244]. Трудно отделить нейроэндокринные эффекты собственно пищевой депривации от гормональных изменений, вызванных сопутствующими психическими заболеваниями, которые часто ассоциируются

World press!

с НА. Однако последствия изолированного длительного ограничения калоража также трудно распознать при других состояниях хронического недоедания, таких как белково-калорийная недостаточность у госпитализированных пациентов. Таким образом, НА лучше всего изучена в качестве примера последствий строгого ограничения калорийности для репродуктивной сферы. Они определяются потерей веса более чем на 15% от нормы при определенном росте, сильной боязнью набрать вес, нарушением внешнего облика тела и аменореей в течение как минимум 3 месяцев. По оценкам, проблема затрагивает 0,5% молодых женщин при еще более низкой распространенности среди мужчин. При НА могут возникать как первичная, так и вторичная аменорея, в зависимости от времени начала заболевания. Потери от 10 до 15% веса от ростовой нормы достаточно для задержки наступления менархе (первичная аменорея), и аналогичное количество потери веса нарушает нормальный менструальный цикл у девочек в постменархе (вторичная аменорея). Однако аменорея предшествует потере веса у значительного процента пациентов с анорексией [245, 246], а это свидетельствует о том, что психологический стресс и чрезмерная физическая нагрузка также могут играть определенную роль. НА затрагивает другие органы и системы, включая сердечно-сосудистую, в том числе периферические сосуды (гипотензия, аритмии), кроветворную (анемия), кожу (пушковые волосы) и почки (гипокалиемия) [246].

Нарушения менструального цикла при анорексии являются следствием дисфункции гипоталамуса, а не гипофиза или яичников. Средние концентрации ЛГ в сыворотке крови при НА ниже, чем у женщин с регулярными менструациями в фолликулярной фазе [247], а структура секреции ЛГ аналогична препубертатной даже у подростков с уже наступившими менструациями [248]. Ответ на экзогенное введение ГнРГ снижен; реакция более выражена у женщин с массой тела, приближенной к норме, и у женщин, у которых после восстановления массы тела в конечном счете возобновятся нормальные менструации [249–251]. Реакция гипоталамуса на E_2 по принципу положительной обратной связи при анорексии также нарушена, как показали исследования с цитратом кломифена и экзогенным эстрогеном, которые не увеличивали секрецию гонадотропина [252, 253]. Снижение стимулирующего действия гонадотропинов на яичники приводит к уменьшению уровня эстрона (E_1), E_2, прогестерона, тестостерона и андростендиона [249]. Снижение активности ароматазы в результате низкого содержания жира в организме также способствует гипоэстрогении, наблюдаемой при анорексии, как и преимущественный синтез катехолэстрогена в сравнении с E_2. Катехолэстроген — это эндогенный антиэстроген, который способен связываться с рецепторами эстрогена, но лишенный биологической активности. Катехолэстроген также конкурирует с дофамином за фермент катехол-О-метилтрансферазу, тем самым увеличивая уровень дофамина, дополнительно снижая пульсовую выработку ГнРГ и потенцируя гипоэстрогению [245]. Эти изменения метаболизма E_2 являются результатом изменения массы тела и не являются специфичными для анорексии [254]. Дополнительным доказательством того, что аменорея, связанная с анорексией, является результатом дисфункции гипоталамуса, служит возобновление менструаций у женщин при анорексии после использования пульс-терапии ГнРГ [255].

Биохимические факторы, ответственные за гипоталамическую аменорею при анорексии, неизвестны. Повышение активности опиоидных рецепторов вряд ли является единственным действующим механизмом, поскольку введение налоксона увеличивало секрецию ЛГ в некоторых исследованиях, но не во всех [250, 257]. Наиболее выраженную реакцию на антагонисты опиатов (налоксон) регистрировали у женщин, достигших идеальной массы тела, и у женщин с самым высоким базальным уровнем ЛГ [250, 256]. Дофамин также может подавлять высвобождение ЛГ, но использование агониста дофамина метоклопрамида не привело к значительному увеличению ЛГ в группе пациентов с анорексией [258]. Содержание таких метаболитов серотонина, как 5-гидроксииндолуксусная кислота, которые стимулируют высвобождение ГнРГ в гипоталамусе и повышают чувствительность гипофиза к ГнРГ [259], снижается у пациентов с анорексией и увеличивается во время выздоровления, как показано на *рис. 20.10* [260].

Было показано, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, которые восстанавливают уровень серотонина в ЦНС, эффективны для коррекции измененного пищевого поведения у некоторых пациентов с анорексией. Таким образом, нарушение серотониновой системы может также играть определенную роль в развитии гипогонадотропного гипогонадизма при анорексии [245, 260]. Другим потенциальным фактором является лептин, который секретируется адипоцитами и имеет решающее значение для энергетического гомеостаза. Рецепторы лептина были выявлены в гипоталамусе, гипофизе, эндометрии, яичниках (гранулезные, текальные и интерстициальные клетки) и яичках (клетки Лейдига). Лептин косвенно стимулирует высвобождение ГнРГ, действуя совместно с другими молекулами, участвующими в контроле аппетита (нейропептид Y, меланокортин).

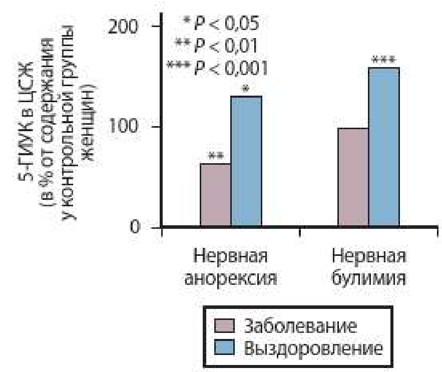


РИС. 20.10. Концентрация 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в спинномозговой жидкости (ЦСЖ) при болезни и после выздоровления у людей с нервной анорексией и булимией. Значения сравниваются с таковыми у здоровых женщин контрольной группы, которые установлены на уровне 100% (Адаптировано из: Kaye W, Gendall K, Strober M: Serotonin neuronal function and selective serotonin reuptake inhibitor treatment in anorexia and bulimia nervosa. *Biol Psychiatry* 44:825, 1998)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Он также непосредственно стимулирует высвобождение ЛГ и ФСГ из клеток передней доли гипофиза. Экспрессия гена лептина стимулируется эстрогеном и инсулином. Анорексия и другие состояния гипоинсулинемии характеризуются снижением концентрации лептина, которая коррелирует с содержанием жира в организме. Восстановление массы тела при анорексии связано с повышением уровня лептина, который коррелируют с повышением уровня ЛГ и ФСГ в сыворотке крови. Таким образом, лептин может служить периферическим сигналом наличия адекватных жировых запасов, которые способны активировать гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему и восстанавливать менструации во время выздоровления от НА [261]. Изменения уровня лептина при НА также сопровождаются изменениями концентрации грелина — еще одного пептида, который непосредственно участвует в контроле пищевого поведения. Уровень грелина повышается у женщин при анорексии по сравнению с контрольными группами того же возраста и конституционально худыми женщинами без НА. Грелин отрицательно коррелирует с ИМТ и лептином [262, 263], а частичное восстановление веса у пациентов с анорексией приводит к снижению уровня грелина на 25% [262].

У женщин при анорексии снижено содержание дегидроэпиандростерона сульфата и андростендиона, но уровень кортизола в сыворотке крови и моче выше нормы. Такое преобладание синтеза кортизола над андрогенами надпочечников аналогично тому, что наблюдается в норме у детей в предпубертатном возрасте, и отражает относительную недостаточность 17,20-десмолазы [264]. Развивающаяся в результате гиперкортизолемия усугубляется длительным периодом полураспада кортизола в плазме крови [265]. Несмотря на повышенный уровень кортизола, уровень АКТГ не повышается ни исходно, ни в ответ на кортикотропин-рилизинг-гормон, как показано на *рис. 20.11*.

Эти данные показывают, что отрицательные обратные эффекты этой гиперкортизолемии на уровне

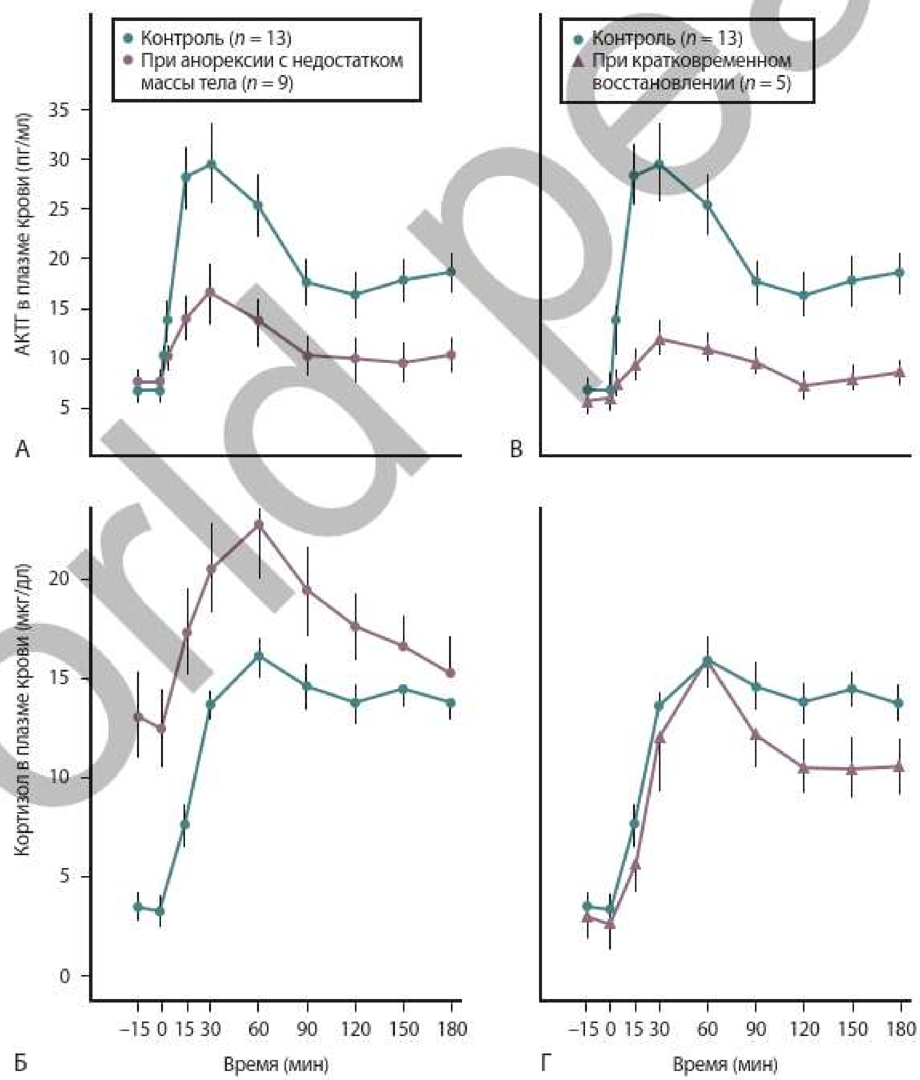


РИС. 20.11. Изменение концентрации АКТГ и кортизола в плазме крови в ответ на кортикотропин-рилизинг-гормон у лиц контрольной группы и пациентов с нервной анорексией: А, Б. При хроническом снижении массы тела; В, Г. При кратковременном восстановлении (Адаптировано из: Gold PW, Gwirtsman H, Avgerinos PC, et al: Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal function in anorexia nervosa. Pathophysiologic mechanisms in underweight and weight-corrected patients. *N Engl J Med* 314:1335, 1986. Copyright 1986 Massachusetts Medical Society. Все права защищены)

World peace!

гипофиза остаются неизменными и что избыточная секреция КРГ и снижение клиренса КРГ способствуют этой гиперкортизолемии [266]. Отсутствие клинических признаков гиперкортизолемии может быть следствием снижения тканевой экспрессии глюкокортикоидных рецепторов у пациентов при анорексии. Важно отметить, что эти изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы исчезают при длительном восстановлении веса. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная система также восстанавливается при достижении идеальной массы тела, как показано на *рис. 20.12* [248].

Хотя не было обнаружено корреляции между абсолютным значением ИМТ или процентным содержанием жира в организме и возобновления менструаций, более 85% пациенток, достигших веса 90% от их идеальной массы тела, отмечают возобновление менструаций в течение 6 месяцев [268]. Однако у меньшей части женщин (от 10 до 30%) аменорея сохраняется, несмотря на увеличение веса. Среди последних многие признаются в ограничении потребления жиров и набирают более высокие баллы по опросникам, предназначенным для выявления анорексического поведения [246]. Гипоэстрогенемия у таких женщин коррелирует со степенью дисфункции яичников, а УЗИ показывает наличие мелких, аморфных яичников. Однако сразу после начала набора веса появляются небольшие мультифолликулярные кисты яичников с возвращением доминирующего фолликула яичника после достижения преморбидного веса [269]. У выздоровевших от анорексии при условии возобновления регулярных менструаций и нормального пищевого поведения есть шанс на успешное зачатие и рождение здоровых детей [246].

Восстановление идеальной массы тела требует коррекции как эмоциональной сферы, так и пищевого поведения и остается довольно сложной задачей, несмотря на прогресс, достигнутый в понимании патофизиологии НА в течение последних 100 лет. Стандартизованные показатели смертности у пациентов с НА увеличиваются в 10–13 раз при наблюдении пациентов в течение 10 лет. Общая смертность в крупных метаанализах, включавших более 3000 пациентов с НА, составила 5,9% [271]. Доля полностью выздоравливающих составляет

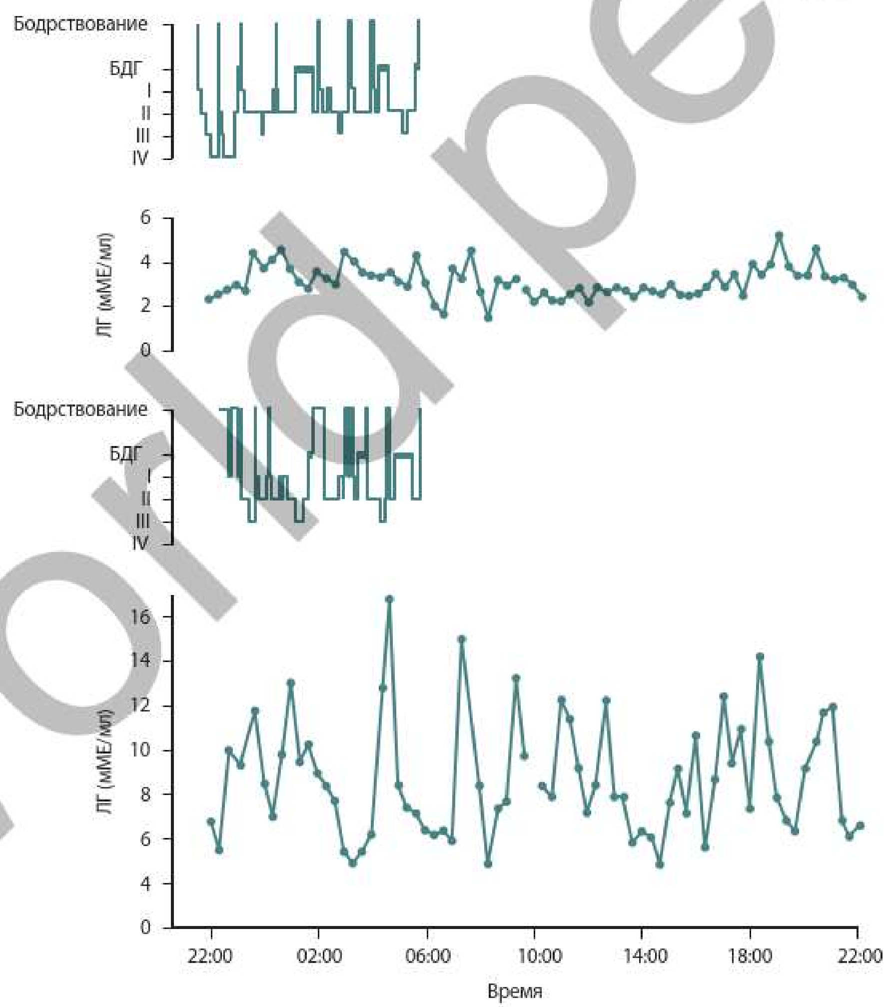


РИС. 20.12. Концентрация ЛГ в плазме крови каждые 20 минут в течение 24 ч при остром ухудшении нервной анорексии (наверху) и после клинической ремиссии с возвращением к нормальным значениям массы тела (внизу). БДГ — быстрое движение глаз (Адаптировано из: Boyar RM, Katz J, Finkelstein JW, et al: Anorexia nervosa. Immaturity of the 24-hour luteinizing hormone secretory pattern. *N Engl J Med* 291:861, 1974. Copyright 1974 Massachusetts Medical Society. Все права защищены)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

менее 50%, в то время как значительная часть пациентов в какой-то момент во время болезни ведет себя так, будто они переедают [148]. По меньшей мере 10% при последующем долгосрочном наблюдении все еще подходят под критерии НА. Факторы, связанные с более неблагоприятными исходами, включали более высокую продолжительность болезни до первого стационарного лечения и более низкий ИМТ, что иллюстрирует важность ранней диагностики и лечения [272].

К сожалению, последствия сильного недоедания для других систем организма могут сохраняться даже тогда, когда больные анорексией восстанавливают массу тела. Остеопения и остеопороз являются наиболее серьезными долгосрочными последствиями НА, результатом как снижения остеогенеза (связанного с недостатком калорий), так и увеличения костной резорбции (связанной с гипоэстрогенией). У большинства пациентов с аменореей и анорексией плотность костной ткани несколько снижена, и в периоды недостаточного питания костная масса может снижаться на 2–6% в год [246]. К сожалению, МПКТ не всегда нормализуется после восстановления нормальной массы тела и менструального цикла, часто из-за того, что пик костной массы не был достигнут в подростковом и юношеском возрасте. Было показано, что снижение плотности костной ткани коррелирует с продолжительностью анорексии и возрастом начала заболевания [245, 246]. Лечение остеопении, связанной с анорексией, по-видимому, не должно ограничиваться заместительной гормональной терапией, вероятно, потому что остеопения является результатом действия различных пищевых и гормональных факторов, а не только дефицита эстрогена [273]. Например, у пациентов, получавших рекомбинантный человеческий инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) в комбинации с оральными контрацептивами, МПКТ была выше, чем у получавших только оральные контрацептивы [274].

Мужчины составляют лишь 5% от общего числа больных анорексией, но диагноз анорексии у мужчин часто выставляется позже, поскольку сложнее выявить признаки репродуктивной дисфункции. Анорексия у мужчин тесно связана с депрессией и другими сопутствующими психическими расстройствами, хотя частота сопутствующего злоупотребления психоактивными веществами выше, чем у женщин. Другие особенности, более распространенные у мужчин с анорексией, включают ожирение в анамнезе, проблемы определения сексуальной идентичности и чрезмерные физические нагрузки [245]. У мальчиков риск задержки роста и полового созревания, вызванных недоеданием, выше, поскольку они вступают в период полового созревания позже, чем девочки. Исследования у мужчин с анорексией показали отклонения в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе, аналогичные таковым у женщин. Концентрация тестостерона в сыворотке крови часто ниже нормы, как и среднесуточная концентрация ЛГ [230, 251]. Уровень гонадотропина после стимуляции ГнРГ также ниже, чем у нормальных мужчин группы контроля. В отличие от уровня гонадотропина у женщин с анорексией, у мужчин при анорексии базальные уровни ЛГ и ФСГ не коррелируют с ИМТ (и степенью потери веса) [251]. Такой гипогонадотропный гипогонадизм, вероятно, является результатом самого серьезного ограничения калорийности питания, поскольку ограничение калорийности у тучных мужчин оказывало сходное действие на концентрацию половых стероидов и гонадотропинов [275].

Недоедание: нервная булимия

Нервная булимия (НБ) — еще одно расстройство пищевого поведения, характеризующееся нерегулярным питанием, особенно перееданием, у лиц с нормальной массой тела, многие из которых стремятся к снижению веса намного ниже нормы. За эпизодами переедания следуют периоды самоиндуцированной рвоты, злоупотребления слабительными или экстремальных физических упражнений, вызванные недовольством своей фигурой. НБ встречается приблизительно у 2% из общей популяции женщин и примерно у трети пациентов с НБ, находящихся на лечении, в анамнезе имеется анорексия. Как анорексия, так и булимия чаще встречаются у пациентов с низкой самооценкой, депрессией и тревожностью [242]. У больных булимией могут наблюдаться нарушения со стороны репродуктивной системы, но они не являются определяющими для общего состояния, как при анорексии. Аменорея встречается у 30% больных булимией [276]. Примерно у половины женщин с булимией определяется гипогонадотропный гипогонадизм и отсутствие признаков развития фолликулов, связанное со снижением частоты пульсовых выбросов ЛГ [277, 278], тогда как у других наблюдаются нормальная секреция гонадотропина и нормальное развитие фолликулов, но нарушение со стороны уровня прогестерона в лютеиновой фазе [279]. У пациенток, использующих очистительные методики, наблюдалось более выраженное снижение ответа ЛГ на введение ГнРГ, чем у пациентов с булимией, не применяющих очистительные приемы, и у лиц контрольной группы [280]. Как и у женщин с анорексией, уровень кортизола в сыворотке крови у женщин с булимией выше, чем у лиц контрольной группы, что, возможно, связано с усилением стимуляции ГнРГ.

Избыточное питание

Избыточное питание и ожирение представляют гораздо большую угрозу для здоровья человека в большинстве стран мира, чем голод. Сопутствующие заболевания, включая диабет, обструктивное апноэ сна, сердечно-сосудистые заболевания и остеоартрит, часто остаются недиагностированными до позднего возраста, хотя основы для них закладываются в молодые годы. Однако у мужчин и женщин репродуктивного возраста могут иметься связанные с ожирением нарушения репродуктивной функции, которые вынуждают их обращаться за медицинской помощью гораздо раньше, чем перечисленные состояния. Например, наиболее распространенной эндокринопатией у женщин репродуктивного возраста является СПКЯ, которая поражает от 5 до 10% женщин этой возрастной группы и связана с репродуктивными, а также сердечно-сосудистыми и эстетическими последствиями [282, 283]. Многие пациентки с СПКЯ страдают избытком

WorldPeace!

массы тела, и ожирение у этих женщин линейно коррелирует с уровнем тестостерона [284]. Снижение веса может восстановить регулярность менструаций и, следовательно, фертильность у многих пациентов с СПКЯ [283]. У женщин с СПКЯ как нормального веса, так и с избытком массы тела выявляется высокая частота пульсовой выработки ЛГ, но увеличение массы тела у женщин с СПКЯ связано с уменьшением амплитуды пульсовых выбросов ЛГ [285]. Эта нейроэндокринная дисфункция является результатом гиперандрогении и способствует ее развитию, создавая тем самым порочный круг у женщин с СПКЯ.

Собственно, ожирение при отсутствии СПКЯ-ассоциированной гиперандрогенемии также влияет на гипоталамо-гипофизарную систему. Проспективный анализ параметров менструального цикла показывает более высокий процент нарушений менструального цикла или гирсутизма у женщин с более высокой массой тела [286]. В исследовании «Здоровье женщин нации» (SWAN) количество менструальных циклов, свидетельствующих о лютеиновой активности, у женщин с избыточным весом или ожирением было ниже, чем у участниц с нормальной массой тела. Также у женщин с ИМТ 25 кг/м^2 и выше длительность фолликулярной фазы была статистически выше, а лютеиновая фаза — короче [287].

Так же как эти популяционные исследования, детальное изучение гормонального профиля показало, что избыточная масса тела подавляет гонадотропины. У женщин с патологическим ожирением (средний ИМТ 48,6 кг/м^2) с регулярными циклами амплитуда выработки ЛГ была снижена на 50% перед операцией желудочного шунтирования, хотя частота пульса не отличалась. Тем не менее заметное снижение амплитуды импульса привело к более низкому среднему значению ЛГ по сравнению с контрольными группами нормального веса [288]. Такое снижение уровня ЛГ также приводит к недостаточной стимуляции лютеинового цикла и выработке прогестерона желтым телом, что отражается на снижении экскреции с мочой метаболита прогестерона прегнандиола глюкуронида, как показано на *рис. 20.13* [287, 288]. Концентрации E_2 и андростендиона в плазме крови ниже у женщин с избытком массы тела и с регулярными циклами [289], хотя масса тела не влияет на содержание E_1, по данным большинства исследований [287, 288].

Данные нейроэндокринные изменения, связанные с ожирением, вероятно, развиваются под влиянием множества факторов. Реакция на экзогенный ГнРГ в физиологических дозах была обратно пропорциональна массе тела у женщин с СПКЯ, но не у женщин, постоянно занимающихся велоспортом, что позволяет предположить, что ожирение может снизить ответную реакцию гипофиза на ГнРГ [290]. Инсулин может также влиять на секрецию гонадотропинов гипофизом, хотя четкой связи между содержанием ЛГ и инсулина не выявлено. Однако гиперинсулинемия явно подавляет печеночную секрецию, тем самым повышая уровень свободного E_2. Свободный E_2 может оказывать более выраженное отрицательное действие на гипофиз по принципу обратной связи, потому что он биологически более активен, и уменьшать тем самым выработку гонадотропина [287]. Лептин, производный гормон жировой ткани, увеличивает пульсовую выработку ГнРГ гипоталамусом и высвобождение гонадотропина гипофизом [261], хотя ожирение часто ассоциируется с резистентностью к лептину. Лептин также подавляет реакцию гранулезных клеток на ХГЧ и может

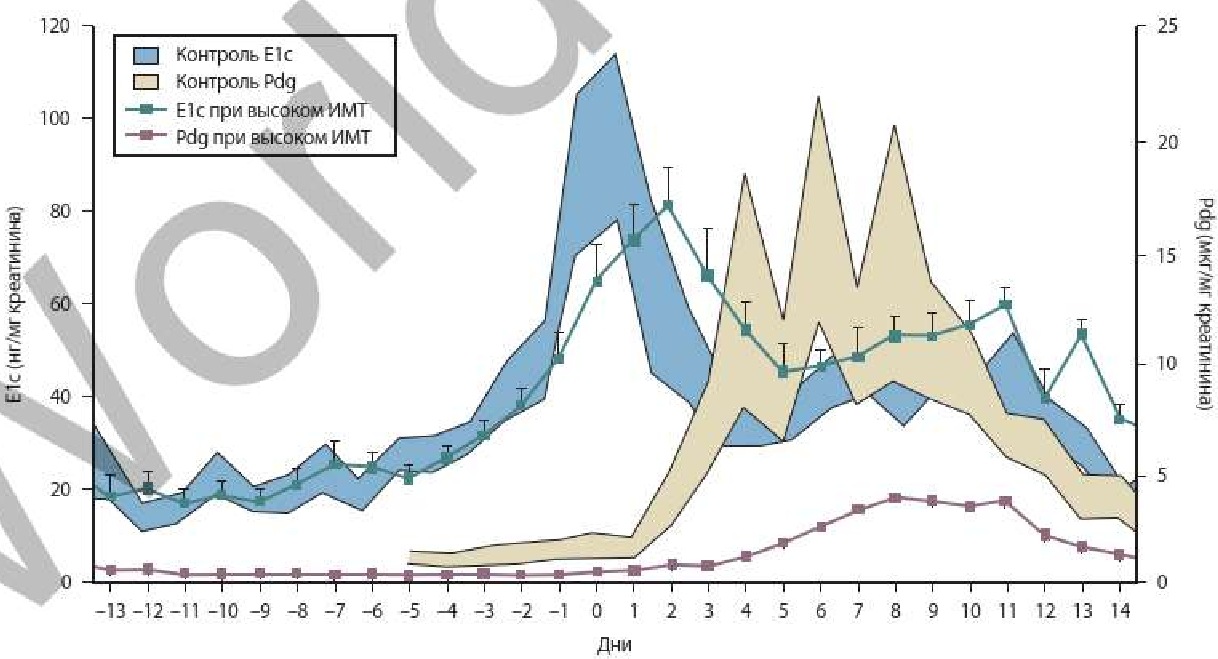


РИС. 20.13. Суточное выведение конъюгата эстрона с мочой (E1c) и прегнандиола глюкуронида (Pdg) у женщин с высокой массой тела (ИМТ) по сравнению со средними значениями у женщин контрольной группы ±1 стандартное отклонение. Данные стандартизированы на 0-й день, за 13 дней до овуляции (Адаптировано из: Jain A, Polotsky AJ, Rochester D, et al: Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2468, 2007. С разрешения The Endocrine Society)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

препятствовать созреванию ооцитов. Таким образом, точная связь лептина с вышеописанными нейроэндокринными изменениями, до конца не изучена. Аналогично роль других веществ, высвобождающихся из жировой ткани, включая ФНО-α и интерлейкин-1β, является областью активного изучения, поскольку оба они обладают способностью снижать ответ гипофиза на ГнРГ, а также нарушать функцию желтого тела [288].

У мужчин ожирение также связано с уменьшением концентрации циркулирующих гонадотропинов и половых стероидов. Ассоциированное с гиперинсулинемией снижение уровня ГСПГ в печени уменьшает связывающую способность тестостерона и приводит к более активной ароматизации тестостерона до E_2. Последующее повышение свободного E_2 и снижение соотношения «тестостерон–E_2» имеют большое значение для мужской половой функции [291–293]. Общий тестостерон у мужчин с избыточной массой тела ниже по сравнению с мужчинами с нормальным весом, но уровень свободного тестостерона не изменяется [292–294]. Средние значения ЛГ, частоты пульсовых выбросов ЛГ и их амплитуды у мужчин с тяжелым ожирением (ИМТ > 35) снижаются, что опять же отражает отрицательные обратные эффекты повышения свободного E_2. Ожирение менее выраженной степени (ИМТ = 30–35) не влияет на секрецию гонадотропинов [294, 295]. Данные изменения в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе могут уменьшать содержание сперматозоидов. Важно отметить, что купирование гиперинсулинемии за счет снижения веса позволяет восстановить нормальный уровень тестостерона и ЛГ [295].

Восстановление функции гонад не зависит от изменения состава макронутриентов в рационе при похудении [296].

Влияние физических упражнений на нейроэндокринные компоненты репродуктивной системы

Чрезмерная физическая нагрузка при отсутствии расстройств пищевого поведения может привести к гипогонадотропному гипогонадизму вследствие дисфункции гипоталамуса («спортивная аменорея»). Клинические проявления сниженной активности ГнРГ разнообразны и могут включать аменорею, олигоменорею, нарушения лютеиновой фазы или ановуляцию. Длина менструального цикла не является точным маркером функции яичников у женщин, занимающихся спортом, потому что она может быть нормальной в ходе ановуляторных циклов или циклов с нарушениями лютеиновой фазы. Кроме того, цикл у одной и той же женщины с течением времени будет меняться, в зависимости от объема упражнений и других факторов окружающей среды [297]. У женщин, занимающихся различными видами спорта, в том числе бегом на длинные дистанции, греблей, лыжным спортом, теннисом, гимнастикой, балетом, фехтованием и волейболом, отмечалась менструальная дисфункция, связанная с физическими упражнениями [298]. У танцовщиц и бегуний на длинные дистанции показатели менструальной дисфункции особенно высоки (от 60 до 70%), но у женщин-дайверов, болельщиц и гимнасток также отмечается аменорея (22%), по частоте значительно превышающая показатели в общей популяции [282]. Даже у спортсменок-любителей могут развиваться нарушения менструальной функции, связанные с физическими упражнениями; у 78% из них наблюдалось нарушение лютеиновой фазы или ановуляция по крайней мере в одном из трех менструальных циклов [297].

Факторы риска нарушений менструального цикла, связанных с физическими упражнениями, включают в себя объем тренировок, пищевое поведение и гинекологический возраст. Исследования у бегунов на длинные дистанции показали влияние объема упражнений на менструальную функцию, причем по мере увеличения недельного тренировочного пробега распространенность аменореи увеличилась с 3 до 60% [299]. Опросы по поводу пищевого поведения среди студенток-спортсменок показывают относительно низкие показатели диагностированных расстройств пищевого поведения среди них (3,3% — НА; 2,3% — НБ). Важно, однако, что, судя по оценкам их отношения к еде, почти одна треть может быть в «зоне риска» расстройств пищевого поведения, и эти спортсменки, вероятнее всего, сообщат о нарушениях менструального цикла или травмах костей [300]. Хотя все женщины репродуктивного возраста восприимчивы к негативному воздействию физических упражнений на репродуктивную систему, более чувствительны женщины молодого возраста, у которых прошло меньше времени с момента менархе (т.е. с невысоким «гинекологическим» возрастом), независимо от массы и состава тела, тренировочного пробега или стажа тренировок [298, 301, 302]. Такая чувствительность гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, по-видимому, максимальна в первые 15 лет после начала менструации, а затем снижается [302].

Вызванная физическими упражнениями менструальная дисфункция характеризуется низкой концентрацией гонадотропина и E_2 [303]. В то время как у спортсменок с нормальными циклами частота пульсовых выбросов ЛГ снижалась на 20–30% по сравнению с женщинами с регулярным менструальным циклом, но ведущими малоподвижный образ жизни, у спортсменок с аменореей наблюдалось дополнительное снижение частоты пульсовых выбросов ЛГ на 20% [304–306], как показано на *рис. 20.14* [304].

В группах женщин с аменореей происходит снижение амплитуды пульсовых выбросов ЛГ и исчезновение изменения выработки ЛГ в ночное время [304, 307]. Секреция ФСГ нарушается во время перехода от фолликулярной к лютеиновой фазе. Такие изменения выработки гонадотропина могут быть минимальными, регулярные менструации могут сохраняться, но из-за них, вероятно, нарастает частота ановуляторных циклов (12%), наблюдаемых у спортсменок-любителей. В конечном счете при отсутствии соответствующей стимуляции гонадотропином снижается выработка стероидов яичниками и нарушается функция желтого тела. Первая отражена на *рис. 20.15* (*верх*) [304] посредством снижения экскреции с мочой E_1 (E_1Г) у спортсменок с аменореей, тогда как на *рис. 20.15* (*низ*) показана экскреция с мочой метаболита прогестерона

World peace!

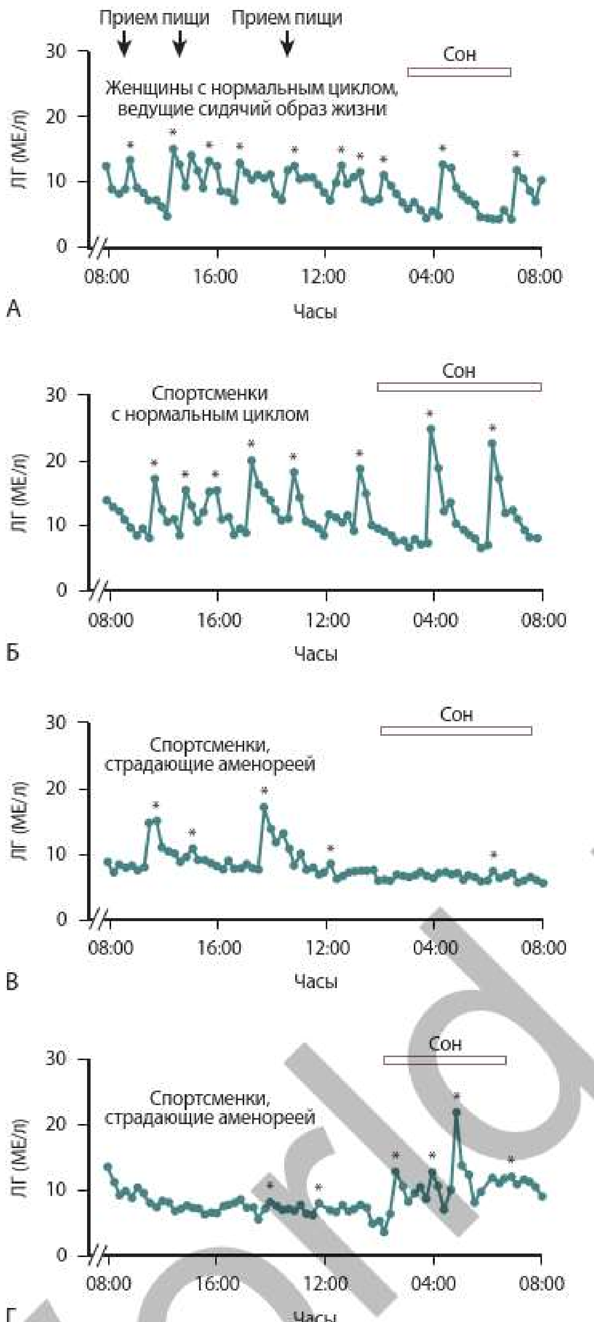


РИС. 20.14. Уровни сывороточного ЛГ, измеренные с 20-минутными интервалами в течение 24 ч: А. У женщин с нормальным циклом, ведущих сидячий образ жизни; Б. спортсменок с нормальным циклом; В, Г. Двух спортсменок, страдающих аменореей. *Звездочками* обозначены выбросы, распознаваемые программой кластерного анализа импульсов с использованием размера кластера 2 × 1 и сбалансированного Т-критерия 2.1 (Адаптировано из: Loucks AB, Mortola JF, Girton L, Yen SSC: Alterations in the hypothalamic-pituitary-ovarian and the hypothalamic-pituitary-adrenal axes in athletic women. *J Clin Endocrinol Metab* 68:402, 1989. С разрешения The Endocrine Society)

прегнандиола глюкуронида (ПДГ) у таких женщин. Снижение ПДГ определяет нарушение лютеиновой фазы и характерно для 43% менструальных циклов у регулярно занимающихся велоспортом женщин и может способствовать бесплодию [304].

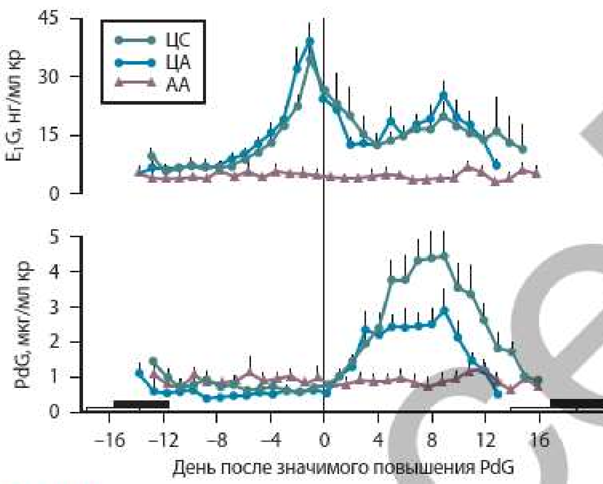


РИС. 20.15. Средняя (± стандартная ошибка) суточная экскреция с мочой эстрона глюкуронида (E 1G) (*наверху*) и прегнандиола глюкуронида (PdG) (*внизу*) у женщин с нормальным циклом, ведущих сидячий образ жизни (ЦС), атлеток с нормальным циклом (ЦА) и атлеток, страдающих аменореей (АА). Дни выбраны по принципу значимого увеличения экскреции PdG с мочой, причем 1-й день является днем первого существенного увеличения. Для E_1G мочи 1 нг/мг креатинина (кр) = 2,134 пмоль/мг кр; для PdG 1 мкг/мг кр = 2,014 нмоль/мг кр (Адаптировано из: Loucks AB, Mortola JF, Girton L, Yen SSC: Alterations in the hypothalamic-pituitary-ovarian and the hypothalamic-pituitary-adrenal axes in athletic women. *J Clin Endocrinol Metab* 68:402, 1989. С разрешения The Endocrine Society)

Изучение концентрации экзогенного ГнРГ у женщин с аменореей, вызванной физическими нагрузками, показало, что этиология этого расстройства заключается в снижении секреции ГнРГ гипоталамусом, а не в нарушении реактивности гипофиза или яичников. Субмаксимальные шаговые дозы ГнРГ (2,5 мкг, 5 мкг, 10 мкг, 25 мкг) вызывали избыточную ответную выработку ЛГ у спортсменок по сравнению с женщинами группы контроля, ведущими сидячий образ жизни, тогда как супрафизиологические дозы ГнРГ (100 мкг) у аменореи приводили к активации секреции ЛГ по сравнению со спортсменками с регулярными менструациями [307].

Физические упражнения также вызывают гипогонадотропный гипогонадизм у мужчин, с уменьшением содержания как гонадотропинов, так и общего, и свободного тестостерона, что коррелирует с интенсивностью упражнений на выносливость. Упражнения на выносливость с большими нагрузками могут также влиять на количество сперматозоидов, плотность, подвижность и морфологию в спермограмме [309–311]. В отличие от упражнений на выносливость, упражнения на сопротивление связаны с временным повышением уровня андрогенов и дегидроэпиандростерона сульфата у мужчин [312]. Поскольку гипогонадизм у мужчин реже диагностируется как медицинскими работниками, так и самими пациентами, литературы о влиянии физических упражнений на мужскую репродуктивную систему меньше.

Физическая активность связана с гипогонадотропным гипогонадизмом у некоторых, но не у всех спортсменок. Проспективное исследование у женщин, ранее без нарушений менструального цикла, которые занимались бегом на дистанции (65 миль в неделю) на уровне лактатного порога или выше него в течение 12 месяцев

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

и более, не выявило существенных изменений продолжительности менструального цикла, фолликулярной и лютеиновой фаз, а также концентрации прогестерона и E_2 в сыворотке крови по сравнению с женщинами группы контроля, которые не занимались физическими упражнениями. Масса тела, процентное содержание жира в организме, безжировая масса и потребление калорий не изменялись в течение 12-месячного периода исследования, и ни у одной из женщин не было олигоменореи или аменореи. Только длина лютеиновой фазы была короче в группе, тренирующейся выше лактатного порога. Такая стабильность репродуктивной системы имела место, несмотря на значительное увеличение потребления кислорода в тренировочных группах [313]. Важно отметить, что у женщин, участвовавших в этом исследовании, было мало факторов риска развития репродуктивной дисфункции, поскольку их средний гинекологический возраст составлял 17 лет и они были тщательно обследованы на наличие сопутствующих психических заболеваний или расстройств пищевого поведения. Тем не менее критики этого исследования отмечают, что тренированные женщины, возможно, достаточно тренировались на исходном этапе, чтобы изменить секрецию репродуктивных гормонов, хотя не было достаточных доказательств того, что эскалация физической активности у них отрицательно сказалась на их репродуктивной функции.

Механизмы нарушений менструального цикла при физической нагрузке сложен. Долгое время считалось, что снижение жировой массы в организме при интенсивных физических упражнениях, с сопутствующим расстройством пищевого поведения или без него, объясняет вызванную физическими упражнениями аменорею. Считалось, что поддержание минимального процента жира в организме и минимального веса, соответствующего росту, необходимо для предупреждения менструальной дисфункции или восстановления менструаций у спортсменок, страдающих аменореей [315]. Однако эта теория была опровергнута в многочисленных исследованиях, ни одно из которых не смогло провести разницу только по антропометрическим признакам спортсменок с нормальным менструальным циклом от спортсменок с олигоменореей или аменореей [301, 316–318]. Кроме того, изменения пульсовой выработки ЛГ проявляются в течение 5 дней [319] — значительно раньше, чем появляются изменения со стороны жировой ткани [320].

Несоответствие между потреблением калорий и количеством энергии, затрачиваемой при физической нагрузке, скорее всего, объясняет снижение выработки ГнРГ гипоталамусом, наблюдаемое у женщин, страдающих менструальной дисфункцией, связанной с физической нагрузкой [305, 321]. Энергетический баланс можно определить по разнице между потреблением энергии и ее затратами, причем одним из компонентов энергиозатрат являются физические упражнения. При низком балансе энергии страдают репродуктивная функция, терморегуляция, рост и поддержание клеток [322]. Тщательные исследования питания атлетически сложенных женщин, которые расходовали от 900 до 1000 ккал в день, показали, что суточное потребление калорий у них было таким же, как и у женщин, ведущих сидячий образ жизни. Таким образом, у первых энергетический баланс был значительно ниже, хотя ни у одной из этих спортсменок не было диагностировано расстройство пищевого поведения. Жиры и белки составляли меньший процент калоража у спортсменок, а при аменорее они потребляли на 50% меньше жиров, чем без аменореи. Этот отрицательный энергетический баланс был показан в динамике инсулин–глюкоза, причем у спортсменок с аменореей отмечалась выраженная гипоинсулинемия в течение всего 24-часового периода наблюдения, а уровень глюкозы был на 10% ниже. Женщины с более выраженной гипоинсулинемией потребляли наименьшее количество жиров с пищей и испытывали большее снижение частоты пульсовой выработки ЛГ [305].

Такое действие энергетического баланса на секрецию ГнРГ гипоталамусом проявляется относительно быстро. Когда отрицательный энергетический баланс создается экспериментально путем ограничения калоража [323], увеличения энергозатрат [324] или того и другого одновременно [321], снижение частоты пульсовой выработки ЛГ происходит в течение 1 недели. Детальные исследования у женщин с постепенным снижением энергетического баланса при сохранении постоянного расхода энергии в 15 ккал/кг безжировой массы тела (БМТ)/сут (ккал/кг БМТ × сут) показали, что 30 ккал/кг БМТ × сут — это порог энергетического баланса, необходимый для поддержания нормальной репродуктивной функции [319]. При уменьшении энергетического баланса ниже этого порога частота пульсовых выбросов ЛГ уменьшается, а амплитуда увеличивается, как показано на *рис. 20.16* [319].

Чувствительность нейронов ГнРГ к энергетическому балансу, по-видимому, снижается с увеличением гинекологического возраста, что позволяет предположить, что гипоталамические центры со временем теряют чувствительность к этим метаболическим сигналам. Ограничение калорийности в сочетании с интенсивной ежедневной аэробной нагрузкой изменяло частоту пульсовых выбросов ЛГ у подростков, но не у взрослых; эти изменения появились в течение 5 дней после энергетической депривации, как показано на *рис. 20.17* [302]. Коррекция этого отрицательного энергетического баланса у обезьян с аменореей при физической нагрузке и продолжении интенсивных тренировок достигалась при условии избыточного питания, причем скорость восстановления была напрямую связана с потреблением энергии [325, 326].

Эти экспериментальные данные указывают на роль периферического маркера адекватных запасов энергии, который также может действовать централизованно, осуществляя регуляцию репродуктивной системы. Лептин, полученный главным образом из жировой ткани, является одним из таких гормонов, рецепторы к нему были найдены в гипоталамусе, гипофизе, яичниках и яичках. Его действие является стимулирующим в ЦНС и тормозящим в половых железах [261]. Концентрация лептина у женщин при аменорее значительно ниже в сравнении с таковой у женщин без нарушений менструального цикла [327], и у первых искажается

World of Space!

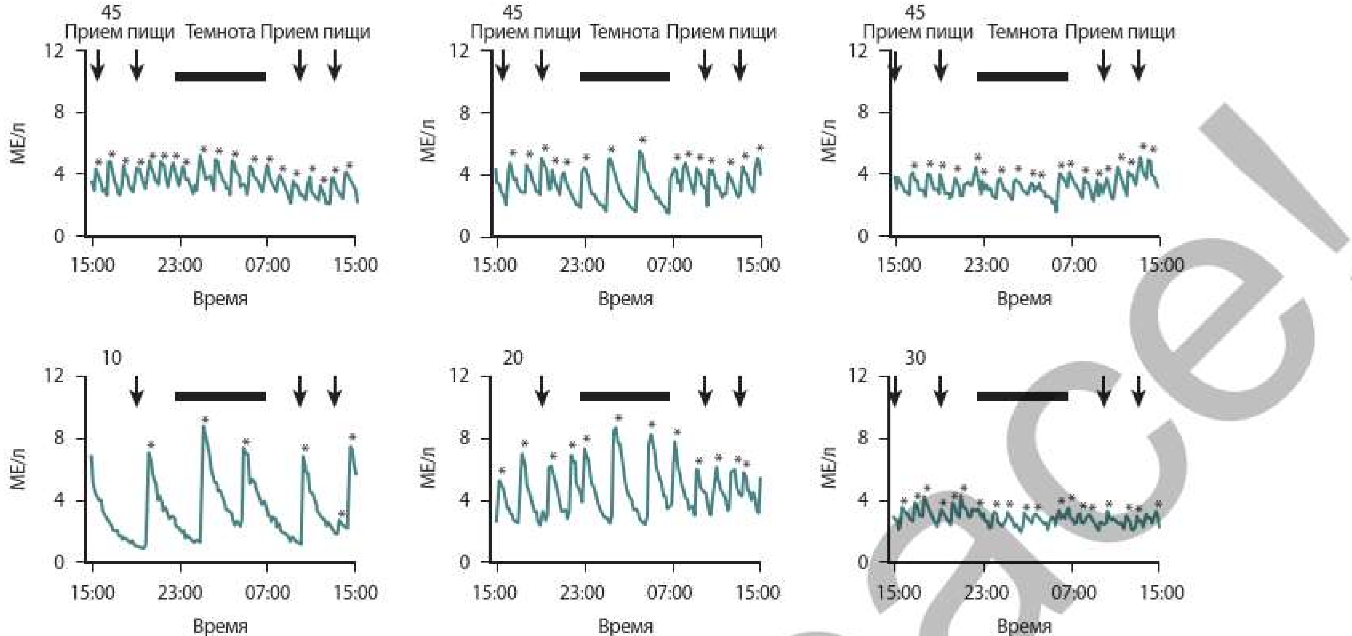


РИС. 20.16. 24-часовой профиль пульсовой выработки ЛГ у репрезентативных женщин после приема сбалансированных источников доступной энергии 45 ккал/кг безжировой массы тела (БМТ) × день (наверху) и спаренных процедур при ограниченной доступности энергии 10, 20 и 30 ккал/кг БМТ × день, слева направо, соответственно (внизу). *Звездочки* указывают на выработку ЛГ. *Черная полоса* показывает, когда свет был выключен. *Стрелки* указывают на приемы пищи (Адаптировано из: Loucks AB, Thuma JR: Luteinizing hormone pulsatility is disrupted at a threshold of energy availability in regularly menstruating women. *J Clin Endocrinol Metab* 88:297, 2003. С разрешения The Endocrine Society)

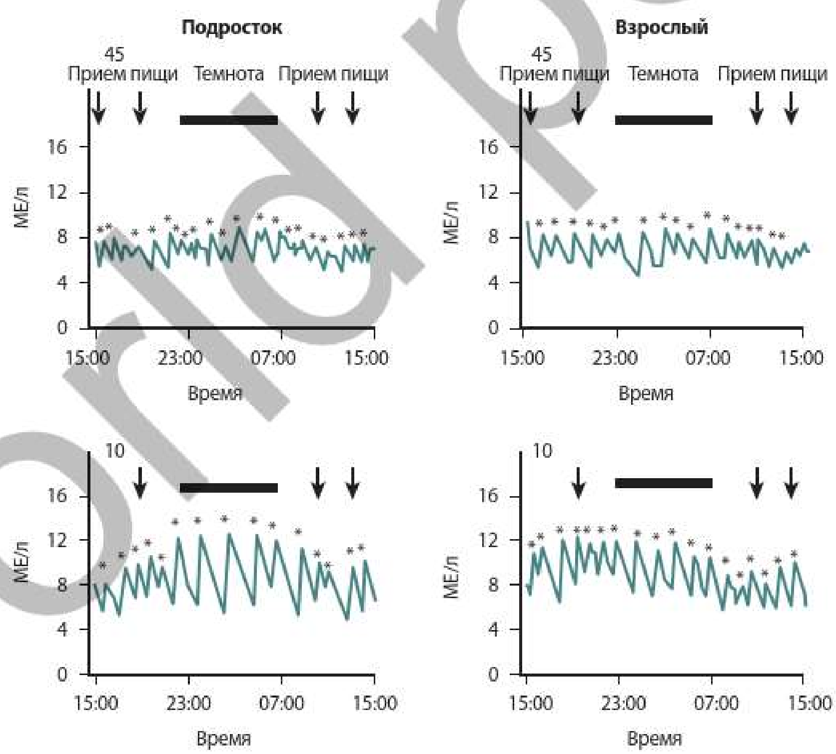


РИС. 20.17. 24-часовой профиль пульсовой выработки лютеинизирующего гормона (ЛГ) у репрезентативных подростков и взрослых после приема источников доступной энергии 45 и 10 ккал/кг безжировой массы тела/день. *Звездочки* указывают на выработку ЛГ. *Черная полоса* показывает, когда свет был выключен. *Стрелки* указывают на приемы пищи (Адаптировано из: Loucks AB: The response of luteinizing hormone pulsatility to 5 days of low energy availability disappears by 14 years of gynecologic age. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3158, 2006. С разрешения The Endocrine Society)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

нормальный суточный паттерн секреции лептина [328]. В противоположность действию лептина, грелин является орексигенным гормоном, который стимулирует высвобождение нейропептида Y и агути-родственного белка в дугообразном ядре гипоталамуса. Физические упражнения в краткосрочной перспективе, по-видимому, не меняют уровень грелина. Длительная физическая нагрузка в течение 1 года у женщин с избыточным весом, ведущих сидячий образ жизни, была связана с повышением уровня грелина, когда физическая нагрузка сопровождалась потерей веса. Неудивительно, что у спортсменок с аменореей уровень грелина был на 85% выше, чем у женщин с нормальной овуляцией и малоподвижным образом жизни, нормальной овуляцией и выполняющих физические упражнения, или выполняющих физические упражнения и страдающих нарушениями лютеиновой фазы. Таким образом, лептин и грелин, вероятно, участвуют в метаболическом сигнальном каскаде, который опосредует влияние физических упражнений на репродуктивную функцию [330].

Физические упражнения, действуя в качестве хронического стрессора и активируя гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, могут также нарушать работу гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у некоторых женщин. Эта активация мобилизует запасы энергии при попытке поддержать метаболический гомеостаз. В конечном счете, однако, эта активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы ухудшает другие гипоталамо-гипофизарные функции, включая гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему через изменения выработки кортикотропин-рилизинг-гормона, проопиомеланокортина, АКТГ, эндогенных опиатов, адреналовых кортикостероидов или нейротрансмиттеров. Как у женщин с регулярными менструациями, так и у страдающих аменореей спортсменок отмечался более высокий уровень кортизола в плазме крови по сравнению с женщинами, ведущими малоподвижный образ жизни и не страдающими нарушениями менструального цикла с сохранением суточного ритма [304, 305]. Выраженность гиперкортизолемии отрицательно коррелировала с величиной снижения частоты пульсовой выработки ЛГ. Было показано, что введение углеводов во время длительной физической нагрузки ослабляет эти повышения кортизола как у грызунов [331], так и у людей [332], что позволяет предположить, что гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система может активироваться в ответ на недостаточный энергетический баланс и ограничение калоража питания более разрушительно для репродуктивной системы, чем расход энергии при физической нагрузке [333].

Метаболические изменения, связанные с физической нагрузкой, провоцируют также сдвиги в соматотропной оси. Как частота пульсовой выработки соматотропина, так и 24-часовая средняя концентрация соматотропина увеличиваются у спортсменок с аменореей [298, 305]. Подобные изменения также наблюдаются при недоедании, например при НА [334]. Такие повышения содержания гормона роста не влияют на повышение уровня циркулирующего сывороточного ИФР-1, который в исследованиях на грызунах непосредственно стимулирует высвобождение ЛГ [316]. Данное отсутствие увеличения ИФР-1, вероятно, отражает увеличение концентрации связывающего его белка (ИФР-связывающий белок-1 [ИФРСБ-1]), который является наиболее метаболически чувствительным ИФР-связывающим белком. В гормональной среде, связанной с физической нагрузкой (низкий уровень эндогенного инсулина, повышенный уровень кортизола), содержание ИФРСБ-1 увеличивается и служит еще одним периферическим сигналом дефицита доступной энергии, замедляя высвобождение гипоталамического ГнРГ. В отличие от ИФРСБ-1, концентрация других белков, связывающих соматотропин (БСГР), падает на 35% у спортсменок с аменореей и не меняется у спортсменок с регулярными менструациями, что показывает роль, которую доступность питательных веществ играет в регуляции синтеза БСГР в печени. Связанные с физической нагрузкой изменения уровней циркулирующих катехоламинов и свободных жирных кислот также могут способствовать этой сложной регуляции гипоталамо-гипофизарной секреции гормона роста [305].

Учитывая роль тиреотропного гормона в обмене веществ, неудивительно, что на него влияет дисфункция гипоталамуса, возникающая при физической нагрузке умеренной интенсивности. Энергетический дисбаланс в результате ограничения углеводов вызывает снижение уровня T_3, что является результатом снижения активности 5'-диодиназы. У мужчин увеличение расхода энергии при умеренной физической нагрузке приводит к увеличению содержания реверсивного T_3 и снижению свободного T_3 в сыворотке крови — изменения, аналогичные синдрому низкого T_3 [335]. Физические упражнения у женщин связаны со значительным снижением T_4 и T_3, хотя только у спортсменок с аменореей меняется уровень свободного T_3 и реверсивного T_3, и оба значительно снижаются по сравнению со спортсменками без нарушений менструального цикла женщин, ведущих малоподвижный образ жизни. Средние 24-часовые уровни ТТГ не зависят от этого снижения отрицательной обратной связи гормона щитовидной железы. Эти различия у женщин при физической нагрузке может объяснить дефицит ТРГ [336]. Кроме того, ночная гипермелатонинемия, наблюдаемая у спортсменок с аменореей [337], может менять уровень тиреоидных гормонов, поскольку секреция мелатонина эпифизом снижает уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови у животных и людей [336, 338, 339]. Наконец, некоторые исследования предполагают наличие генетической предрасположенности, которая способствует подавлению репродуктивной системы такими стрессорами, как физические нагрузки, недоедание, а также психологическими стрессорами [310].

Таким образом, очевидно, что множество метаболических факторов вовлечены в сигнальную систему источника ГнРГ. Физические упражнения могут временно менять эти метаболические сигналы, если они создают энергетический дисбаланс. Такой дисбаланс можно предотвратить, дополнив рацион. Хотя большинство спортсменок намеренно не ограничивают потребление пищи, мало кто потребляет дополнительные калории, необходимые для поддержания здорового

World peace!

энергетического баланса. Точная природа этих взаимодействий сложна и продолжает оставаться предметом многочисленных исследований, но, по-видимому, не зависит от массы тела.

Отсроченные осложнения гипоэстрогении, связанные с физическими упражнениями

Осложнения, связанные с гипоэстрогенией и физическими упражнениями, включают бесплодие, нарушения липидного обмена и преждевременную потерю костной массы [322]. Бесплодие развивается в результате нарушения или отсутствия развития фолликулов в яичниках, нарушения овуляции или недостаточной концентрации прогестерона в лютеиновой фазе для поддержки имплантации. У спортсменок с аменореей часто наблюдается повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности и эндотелиальная дисфункция, несмотря на недостаток жира в организме и низкое потребление жиров с пищей [341]. Хотя отдаленные последствия для этих факторов сердечно-сосудистого риска в данной популяции неизвестны, неблагоприятное воздействие аменореи на скелет у молодых спортсменок точно установлено. Оценки распространенности остеопении среди спортсменок варьируются от 22 до 50%, тогда как распространенность остеопороза значительно ниже (от 0 до 13%) [342]. Снижение МПКТ является результатом повышенной резорбции костной ткани, вторичной по отношению к дефициту эстрогенов, и снижения костеобразования в результате снижения энергетического баланса [322]. Сами тренировки могут оказывать различное воздействие на МПКТ, в зависимости от исследуемого участка. МПКТ у подростков-балерин в зонах с преобладанием кортикальной костной ткани, таких как шейка бедренной кости, была нормальной или повышенной, тогда как в зонах с преобладанием трабекулярной костной ткани, таких как позвоночник и ребра, МПКТ была снижена. У девочек с анорексией и аменореей, ведущих малоподвижный образ жизни, процентное содержание жира в организме которых было сходным с таковым у балерин, МПКТ во всех участках была ниже по сравнению с девочками без нарушений менструального цикла. Таким образом, упражнения с утяжелением могут компенсировать неблагоприятное воздействие на кортикальную костную ткань гипогонадизма, связанного с физическими упражнениями [343]. Воздействие на скелет репродуктивной дисфункции менее выраженной степени, таких как недостаточность лютеиновой фазы, неизвестны, и все больше данных свидетельствует о том, что снижение МПКТ, связанное с гипогонадотропным гипогонадизмом, вызванным физической нагрузкой, может быть необратимым [326].

Американский колледж спортивной медицины использует термин «триада спортсменок» для обозначения сочетания менструальной дисфункции, недоедания и остеопороза у спортсменок. *Рис. 20.18* иллюстрирует важность оптимального энергетического баланса для состояния как для репродуктивной сферы, так и скелета [322].

Потребление калорий, скорректированное с учетом энергии, затрачиваемой во время физических упражнений, поддерживает нормальную функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (нормальный менструальный цикл), а также обеспечивает поступление необходимых веществ для нормального формирования костей. У спортсменов, поддерживающих такой гомеостаз, МПКТ часто оказывается на 5–15% выше, чем у лиц соответствующего возраста в целом. Однако даже незначительное, но устойчивое снижение энергетического баланса может вызвать легкую менструальную дисфункцию. В конечном счете такая дисфункция усугубляет опосредованную эстрогенами резорбцию костной ткани, и МПКТ начинает снижаться ниже ожидаемого уровня. Неудивительно, что у спортсменок без нарушений менструального цикла МПКТ выше, чем у спортсменок с аменореей; и у спортсменок при недоедании, но без формального нарушения питания, МПКТ ниже.

Выявление подростков и женщин, страдающих «триадой спортсменок», может быть затруднено, особенно когда явная аменорея еще не развилась. Даже при отсутствии клинического расстройства пищевого поведения недоедание должно вызывать беспокойство и исследовано дополнительно, возможно, с участием специалиста по психическому здоровью. История множественных стрессовых переломов или переломов с минимальной травмой также может быть первым клиническим проявлением дефицита питательных веществ [343]. Медицинским работникам следует особенно внимательно относиться к нарушению менструального цикла у девушек-подростков, занимающихся видами спорта, в которых приветствуется худоба (например, гимнастика, участие в группах поддержки, дайвинг). Таким спортсменкам следует рекомендовать оптимизировать свое питание и уровень витамина D, чтобы предотвратить вызванную физическими упражнениями менструальную дисфункцию [322]. Однако связанная с физическими упражнениями менструальная дисфункция является диагнозом исключения, и женщины все еще должны быть обследованы на предмет



РИС. 20.18. «Триада спортсменок». Спектры энергетического баланса, менструальной функции и минеральной плотности костной ткани (МПКТ), по которым распределены спортсменки (*фиолетовые стрелки*). Состояние спортсменки смещается внутри каждого спектра с разной скоростью в зависимости от диеты и физических упражнений. Энергетический баланс, определяемый как потребление энергии с пищей за вычетом затрат энергии на физические упражнения, влияет на минеральную плотность костной ткани как непосредственно через метаболические гормоны, так и косвенно через воздействие на менструальную функцию и, следовательно, эстрогены (*черные стрелки*) (Из: Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, Sanborn CF, Sundgot-Borgen J, Warren MP: The female athlete triad. *Med Sci Sports Exerc* 38:1867, 2007)

Mobile page!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

беременности, гиперпролактинемии, дисфункции щитовидной железы, преждевременной недостаточности яичников и аномалии развития матки, даже если в анамнезе есть указания на физические упражнения как причину олигоменореи или аменореи.

Лечение репродуктивной дисфункции, ассоциированной с физическими упражнениями, у подростков и взрослых требует пересмотра рациона или ритма нагрузок для повышения энергетического баланса, что часто бывает трудноосуществимо. Такие нефармакологические подходы более эффективны для повышения плотности костной ткани, чем заместительная гормональная терапия (ЗГТ) [346, 341]. В отсутствие увеличения массы тела ЗГТ не показала стабильной эффективности для повышения МПКТ у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом, вызванным физической нагрузкой [347], вероятно, потому, что она не влияет на изменения метаболической среды, которые могут способствовать преждевременной потере костной массы. Кроме того, многие спортсменки отказываются принимать эстрогены из-за связанного с ними набора веса. ЗГТ может быть показана женщинам с прогрессирующей потерей МПКТ при денситометрии в динамике, несмотря на адекватное питание и нормальную массу тела. Бисфосфонаты не используются при потере костной массы вследствие аменореи, связанной с вызванной физической нагрузкой, из-за их накопления в костной ткани и вреда, который они могут причинить развивающемуся плоду в будущем. Увеличение МПКТ может быть более выраженным при использовании рекомбинантного ИФР-1 в комбинации с ЗГТ в виде оральных контрацептивов, по сравнению с одними только оральными контрацептивами, но это в настоящее время не находит клинического применения [274].

Бесплодие, связанное с вызванными физической нагрузкой изменениями гипоталамуса, можно лечить экзогенными гонадотропинами, но гораздо предпочтительнее более консервативные вмешательства, такие как восстановление массы тела. Женщины с низкой массой тела и пограничным статусом питания до зачатия, если не увеличивают потребление во время беременности, чтобы поддерживать нормальный рост плода, то подвергают себя более высокому риску спонтанного прерывания беременности. Женщинам с недостаточностью лютеиновой фазы, не поддающейся коррекции, несмотря на увеличение потребления пищи или уменьшение физических нагрузок, может быть назначен прогестерон [322].

Стресс и функциональная гипоталамическая аменорея

Недоедание, переедание и физические нагрузки являются широко известными причинами функциональной гипоталамической аменореи (ФГА), которая определяется как гипоталамический гипогонадизм при отсутствии каких-либо структурных нарушений гипоталамуса или гипофиза. Медиаторов дисфункции гипоталамуса несколько, среди них, вероятно, инсулин, лептин, грелин, кортикотропин-рилизинг-гормон и кортизол. На долю ФГА приходится 34% случаев вторичной аменореи у взрослых, что делает ее наиболее частой причиной данного расстройства [348]. ФГА также развивается у женщин, которые не отвечают критериям расстройства пищевого поведения и не занимаются физическими упражнениями; такие случаи часто приписывают стрессу или называют *идиопатическими*. Давно известно, что аменорея вызывается стрессом, угрожающим жизни (например, переживание стресса беженцами или узниками концентрационных лагерей, во время войн, воздушных налетов). У большинства женщин она исчезает, как только улучшаются условия окружающей среды [349]. Менее серьезные стрессоры также способствуют нарушению менструального цикла у некоторых женщин. Характеристика женщин с такой связанной со стрессом менструальной дисфункцией осложняется гетерогенностью состояния.

Стресс трудно выявить объективно [350], но Селье в 1939 г. отмечал, что он сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и снижением репродуктивной способности [351]. Эта физиологическая реакция имеет целенаправленный смысл, поскольку она в экстренном случае позволяет сохранить функцию коры надпочечников за счет активности гонад. Острый стресс приводит к кратковременному повышению уровня ЛГ и тестостерона, возможно, в результате снижения скорости метаболического клиренса, а не увеличения секреции. Однако эта начальная стимуляционная фаза длится недолго, и она далеко не так клинически значима, как реакция на продолжительный стресс, которая, как было показано, длительно подавляет секрецию ГнРГ в гипоталамусе, препятствует продукции ЛГ, индуцированной ГнРГ, и ухудшает ответ половых желез на ЛГ и ФСГ. Связанные со стрессом повышения уровня кортикотропин-рилизинг-гормона, проопиомеланокортина, АКТГ, эндогенных опиатов, кортикостероидов надпочечников или нейротрансмиттеров могут регулировать эти центральные и периферические репродуктивные эффекты. Взаимодействие каждого из этих факторов друг с другом и гипоталамусом, гипофизом и гонадами чрезвычайно сложное, как показано на *рис. 20.19*, и поэтому их трудно дифференцировать в эксперименте [352].

Снижение активности ГнРГ, характерное для ФГА, отражает реакцию ЦНС и гипоталамуса на воспринимаемые или реальные стрессоры. Различные стрессоры вызывают разные нейромодуляторные реакции у разных людей, и выраженность этих реакций может быть определена в раннем возрасте событиями, которые постоянно влияют на чувствительность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [353]. Было показано, что выраженность психосоматических нарушений, о которых пациенты сообщают сами, коррелирует со степенью подавления гонадотропинов [354]. У большинства женщин при стрессовых жизненных событиях, периодическом снижении веса и интенсивных физических упражнениях сохраняется способность поддерживать нормальный менструальный цикл. При аменорее полному прекращению менструаций часто предшествуют нарушения менструального цикла определенной степени, в то время как у женщины с аменореей, связанной с синдромом Кушинга, гипотиреозом,

World peace!

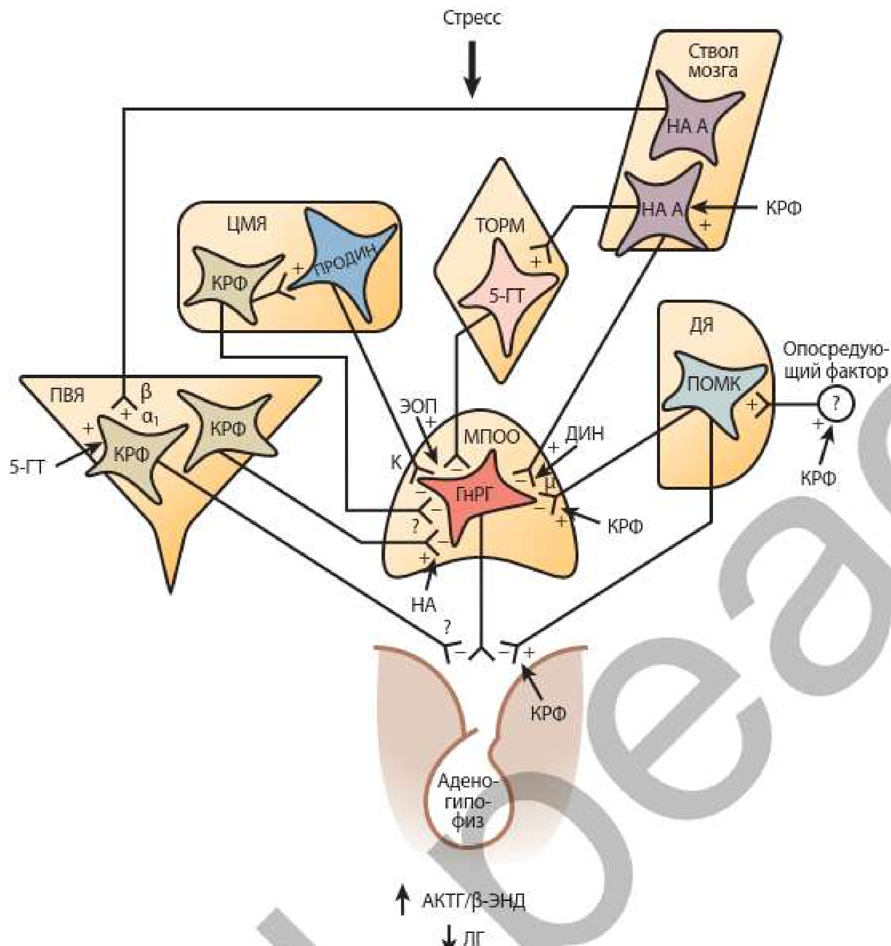


РИС. 20.19. Основные последствия физического стресса на различные участки мозга, а также пептидергические или аминергические пути, прямо или косвенно участвующие в изменении активности нейронов, вырабатывающих ГнРГ. АКТГ — адренокортикотропный гормон; ДЯ — дугообразное ядро; β-ЭНД — β-эндорфин; ЦМЯ — центральное миндалевидное ядро; КРФ — кортикотропин-рилизинг фактор; ДИН — динорфин; А — адреналин; ЭОП — эндогенные опиоидные пептиды; НА — норадреналин; 5-ГТ — 5-гидрокситтриптофан; ЛГ — лютеинизирующий гормон; МПОО — медиальная преоптическая область; ПОМК — проопиомеланокортин; ПРОДИН — продинорфин; + , стимуляция; ПВЯ — паравентрикулярное ядро; ТОРМ — торможение; ? — механизмы неясны и остаются полностью неисследованными (Адаптировано из: Rivier C, Rivest S: Effect of stress on the activity of the hypothalamicpituitary-gonadal axis: peripheral and central mechanisms. *Biol Reprod* 45:523, 1991)

синдромом Шихана или опухолями гипофиза, как правило, нет менструальной дисфункции в анамнезе [348]. Точно так же у спортсменок, страдающих аменореей вследствие интенсивных физических нагрузок, часто имеются в анамнезе нарушения менструального цикла [355]. Очевидно, что у некоторых людей гипоталамо-гипофизарно-гонадная система более чувствительна к нарушениям гомеостаза, чем у других. Мужчины также восприимчивы к связанным со стрессом репродуктивным нарушениям, но выявление функциональных снижений пульсовой выработки ГнРГ у мужчин довольно затруднительно. Астенозооспермия (снижение подвижности сперматозоидов) может быть самым легким проявлением измененной секреции ГнРГ, но обычно она диагностируется только при лечении бесплодия [356].

Секреция гонадотропинов у женщин с ФГА неадекватно низкая, но ее характер меняется в течение заболевания. Исследования у женщин с ФГА и нормальной для их роста массой тела, которые не лечились от расстройства пищевого поведения и не занимались чрезмерной физической нагрузкой на момент отбора проб, показали снижение частоты секреции ЛГ у 43% испытуемых, низкую частоту и амплитуду секреции у 27%, низкую амплитуду секреции у 8%, нарушение пульсового ритма секреции у 8% и неклассифицируемые нарушения у 14% женщин (*рис. 20.20*) [357].

У 12 пациенток отбирали пробы в ходе 2 исследований по 8 ночей каждое, и при повторном исследовании паттерны секреции ЛГ изменились у 75% этих женщин. У большинства женщин частота пульсовой выработки ЛГ увеличилась в ответ на инфузию налоксона, что указывает на повышенный опиоидный тонус как причину гипоталамической аменореи у данной подгруппы пациентов. Такой ответ на налоксон имел место у женщин независимо от их исходных нейроэндокринных параметров и был подтвержден предшествующими исследованиями [358]. Таким образом, у женщин с ФГА, по-видимому, нет статического дефекта секреции ГнРГ. Скорее, у них чувствительность гипоталамуса к эндогенным опиоидам и другим связанным со стрессом факторам повышена, что приводит к колебаниям

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

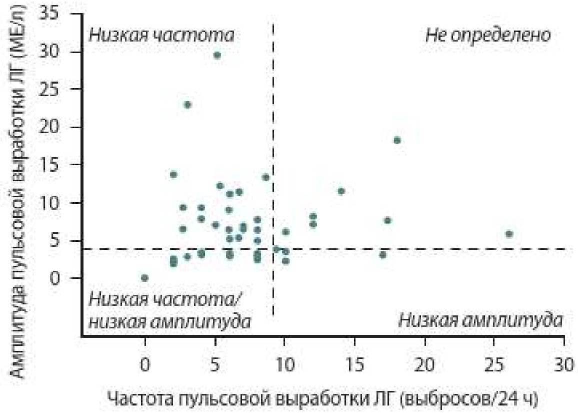


РИС. 20.20. Классификация испытуемых с гипоталамической аменореей по частоте и амплитуде пульсовой выработки ЛГ, определяемых по среднему значению — одно стандартное отклонение у женщин с нормальным менструальным циклом (*штриховые линии*). Низкая амплитуда выработки была определена как менее 4 МЕ/л. Низкой считалась частота пульсовых выбросов менее 9 выбросов/24 ч (Адаптировано из: Perkins RB, Hall JE, Martin KA: Neuroendocrine abnormalities in hypothalamic amenorrhea: spectrum, stability, and response to neurotransmitter modulation. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1905, 1999. С разрешения The Endocrine Society)

концентрации ГнРГ при изменении уровня эндогенных опиатов. Такая бессистемная пульсовая выработка ГнРГ не способна поддерживать развитие фолликулов и овуляцию [357].

Метаболические сигналы могут также подавлять активность ГнРГ при идиопатической и стресс-индуцированной ФГА. В частности, и лептин, и грелин присутствовали в качестве маркеров недостаточного энергетического баланса, которые способны передавать сигналы гипоталамусу и подавлять репродуктивную систему. У женщин нормального веса, ведущих малоподвижный образ жизни и страдающих ФГА, уровни лептина в жировой ткани снижены по сравнению женщинами той же возрастной и весовой категории и выраженностью жировых отложений, но сохранным менструальным циклом, что позволяет предположить, что у этих пациенток депривация энергии может лежать в основе менструальной дисфункции, как и у пациенток с расстройствами пищевого поведения и чрезмерными физическими нагрузками [359, 360]. Введение экзогенного лептина небольшой группе женщин с ФГА увеличивало максимальный диаметр фолликулов, объем яичников и толщину эндометрия, а также количество доминирующих фолликулов, как показано на *рис. 20.21* [361]. Нормализовалась пульсовая выработка ЛГ; у большинства из этих женщин повысились уровни E_2, тиреоидного гормона и ИФР-1, несмотря на то, что они похудели и процент жира в их организме снизился [361].

Лечение женщин с ФГА лептином в течение 36 недель приводило к восстановлению менструаций, а

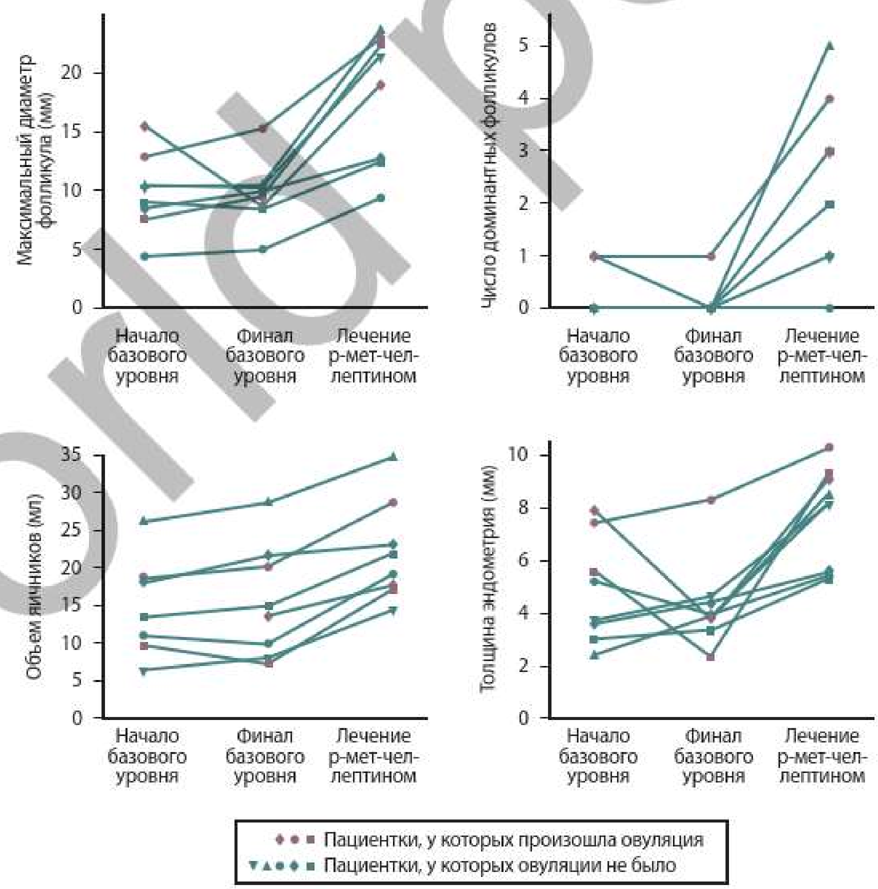


РИС. 20.21. Ультразвуковое исследование фолликулов, яичников и эндометрия в начале и конце 1-месячного исходного периода и в максимуме их значений при лечении рекомбинантным метионильным человеческим лептином (р-мет-чел-лептин). Каждый символ обозначает одного человека (Адаптировано из: Welt CK, Chan JL, Bullen J, et al: Recombinant human leptin treatment in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 351:987, 2004. Copyright 2004 Massachusetts Medical Society. Все права защищены)

также изменению показателей метаболизма костной ткани [362].

В отличие от анорексигенного лептина, грелин является орексигенной молекулой, стимулирующей потребление пищи. Грелин действует на те же нейрогормональные пути, что и лептин, и секретируется обкладочными клетками желудка. Уровни грелина коррелируют с чувством голода и оказываются выше у женщин с расстройствами пищевого поведения и у женщин, занимающихся спортом, которые теряют вес [263]. Кроме того, в исследованиях на животных было показано, что грелин подавляет частоту пульсовой выработки ЛГ у обезьян [363], и это было подтверждено у людей для ЛГ и ФСГ в исследованиях [364]. Уровень грелина был закономерно выше у женщин с ФГА, у которых баллы в тестах диагностики расстройств пищевого поведения были значительно выше, чем у женщин контрольной группы. Повышение грелина может быть еще одним механизмом, который организм использует для стимуляции аппетита и подавления размножения в условиях отрицательного энергетического баланса [365]. Исследования среди мужчин, армейских рейнджеров, проходящих специальный курс боевого лидерства, также косвенно подтверждают гипотезу о том, что низкий энергетический баланс является важным фактором ФГА. У этих мужчин изменения содержания метаболических и половых гормонов в течение периодов полувыведения нивелировались после повторного кормления *ad libitum*, несмотря на продолжающееся воздействие других стрессоров (жара, холод, недосыпание, экстремальные физические нагрузки, болезни, травмы) [366]. Таким образом, независимо от того, происходит ли снижение энергетического баланса как первичное нарушение гомеостаза, как при НА, или же является вторичной реакцией на стресс, оно может быть непосредственной причиной большинства репродуктивных расстройств [350]. Гипогонадотропный гипогонадизм, связанный с ФГА, может быть последним общим фактором, с помощью которого организм защищает себя от дополнительных стрессоров, таких как деторождение.

Детальные исследования образцов на гормоны, взятых у женщин с ФГА в ночное время, показали ожидаемые изменения содержания гонадотропинов. Средние концентрации ЛГ в сыворотке крови, частота пульсовой выработки ЛГ и ФСГ были снижены на 30%, 53% и 19% соответственно. Важно, однако, что были очевидны отклонения и других показателей гипоталамо-гипофизарной функции. Кроме того, 24-часовая секреция кортизола была на 17% выше у женщин с ФГА по сравнению с женщинами с нормальным менструальным циклом, но эта гиперкортизолемия не снижала уровень кортикотропин-рилизинг-гормона в спинномозговой жидкости, что свидетельствует о резистентности гипоталамуса к отрицательной обратной связи с кортизолом [368]. Кроме того, 24-часовая секреция пролактина была ниже, а ночная секреция гормона роста была выше и менее упорядоченной. Уровень ТТГ не изменился, но содержание T_3 и T_4 в сыворотке крови было ниже у женщин с ФГА. Введение гипоталамических рилизинг-факторов (ГнРГ, кортикотропин-рилизинг-гормона, соматотропина, ТТГ) вызывало нормальный ответ гипофиза в обеих группах, что свидетельствует о мощной дисфункции гипоталамуса у женщин с ФГА [367].

Лечение функциональной гипоталамической аменореи, связанной со стрессом

Восстановить репродуктивную функцию при связанной со стрессом ФГА не так просто, как лечить аменорею, вызванную физической нагрузкой или связанную с анорексией, когда патологическое поведение очевидно и потенциально обратимо. Женщины с любым из трех этих видов аменореи, как правило, являются перфекционистками, стремятся к социальному одобрению и имеют извращенное отношение к еде [369, 370]. Для выявления таких нездоровых форм пищевого поведения, как правило, по булимическому типу у взрослых женщин и рестриктивному типу у подростков, часто требуется подробное анкетирование [354, 360]. Женщины и подростки с ФГА, как правило, имеют более низкую самооценку и более высокую распространенность психологических нарушений по сравнению с пациентами с нормальной менструальной функцией и женщинами с аменореей, вызванной другими причинами [354, 371]. Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) может помочь выявить стрессоры и дезадаптивное отношение к еде и предоставить пациенткам способы решения проблем, чтобы лучше справляться со стрессогенными обстоятельствами. Было также показано, что КПТ восстанавливает овуляцию у 75% женщин с ановуляцией, в то время как тактика динамического наблюдения приводила к улучшению только у одной из восьми женщин в течение 20-недельного периода исследования. Ответная реакция на КПТ возникала относительно быстро после начала КПТ (в среднем 11,2 ± 3,3 недели) [372] и предшествовала купированию гиперкортизолемии, характерной для ФГА [373]. Такое психологическое вмешательство также с большей вероятностью позволит восстановить все эндокринные и метаболические нарушения, чем только медикаментозная терапия нарушений со стороны гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы с восполнением нехватки половых стероидов [374]. Прием гормональной терапии может быть рассмотрен после того, как аменорея сохраняется в течение 6 месяцев или более, несмотря на изменения образа жизни; у таких пациентов может улучшиться МПКТ поясничного отдела позвоночника [375]. Возможно, в будущем рекомбинантный лептин может также играть роль в предотвращении потери костной массы при ФГА как в режиме монотерапии, так и в комбинации с E_2, хотя в этой популяции, которая уже предрасположена к изменению пищевого поведения, лептин уже оказывает ингибирующее влияние на аппетит [376]. Экзогенные гонадотропины могут использоваться для индукции овуляции и наступления беременности при ФГА, но они не купируют гипоталамический гипотиреоз и гиперкортицизм, которые часто сопровождают гипогонадизм. При наступлении беременности на ее исход для матери и плода может отрицательно повлиять неспособность купировать эти гормональные нарушения [374, 377].

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Определение темпов выздоровления в случаях ФГА, не связанных с потерей веса или физическими упражнениями, осложняется трудностью выделения данной подгруппы пациентов. Идиопатическая ФГА имеет более неблагоприятный прогноз, причем частота выздоровления в небольших длительных исследованиях продолжительностью от 6 до 10 лет колеблется от 29 до 61%. ФГА, связанная со стрессом, почти всегда исчезает, когда перестает действовать провоцирующий фактор, особенно если есть снижение веса, которое купируется одновременно. Ни один нейроэндокринный паттерн не предвещал выздоровления [378]. Тот факт, что у немногих женщины с ФГА установленной этиологии менструации не восстанавливаются даже после коррекции провоцирующего фактора, показывает, что важны как физиологические факторы, так и окружающая среда [378].

Медикаментозный гипогонадотропный гипогонадизм

Различные лекарственные препараты могут влиять на гипоталамо-гипофизарную систему вследствие их способности повышать пролактин [380, 381]. Учитывая, что высвобождение пролактина находится под тоническим ингибированием дофамина гипоталамуса, лекарства, которые препятствуют высвобождению или транспорту дофамина гипоталамусом или блокируют дофаминовые рецепторы гипофиза, могут повышать уровень пролактина в сыворотке крови. Степень повышения пролактина в таких случаях обычно меньше 100 нг/мл — это диапазон, который перекрывает тот, что наблюдается при пролактин-секретирующих микроаденомах и при патологии ножки гипофиза, вызванной другими поражениями гипофиза [381]. Более подробное описание воздействия лекарственных препаратов на уровень пролактина приведено в части 1 главы 3 настоящего издания.

Дисфункция гипофиза

- Гиперпролактинемия составляет от 10 до 20% случаев аменореи.
- Новая схема комбинированного лечения с применением пасиреотида, агонистов дофамина и низких доз кетоконазола может вызвать биохимическую ремиссию у большого процента пациентов с болезнью Кушинга.
- Лечение моноклональными антителами человека может привести к переднему гипопитуитаризму с высокой частотой вторичного гипотиреоза.

Новообразования гипофиза

Развитие опухолей гипофиза: этиологические факторы

Накопленные в настоящее время данные свидетельствуют о том, что большинство опухолей гипофиза развиваются в результате моноклональной экспансии опухолевых клеток из мутировавшей соматической клетки [382]. Такие мутации могут носить семейный характер внутри линии зародышевых клеток или быть спорадическими. Известно, что развитие семейной аденомы гипофиза происходит при множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН 1) и синдроме Карнея [383, 384], а также при семейной акромегалии [385]. Как выяснилось позже, синдром МЭН 1 вызван мутациями в гене опухолевой супрессии *MEN1*, который расположен на хромосоме 11q13 и кодирует ядерный белок из 610 аминокислот. У пациентов с геном *MEN1* аденомы гипофиза встречаются примерно в 40% случаев. Другие мутации, такие как в гене *CDKN1B* (который кодирует циклинзависимый ингибитор киназы $p27^{Kip1}$), также считаются, возможно, вовлеченными в формирование синдрома МЭН 1. Синдром Карнея ассоциируется с мутациями в гене регуляторной субъединицы протеинкиназы A1 альфа на хромосоме 2p16 в 60% случаев [386, 387].

Изолированная семейная соматотропинома определяется как более чем два случая акромегалии в семье при отсутствии синдрома МЭН 1 или синдрома Карнея. Ее генетическая патофизиология все еще неясна, хотя мутация в гене, кодирующем арил-углеводородный рецептор-взаимодействующий белок, была обнаружена в некоторых случаях, включая представителей четырех североирландских семейств [388–391]. Соматические мутации в гене $G_s\alpha$ (GNAS1) обнаружены в подмножестве опухолей, секретирующих гормон роста, с распространенностью от 40% в европейских популяциях до 10% в японских популяциях. Онкогенная мутация gsp коррелирует с конститутивно увеличенным циклическим ответом и активностью аденозинмонофосфата на фосфорилирование связывающего белок элемента, что затем приводит к увеличению транскрипции Pit-1 и синтезу гормона роста [387]. Примером спорадической мутации, связанной с опухолями клеток гипофиза, является активирующая мутация в GNAS1, которая наблюдается при синдроме Маккьюна–Олбрайта, состоянии с множественными эндокринными проявлениями, включая гиперпластические поражения гипофиза [392]. Несколько доказательных линий *in vivo* и *in vitro* предполагают, что для клональной экспансии мутировавшей клетки гипофиза при прогрессировании опухоли требуется действие провоцирующего фактора.

В роли такого провоцирующего фактора может выступать дополнительная соматическая мутация или сверхэкспрессия генов в аденомах гипофиза. Соматические мутации онкогена Ras были связаны с повышенной агрессивностью пролактином и выявлялись при метастазировании карцином гипофиза [393]. Повышенная экспрессия циклина E ассоциирована с АКТГ-продуцирующими аденомами гипофиза. Считается, что сверхэкспрессия опухолеобразующего гена гипофиза (PTTG) участвует в опухолевом перерождении гипофиза, поскольку все подтипы аденомы гипофиза, и особенно инвазивные аденомы, экспрессируют PTTG. PTTG является членом семейства securin, которое регулирует разделение хроматид во время митоза [394]. Считается, что чрезмерная экспрессия PTTG, по крайней мере частично, ответственна за анеуплоидию, часто наблюдаемую при опухолях гипофиза. Промоторное метилирование гена ретинобластомы и p16INK4a, а также низкая экспрессия белка p27Kip1 приводят к потере функции гена-супрессора опухоли

WorldPeace!

и связаны с развитием и агрессивностью аденом гипофиза [395, 396].

Было показано, что несколько факторов роста индуцируют гиперплазию гипофиза с развитием аденомы или без нее. ФРФ-β, который экспрессируется гипофизом и является мощным митогеном для клеток нейроэктодермы и их синтеза, индуцируется в клетках NIH3T3, сверхэкспрессирующих PTTG. Гепарин-связывающий секреторный трансформирующий ген *hst*, по-видимому, связан с агрессивностью опухоли [397, 398] и гипофизарный трансформирующий фактор роста-α был связан с эстроген-индуцированной лактотрофной гиперплазией.

Недостаточно данных о влиянии факторов внешней среды на развитие опухолей гипофиза. Однако наличие рецептора арил-углеводорода в опухолях гипофиза, который, как полагают, опосредует клеточные реакции на токсины, такие как диоксин [399], позволяет предположить, что подобные механизмы могут играть определенную роль в развитии опухолевого процесса.

Как с морфологической, так и с анатомической точек зрения гиперплазию гипофиза следует отличать от аденом гипофиза. Механизмы, способствующие гиперплазии, безусловно, включают в себя чрезмерную стимуляцию определенных типов клеток гипофиза гипоталамическими факторами, такими как ГнРГ и кортикотропин-рилизинг-гормон, которые могут секретироваться эктопически и приводить к соматотрофной и кортикотрофной гиперплазии. Кроме того, ситуации, в которых отрицательная обратная связь с гипоталамо-гипофизарной системой отсутствует, также могут привести к гиперплазии. Например, как обсуждается ниже, гипотиреоз может привести к тиреотрофической гиперплазии, а неадекватная заместительная терапия глюкокортикоидами после адреналэктомии, по предположениям, провоцирует развитие кортикотрофической гиперплазии (синдром Нельсона) [387].

Аденомы гипофиза

Несекретирующие аденомы и гонадотропные аденомы

Несекретирующие опухоли гипофиза либо не выделяют гормонов, либо выделяют их на таком низком уровне, что клинические синдромы избытка гормонов не развиваются. Большинство этих опухолей являются микроаденомами (< 1 см) и не приводят к появлению клинически выраженных симптомов. Большинство несекретирующих аденом, требующих медицинского вмешательства, являются макроаденомами, которые оказывают компрессионное воздействие как на гипофиз, так и на окружающие ткани и приводят к гипопитуитаризму.

У 70% пациентов с несекретирующими макроаденомами имеются дефекты полей зрения. Более чем у 90% пациентов имеется дефицит по крайней мере одного гормона гипофиза до операции, чаще всего это дефицит гормона роста, сопровождающийся гипогонадизмом. У 80% этих пациентов возникает вторичный гипотиреоз, а у 60% — вторичная надпочечниковая недостаточность до операции [401]. В редких случаях, когда аденома выделяет биологически активный ФСГ, могут выявляться аменорея, высокая концентрация E_2 и множественные фолликулы яичников [402]. У девочек в период полового созревания эти события приводят к преждевременному развитию молочных желез и кровянистым выделениям из половых путей [403].

Как правило, клинический диагноз *гонадотрофической аденомы* ставится при отсутствии симптомов, указывающих на другой тип аденомы гипофиза (например, соматотрофного, кортикотрофного, лактотрофного или тиреотрофного происхождения), а также по базальной и стимулированной секреции гонадотропинов и их субъединиц. Приблизительно 80% клинически незначимых опухолей гипофиза являются гонадотрофическими аденомами, зачастую секретирующими более одной мономерной субъединицы, с секрецией ЛГ или ФСГ или без нее. β-ФСГ повышен примерно у 30% пациентов, тогда как α-субъединица повышена примерно у 20% пациентов. Изолированная гиперсекреция ФСГ встречается реже. В редких случаях присутствует гиперсекреция ЛГ, но редко бывает достаточной, чтобы привести к значимому повышению уровня тестостерона.

При первичной недостаточности гонад в целом и у женщин в постменопаузе в частности концентрация гонадотропинов и их свободных субъединиц в сыворотке крови также повышается при отсутствии аденомы. Тогда внутривенное введение ТТГ, как сообщается, помогает отличить нормальный гипоталамо-гипофизарный ответ на гонадную недостаточность от опухоли гипофиза. Примерно у 40% мужчин и 69% женщин в постменопаузе с нефункционирующими аденомами гипофиза внутривенное введение ТТГ приводит к увеличению концентрации гонадотропинов в сыворотке крови или свободной α/β-субъединицы. В исследовании, проведенном Daneshdoost и коллегами, ни у одной из здоровых женщин в постменопаузе не было ответа со стороны β-ЛГ, ЛГ или ФСГ [404] на ТТГ. К сожалению, в настоящее время ТТГ недоступен для клинического использования в Соединенных Штатах. Недостаточно данных о пользе измерения гликопротеиновых гормонов гипофиза или их свободных субъединиц, хотя некоторые литературные данные свидетельствуют о том, что послеоперационное снижение концентрации циркулирующего ФСГ коррелирует с уменьшением размера опухоли. Окончательное определение клеточной основы нефункционирующих опухолей гипофиза основано на иммуногистохимии. В большинстве нефункционирующих опухолей иммунотипирование выявляет либо интактные гликопротедные гормоны гипофиза (ФСГ, ЛГ, ТТГ), либо свободные субъединицы этих гликопротеинов (α-субъединица, β-ФСГ, β-ЛГ, β-ТТГ). В редких случаях обнаруживаются пролактин, АКТГ или гормон роста. Менее чем в 30% нефункционирующих аденом иммунореактивный гормон или его субъединицы не выявляются (опухоли гипофиза с *неэкспрессирующими клетками*) [405].

Лечение. Что касается терапевтических стратегий, несекретирующие аденомы гипофиза могут экспрессировать рецепторы для ТТГ, ГнРГ и дофамин, но лечение аналогами соматостатина, агонистами ГнРГ,

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

антагонистами ГнРГ и агонистами дофамина показало противоречивые результаты [406]. У небольшого числа пациентов 6-месячная комбинированная терапия каберголином и октреотидом привела к уменьшению размера опухоли на 30%, но это уменьшение произошло только у тех пациентов, у которых можно было определить исходные или стимулированные уровни ЛГ, ФСГ и α-субъединиц [407]. Сообщалось, что темозоламид (алкилирующий агент) приводит к уменьшению размера гипофиза в некоторых случаях при несекретирующих аденомах гипофиза [408].

Несекретирующие аденомы гипофиза часто обнаруживаются как случайные находки на нейровизуализации, которая была выполнена по не связанным с ними причинам. В соответствии с руководящими принципами клинической практики Общества эндокринологов от 2011 г., хирургическое лечение рекомендуется при наличии дефекта зрения вследствие поражения гипофиза, при наличии других зрительных нарушений (таких как компрессионная офтальмоплегия), когда повреждение прилегает или сдавливает зрительные нервы или хиазму на МРТ, или в случае апоплексии гипофиза с нарушением зрения. В гайдлайне предполагается, что хирургическое вмешательство следует рассматривать, если имеется значительное прогрессирование поражения гипофиза, утрата его эндокринной функции или непрекращающаяся головная боль, если повреждение близко к зрительному перекресту, а также если пациентка планирует беременность. Послеоперационная МРТ обычно проводится примерно через 3–4 месяца после операции, а затем повторяется ежегодно в течение 3–5 лет. Частота рецидива опухоли у пациентов без видимой опухоли на МРТ составляет около 13%, в то время как у пациентов с видимой опухолью на послеоперационной МРТ она составляет около 40% [409].

Пациенты, у которых не соблюдены критерии для хирургического лечения, должны регулярно проходить клинические обследования с визуализацией, лабораторными исследованиями и исследованием полей зрения в случае необходимости [410].

Пролактин-секретирующие опухоли гипофиза

В норме секреция пролактина регулируется по принципу ингибирования и опосредуется дофамином через изоформу 2-го типа (D2) рецептора дофамина. Дофаминергические нейроны в основном расположены в дугообразном ядре (тубероинфундибулярная система), но они также находятся в ростральном хвостатом и паравентрикулярном ядрах (туберогипофизарная система) [411]. Повреждение или сдавление ножки гипофиза прерывает эти тормозные влияния и приводит к повышению уровня пролактина, который обычно не превышает 250 нг/мл.

К пролактин-секретирующим опухолям гипофиза относятся как пролактиномы, так и опухоли гипофиза, продуцирующие гормон роста, которые в 25% случаев секретируют также и пролактин (см. главу 3). Последнее наблюдение отражает тот факт, что лактотропные и соматотропные клетки происходят от общего предшественника GH-экспрессирующей стволовой клетки. Пролактиномы классифицируются как микроаденомы (< 10 мм) или макроаденомы (≥ 10 мм), причем риск прогрессирования от микроаденомы до макроаденомы оценивается от 4 до 7% в течение 8 лет [412]. Высокий уровень пролактина, больший размер опухоли, прорастание кавернозного синуса и резистентность к агонистам дофамина ассоциируются с повышенной агрессивностью. Уровень пролактина в сыворотке крови 3300 нг/мл является признаком инвазивной опухоли со специфичностью 91% [413]. Особые клинические симптомы пролактином у женщин в пременопаузе включают гипогонадизм, который может проявляться бесплодием, олигоменореей или аменореей [414, 415] и галактореей. Однако нельзя переоценить тот факт, что галакторея может возникать и у женщин с нормальным уровнем пролактина в крови. Kleinberg и его коллеги сообщили, что 86% женщин с идиопатической галактореей без аменореи имели нормальный уровень пролактина [416]. Независимо от причины, степень повышения пролактина коррелирует с тяжестью гипогонадизма. Уровень пролактина в сыворотке крови более 100 нг/мл ассоциируется с гипогонадизмом и низким уровнем E_2, что приводит к аменорее, приливам и сухости влагалища. Уровни пролактина от 50 до 100 нг/мл могут быть связаны как с олигоменореей, так и с аменореей, а уровни от 20 до 50 нг/мл могут приводить к укорочению лютеиновой фазы и, как следствие, к бесплодию [200]. У женщин с гиперпролактинемией и аменореей выявляется более низкая МПКТ позвоночника и предплечья по сравнению с женщинами с гиперпролактинемией и нормальной менструальной функцией [417]. У мужчин основным клиническим проявлением пролактином является сексуальная дисфункция. Галакторея выявляется примерно у 15–25% мужчин с микропролактиномами или макропролактиномами и встречается реже по сравнению с женщинами. У мужчин с повышенным уровнем пролактина также может развиться остеопороз [418–420].

Помимо пролактин-секретирующих аденом гипофиза, другие причины развития гиперпролактинемии включают прием некоторых лекарств, а также гипотиреоз, травму грудной стенки [421], эстрогены, опухоли грудной стенки, опоясывающий герпес грудной клетки, хроническую почечную недостаточность, алкогольный цирроз печени, беременность, стимуляцию сосков и постиктальное состояние [422]. Когда причину не удается найти, выставляется идиопатическая гиперпролактинемия. В исследовании Sluijmer и Lappohn [423] только у 1 из 59 пациентов с идиопатической гиперпролактинемией, которые наблюдались в течение в среднем 6,5 лет, имелась аденома гипофиза.

Примерно у 10% пациентов с гиперпролактинемией диагностируется *макропролактинемия*. Это состояние характеризуется преобладанием высокомолекулярного циркулирующего пролактина, который представляет собой комплекс пролактина с антипролактиновыми иммуноглобулинами [424]. Причина образования иммуноглобулинов (главным образом иммуноглобулина G) неясна. В исследовании, включавшем более 100 пациентов, дофаминергическая терапия не всегда приводила к нормализации концентрации пролактина

WorldReader!

в сыворотке крови. Клинические симптомы, связанные с макропролактинемией, иногда отсутствуют из-за слабой биологической активности макропролактина *in vivo*. Это следует учитывать у пациентов с повышенным уровнем пролактина в сыворотке крови и редкими проявлениями или отсутствием симптоматики, связанной с избытком пролактина [424, 426]. Гель-фильтрационная хроматография (ГФХ) в настоящее время считается золотым стандартом для измерения макропролактина, хотя этот метод является трудоемким, и для рутинного использования предпочтительно осаждение в полиэтиленгликоле (ПЭГ) [425].

Встречаются не соответствующие действительности низкие значения измерений пролактина в присутствии очень высоких уровней пролактина, отражающих хук-эффект сползания. В этом случае антиген (пролактин) присутствует в сыворотке в избытке и в растворе нет достаточного количества антител, чтобы связать обе стороны антигена. Значение анализа значительно ниже, чем реальное. Разбавление образцов решит эту проблему. Хук-эффект следует иметь в виду при наличии большой опухоли гипофиза и низких уровнях циркулирующего пролактина [426].

Лечение. Основными целями лечения больных с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза являются нормализация уровня пролактина, восстановление функции гонад, уменьшение размеров опухоли и восстановление функции гипофиза. Для достижения этих целей существуют как хирургические, так и консервативные подходы (*рис. 20.22*) [427]. Показано, что радиохирургия гамма-ножом является одним из вариантов лечения рефрактерных к медикаментозному и хирургическому лечению пролактином, при этом эндокринологическая ремиссия достигается в 50% случаев [428]. За подробным описанием вариантов лечения читателю следует обратиться к главе 3 части 1 настоящего издания.

Аденомы, секретирующие гормон роста

Гормон роста выделяется пульсирующим образом соматотрофными клетками передней доли гипофиза. Пульсовые выбросы гормона роста могут выявляться каждые 3–4 ч и в основном регулируются взаимодействием между гипоталамическими пептидами соматостатином и соматолиберином. Большинство пульсовых выбросов соматолиберина происходит ночью. Соматостатин определяет минимальные уровни гормона роста, тогда как соматолиберин стимулирует высвобождение гормона роста из гипофиза, а также потенцирует транскрипцию гена гормона роста [429]. Приблизительно 75% гормона роста гипофиза циркулирует в форме с молекулярным весом 22 кДа и от 5 до 10% в форме 20 кДа [430].

Опухоли гипофиза, секретирующие гормон роста, составляют приблизительно 2,8% от всех опухолей гипофиза [431] и являются моноклональными по происхождению, что позволяет предположить внутренние генетические изменения в качестве причины их развития. В подгруппе опухолей, секретирующих гормон роста, была обнаружена мутация гена *gsp*, причем ее распространенность варьировала от 40% у европеоидов до 10% у японцев. Другие гены-кандидаты, ассоциированные

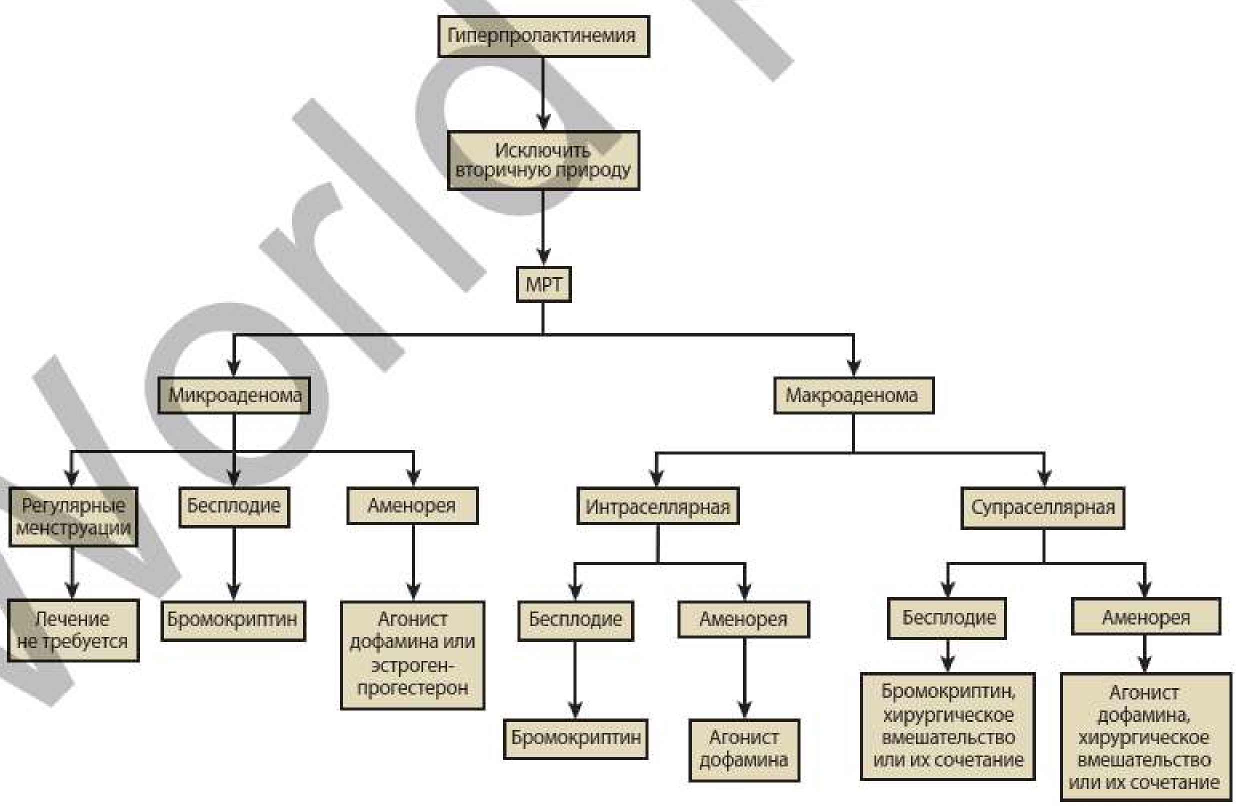


РИС. 20.22. Алгоритм ведения женщин с пролактиномами. МРТ — магнитно-резонансная томография (Из: Schlechte JA: Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med* 349:2035, 2003, с разрешения автора)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

с аденомами гормона роста, это *PTTG*, *H-ras*, *MEN1* и *P16INK4a*. Было показано, что гиперэкспрессия *PTTG* в опухолях гипофиза коррелирует с размером опухоли. В 25% опухоли гипофиза, секретирующие гормон роста, также секретируют пролактин [432, 433]. Аденомы с мультигормональной секрецией часто не проявляют явных клинических симптомов и называются *молчащими соматотропными аденомами*, с повышенным уровнем ИФР-1 и пролактина.

В очень редких случаях причиной повышенной выработки гормона роста является эктопическая секреция соматолиберина. В таких случаях на МРТ обнаруживается нормальный или слегка увеличенный гипофиз, потому что соматолиберин приводит к гиперплазии соматотрофов [434]. Источником повышенной секреции соматолиберина могут быть опухоли гипоталамуса, карциноиды бронхов, опухоли поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы и надпочечников. Также сообщалось об эктопической секреции гормона роста неэндокринными опухолями [435].

Аденомы, секретирующие гормон роста, фенотипически разнообразны, преобладают две гистологические формы: плотногранулированные и редкогранулированные. Эти две формы различаются по своим морфологическим особенностям и соответствующим закономерностям роста. *Аденомы, секретирующие гормон роста, плотногранулированные* демонстрируют медленный, экспансивный рост без инвазии, что приводит к постепенному развитию признаков акромегалии. Такие аденомы оказывают давление на окружающую их интактную ткань железы, в результате чего образуется псевдокапсула, которая оказывается полезной при хирургическом удалении. *Редкогранулированная аденома* растет быстрее, характеризуется диффузным ростом и часто — инвазивным. Смешанные аденомы, экспрессирующие как гормон роста, так и пролактин, также с большей вероятностью прорастают в окружающие ткани [436].

В *табл. 20.2* сравниваются наиболее частые симптомы, выявленные у пациентов с акромегалией, с симптомами, обнаруженными у пациентов с несекретирующими опухолями гипофиза и пролактиномами. Многие признаки и симптомы акромегалии развиваются медленно и незаметно, и пациенты часто проходят лечение от заболеваний, якобы не имеющих отношения к эндокринной системе, длительное время до постановки диагноза акромегалии. Среднее время между появлением патогномоничных симптомов и постановкой диагноза составляет приблизительно 10 лет [431]. Следовательно, более 70% аденом, секретирующих гормон роста, являются макроаденомами на момент постановки диагноза [437]. Помимо компрессионных симптомов опухолей гипофиза, таких как головная боль, дефекты зрительного поля и параличи черепных нервов, клинические симптомы гиперсекреции гормона роста включают гипергидроз, увеличение конечностей, увеличение толщины мягких тканей рук и ног, прогнатизм, неправильный прикус, макроглоссию, артралгии и артриты, двусторонний синдром запястного канала, проксимальную миопатию, выступающий лоб, кожные метки, полипы толстой кишки, кардиомиопатию, гипертонию, сахарный диабет, апноэ сна и висцеромегалию. Сердечная недостаточность является основной причиной смерти при нелеченной акромегалии, причем 50% пациентов умирают в возрасте до 50 лет. Артериальная гипертензия встречается примерно у 40% пациентов, а гипертрофия левого желудочка наблюдается более чем у 50% больных акромегалией с нормальным артериальным давлением.

Уровень ИФР-1 в сыворотке крови является лучшим биохимическим маркером клинической активности заболевания при акромегалии. И гормон роста, и ИФР-1 коррелируют со смертностью, и когда уровни гормона роста и ИФР-1 контролируются, смертность близка к ожидаемому уровню в общей популяции [438]. До появления исследования на ИФР-1 использовались динамические тесты и нагрузочный тест с глюкозой (НТГ) — 75 г глюкозы перорально с забором проб на уровень гормона роста в сыворотке крови каждые 30 минут в течение 2 ч. НТГ был рекомендован для диагностики и оценки терапевтических исходов после операции; он может иметь диагностическое значение, когда есть расхождение между данными по гормону

Табл. 20.2. Сравнение симптоматики у пациентов с акромегалией и пациентов с несекретирующими опухолями гипофиза и пролактиномами

Признаки	Общий процент		
	Несекретирующие (n = 99)	Акромегалия (n = 176)	Пролактинома (n = 96)
Признаки гипогонадизма*	**35**	38	**70**
Головная боль	**48**	40	**46**
Галакторея	19	9	**49**
Дефект зрения	**48**	26	19
Акромегалия	-	**86**	-
Патология челюстно-лицевой области	-	**74**	-
Гипергидроз	-	**48**	-
Артралгия	-	**46**	-
Избыток веса	13	18	13
Утомляемость	20	26	17

Наиболее частые признаки для каждого типа опухоли выделены жирным шрифтом.
*Признаки гипогонадизма включают снижение либидо, олиго- или аменорею, бесплодие и эректильную дисфункцию (Из: Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S: Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab* 85:168, 2000.)

WorldPeace!

роста и ИФР-1, но он не имеет дополнительной диагностической ценности, когда уровни ИФР-1 явно повышены. Низшее значение гормона роста при НТГ менее 1 мкг/л теоретически исключает акромегалию и указывает на послеоперационную ремиссию. Однако результаты НТГ необходимо интерпретировать с осторожностью при таких состояниях, как половое созревание, беременность, заболевания печени и почек, несахарный и сахарный диабет, каждое из которых может быть причиной недостаточной супрессии гормона роста. Случайное обнаружение гормона роста на уровне 0,4 мкг/л или ниже и уровень ИФР-1 в соответствующем возрасту и полу референтном диапазоне исключает диагноз акромегалии [439].

Лечение. Варианты лечения аденом, секретирующих гормон роста, включают хирургическое вмешательство (с предоперационным лечением или без него), медикаментозное лечение и ЛТ. Данные о частоте послеоперационного излечения и частоте рецидивов должны интерпретироваться с помощью тщательного анализа конкретных критериев, используемых для определения излечения или рецидива, а также анализов, используемых для измерения ИФР-1 и гормона роста [440]. Результат хирургического лечения также зависит от опыта и рабочей нагрузки хирурга [441]. Frank и его коллеги определяли ремиссию как базальный уровень гормона роста менее 2,5 нг/мл, нормальный уровень ИФР-1 с поправкой на пол и возраст, и минимальный уровень гормона роста менее 1 нг/мл после НТГ, они сообщили о частоте излечения 83% при микроаденомах и 64,5% при макроаденомах. Интраоперационно выявленная инвазивность опухоли снизила скорость излечения до 44%, что согласовывалось с результатами других исследований, в которых сообщалось, что гормон роста контролируется примерно в 80% случаев при микроаденомах. С другой стороны, при макроаденомах ИФР-1 и GH контролируются менее чем в 50% случаев. При использовании этих критериев частота длительных хирургических ремиссий колеблется от 42 до 62%, а частота мультимодальных (хирургия с последующей ЛТ или консервативным лечением) ремиссий колеблется от 52 до 97% [437]. При сравнении микроскопической хирургии с эндоскопическим подходом последний дает преимущество в плане улучшенной визуализации супраселлярного отсека и стенок кавернозного синуса [443]. По результатам наблюдения группы из 60 пациентов с акромегалией, которым была выполнена эндоскопическая транссфеноидальная операция, Jane и коллеги [444] сообщили, что после эндоскопической транссфеноидальной хирургии ремиссия была достигнута в 100% случаев при микроаденомах и в 61% случаев при макроаденомах. Интересно, что до транссфеноидальной операции возраст и пол не были предикторами ремиссии. Ремиссия определялась как нормализация уровня ИФР-1, уровень гормона роста после НТГ ниже 0,4 нг/мл и уровень гормона роста при случайном определении менее 1 нг/мл. Независимо от уровней отсечения, как гормон роста, так и ИФР-1 должны измеряться через 3 месяца после операции, хотя стабилизация уровней ИФР-1 может занять до 12 месяцев. Кроме того, предоперационное лечение аналогами соматостатина длительного действия оказывает пролонгированное подавляющее действие на гормон роста до 3 месяцев после операции [434]. Уровень гормона роста после операции является наиболее важным фактором летального исхода, и опубликованные данные свидетельствуют о том, что случайный уровень гормона роста менее 2 мкг/л, измеренный методом радиоиммунного анализа, связан со снижением повышенной смертности и продолжающейся супрессией гормона роста.

Основываясь на анализе Jane и коллег [444], утренние значения гормона роста менее 2,5 нг/мл на 1-й или 2-й день после операции являются хорошим предиктором ремиссии. Риск смертности от всех причин у пациентов с акромегалией увеличивается на 32% [438], а персистенция заболевания (при использовании менее строгих критериев 5 мкг/л) ассоциируется с увеличением смертности в 2,4–4,8 раз [445]. Если уровни гормона роста и ИФР-1 нормальны через 3 месяца после операции, рекомендуется ежегодное наблюдение. Уровень гормона после операции во время НТГ должен быть не ниже 0,3 мкг/л при измерении с помощью метода двойных антител [446]. Уровень ИФР-1 должен находиться в пределах скорректированного по возрасту референтного интервала в соответствии с последним консенсусным заявлением совместной консенсусной конференции Общества по изучению гормона роста и Общества по изучению патологий гипофиза, опубликованным в 2004 г. [439]. Остаточная функция гипофиза должна быть оценена не позднее чем через 3 месяца после операции [439].

Медикаментозная терапия включает агонисты дофамина (например, каберголин, бромокриптин), аналоги соматостатина (например, октреотид, ланреотид) и антагонист рецептора гормона роста пэгвисомант. Агонисты дофамина могут обеспечить адекватный контроль у меньшей части пациентов с акромегалией, и может потребоваться 3 месяца для достижения максимального подавления гормона роста и ИФР-1. Измерения следует проводить ежегодно после нормализации показателей. Vilar и коллеги [447] сообщили о нормализации пролактина и ИФР-1, а также уменьшении опухоли на 70–90% с помощью каберголина в двух случаях соматотропных макроаденом, секретирующих также пролактин и гормон роста. Каберголин в комбинации с лигандами рецепторов соматостатина может улучшить чувствительность при акромегалии, которая в противном случае устойчива к максимальным дозам лигандов рецепторов соматостатина [448]. Агонисты дофамина в высоких дозах, используемые в режиме монотерапии, приводят к снижению уровня гормона роста менее 5 нг/мл только у 15% пациентов и нормализуют уровень ИФР-1 менее чем у 10%. Преимуществом является относительно низкая стоимость препаратов, но к недостаткам можно отнести частоту возникновения побочных эффектов примерно у 30% пациентов.

При применении аналогов соматостатина удовлетворительные значения гормона роста и ИФР-1 достигаются приблизительно у 65% пациентов, а уровни ИФР-1 нормализуются у 70%. Результаты обратно пропорциональны значениям гормона роста перед

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

лечением. Примерно у 50% пациентов наблюдается уменьшение среднего объема опухоли на 30%. Транзиторные желудочно-кишечные симптомы, такие как тошнота, рвота и диарея, могут возникать в течение первых 2 недель терапии, и у 25% пациентов, обычно в течение первых 2 лет после начала лечения диагностируются песок и камни желчного пузыря. Аналоги соматостатина подавляют секрецию инсулина и могут вызывать ухудшение метаболизма глюкозы. Поэтому следует ежегодно измерять глюкозу крови натощак и гликированный гемоглобин. Октреотид вводят подкожно 3 раза в день, но существуют также депо-препараты соматостатина длительного действия (октреотид пролонгированного высвобождения), которые вводят каждые 3 месяца [449].

Антагонист рецепторов гормона роста пэгвисомант подавляет непосредственно действие гормона роста на периферии, не уменьшая его секрецию. Он нормализует уровни ИФР-1 в циркулирующей крови более чем у 95% пациентов, получавших лечение в течение 36 месяцев, в то время как уровни гормона роста в циркулирующей крови могут повышаться в течение первых недель, но затем выходят на плато. Пэгвисомант показан при неэффективности других вариантов лечения. Из 160 пациентов у 2 наблюдалось прогрессирование опухолевого роста на фоне терапии пэгвисомантом, поэтому пациентам следует проводить МРТ каждые 6 месяцев в течение первого года терапии пэгвисомантом и ежегодно после этого. Терапия контролируется с помощью измерений ИФР-1 каждые 6 месяцев. Кроме того, следует контролировать ферменты печени в течение первых 6 месяцев терапии, учитывая возможное повышение уровня трансаминаз, которое может возникнуть при терапии антагонистами гормона роста [450]. Наблюдение 1288 больных с акромегалией в течение 2,1 года на терапии пэгвисомантом показало, что препарат эффективен и безопасен. Редко отмечались увеличение размеров гипофиза (3,2%) и повышение уровня печеночных ферментов (2,5%) [451].

Комбинированное лечение пациентов с акромегалией каберголином (0,5 мг ежедневно) и пэгвисомантом в низких дозах (10 мг ежедневно) в течение 12 недель привело к нормализации уровня ИФР-1 у 68% пациентов и не влияло на печеночные трансаминазы или метаболизм глюкозы [452], что может быть альтернативной схемой у пациентов, не реагирующих на лиганды рецепторов соматостатина [453].

Аналогично положительный эффект был описан при комбинированном лечении ланреотидом с каберголином или пэгвисомантом [454]. Показания к применению ЛТ при акромегалии включают состояния, когда хирургическое вмешательство или медикаментозная терапия не приводят к нормализации гормона роста и ИФР-1. Методы ЛТ включают внешнее облучение циклотроном или источником кобальта 60, протонно-лучевую терапию и стереотаксическую абляцию методом радиохирургии, гамма-ножа. В то время как ЛТ снижает уровень гормона роста менее чем до 5 нг/мл у 90% пациентов в течение 18 лет, менее 5% показывают нормализацию ИФР-1 [455]. Общее снижение уровня гормона роста от 30 до 50% можно ожидать в первые 1–2 года, с замедлением темпов снижения после этого. Недостаточность гипофиза развивается у 50% пациентов в течение 10 лет после ЛТ. Гормон роста и ИФР-1 следует измерять через 2 года после обычной повторной ЛТ, а функцию гипофиза оценивать ежегодно. После применения гамма-ножа гормон роста и ИФР-1 надо измерять через 1 год, а остаточную функцию гипофиза — через 6 месяцев [439].

Аденомы, секретирующие адренокортикотропный гормон

В 70% случаев гиперкортицизм (синдром Кушинга) вызван избыточной секрецией АКТГ гипофизом (болезнь Кушинга). Болезнь Кушинга почти всегда вызывается единичной кортикотропной аденомой [457] и встречается чаще у женщин, чем у мужчин. Регистрируемая заболеваемость составляет от 0,7 до 2,4 случая на миллион населения в год, а смертность пациентов в результате сердечно-сосудистых осложнений в 4 раза выше, чем у лиц того же возраста и пола [458]. Приблизительно 90% аденом составляют микроаденомы (< 1 см в диаметре). Этиология болезни Кушинга неясна, и одной из возможных теорий является моноклональная экспансия опухолевых клеток. Основываясь на данных, полученных у пациента с тотальной резистентностью к глюкокортикоидам вследствие миссенс-мутации глюкокортикоидного рецептора, предшествующей развитию болезни Кушинга [459], другие ученые предполагают, что снижение отрицательной обратной связи также может играть роль в формировании АКТГ-секретирующей аденомы. Считается, что циклинзависимый ингибитор киназы p27 (Kip1) участвует в кортикотрофическом генезе, а цитогенетические исследования показывают потерю хромосом 2, 15q и 22. Brg 1 и гистондеацетилаза 2 (HDAC2) считаются кандидатами в факторы резистентности к глюкокортикоидам и, как предполагается, также участвуют в процессе развития аденомы [460].

Симптомы болезни Кушинга обусловлены избыточной выработкой кортизола и его разнообразными системными эффектами. Одним из самых ранних признаков болезни Кушинга является увеличение веса, которое часто связано с увеличением объема брюшного, надключичного, лицевого и дорсоцервикального жира. Однако наиболее патогномоничными показателями гиперкортицизма считаются слабость проксимальных мышц с сохранением силы в дистальных отделах, гиперволемия и экхимозы. Такая мышечная слабость наблюдается в верхних отделах рук и ног и является результатом вызванной кортизолом мобилизации аминокислот из мышц. При наличии гипокалиемии мышечная слабость значительно более выражена. Атрофия кожи приводит к ее сморщиванию, что особенно заметно на тыльной стороне ладоней и локтях. Также могут возникать стрии в области бедер, живота, плеч и груди. Эти стрии имеют фиолетовый цвет, в отличие от белых или розовых стрий, встречающихся при генерализованном ожирении, а ширина связанных с гиперкортизолом стрий часто превышает 1 см. Кожа часто имеет синюшный оттенок в результате повышенной хрупкости капилляров. Также в области

World peace!

Табл. 20.3. Частота клинических признаков и симптомов синдрома Кушинга у пяти групп взрослых (1952–1982 гг.) и двух групп детей (1994, 1995 гг.) (Из: Newell-Price J, et al: The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 19:647, 1998)

Признак/Симптом (%)	Plotz et al., 1952 (n = 33)	Sprague et al., 1956 (n = 100)	Soffer et al., 1961 (n = 50)	Urbanic and George, 1981 (n = 31)	Ross and Linch[461] (n = 70)	Magiakou et al., 1994 (n = 59)	Weber et al., 1995 (n = 12)
Ожирение или увеличение веса	97	84	86	79	97	90	93
Снижение роста	–	–	–	–	–	83	80
Гипертония	84	90	88	77	74	47	–
Увеличение ОЦК	89	81	78	–	94	–	–
Круглое лицо	89	92	92	–	88	–	–
Гирсутизм	73	74	84	64	81	78	58
Истончение кожи	–	–	–	84	–	–	–
Нарушение толерантности к глюкозе	94	–	84	39	50	–	–
Склонность к кровоподтекам	60	62	68	77	62	25	17
Слабость	83	–	58	90	56	45	50
Остеопения или перелом	83	–	56	48	50	–	–
Изменения на электрокардиограмме или атеросклероз	66/89	–	34	–	55	–	–
Изменения менструального цикла	86	35	72	69	84	78	20
Снижение либидо (мужчины/женщины)	86	–	100/33	55	100	–	–
Депрессия или эмоциональная лабильность	67	–	40	48	62	–	25
Головная боль	58	–	–	–	47	–	50
Стрии	60	64	50	51	56	61	–
Отек	60	–	66	48	50	–	–
Угревая сыпь	82	64	–	35	20	47	58
«Горб бизона»	–	67	34	–	54	–	–
Облысение у женщин	–	–	51	–	13	–	20
Нарушения липидного обмена	39	–	–	–	–	–	–
Медленное заживление ран	42	–	–	–	–	–	–
Задержка костного возраста	–	–	–	–	–	11	–
Акцелерация костного возраста	–	–	–	–	–	8	–
Пигментация	–	–	–	–	–	14	8

верхних отделов щек и на лбу могут обнаруживаться пушковые волосы. Имеется склонность к грибковым инфекциям. Многие пациенты имеют эмоциональные и когнитивные изменения, которые четко коррелируют со степенью гиперкортизолемии и включают подавленное настроение, раздражительность, плаксивость, бессонницу и тревогу [464]. Остеопороз присутствует у 40–80% пациентов, и нередко в анамнезе имеются переломы стоп, ребер и позвонков. Гипертоническая болезнь встречается примерно у 80% пациентов, а сахарный диабет 2-го типа — у 20–30% [465, 466]. Менструальная и сексуальная дисфункция присутствует у 75% пациентов. Краткое описание клинических проявлений болезни Кушинга представлено в *табл. 20.3.*

Диагноз болезни Кушинга не основывается на одном исследовании, он часто требует сочетания результатов нескольких биохимических тестов. Процедуры, используемые для подтверждения диагноза, основаны на том, что при гиперкортизолемии (синдроме Кушинга) нормальный циркадный ритм выработки кортизола нарушается, и нормальные характеристики обратной связи с глюкокортикоидами в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе тоже нарушены. Скрининговым тестом для подтверждения гиперкортицизма, согласно консенсусному заявлению Amaldi [467] и его коллег, должно быть 24-часовое измерение свободного кортизола в моче. Сообщается, что 24-часовой тест на свободный кортизол в моче имеет специфичность 100%, но чувствительность колеблется от 45 до 71%. Авторы предполагают, что должно быть получено до трех результатов 24-часовых измерений свободного кортизола в моче. При измерении кортизола мочи высокоэффективной жидкостной хроматографией интерферирующие вещества, такие как карбамазепин и дигоксин, могут давать ложноположительные результаты. Поэтому предпочтительным методом 24-часового измерения свободного кортизола в моче является тандемная масс-спектрометрия, которая с меньшей вероятностью дает ложноположительные результаты. Следует отметить, что при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин экскреция кортизола с мочой снижается, что приводит к ложноотрицательному результату [468].

Согласно наблюдению Petersenn и др. 24-часовой уровень UFC, по-видимому, не коррелирует с тяжестью клинических признаков гиперкортицизма [469].

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Еще одной диагностической процедурой первой линии является тест подавления с дексаметазоном в низкой дозе (1 мг) в ночное время (dexamethasone suppression test, DST). Рекомендуемый уровень для нормального уровня кортизола в плазме крови после введения дексаметазона на ночь в малых дозах составляет менее 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) при требуемой чувствительности к кортизолу 1 мкг/дл [467]. Некоторые центры предлагают в качестве скринингового теста первой линии 2-дневный низкодозированный DST [470], в котором пациент принимает 0,5 мг дексаметазона перорально каждые 6 часов. Моча собирается для определения 24-часового теста на свободный кортизол 2 дня и измеряется на второй день введения дексаметазона, или кортизол измеряется в 9 утра и через 48 ч после введения первой дозы. Нормальная реакция заключается в снижении уровня свободного кортизола в моче менее чем 10 мкг/сут на второй день после введения дексаметазона или в плазме крови менее чем 1,8 мкг/дл утром после приема последней дозы дексаметазона [467].

Findling и Raff [471] предположили, что измерение уровня кортизола в слюне поздно ночью или перед сном является отличным вариантом для регистрации повышения уровня кортизола в сыворотке крови в полночь и является методом выбора. Анализ имеет чувствительность и специфичность от 90 до 95%. Хотя этот подход может быть предпочтительным для практикующего эндокринолога, при определенных состояниях, таких как гипертония и пожилой возраст, а также психические заболевания, могут встречаться ложноположительные результаты.

При оценке состояния пациентов с синдромом Кушинга всегда должен учитываться экзогенный гиперкортицизм. Необходимо учесть прием всех рецептурных и безрецептурных лекарственных средств и фитопрепаратов, включая инъекции в суставы. Диагноз можно заподозрить при выявлении латентного повышения АКТГ и кортизола без реакции на кортикотропин-рилизинг-гормон или АКТГ. Скрининг на наличие синтетических глюкокортикоидов в сыворотке крови или моче может иметь значение для диагностики. Спровоцированная гиперкортизолемия, вызванная экзогенным введением АКТГ, показывает сходные лабораторные данные с болезнью Кушинга, но тщательный сбор анамнеза и визуализация мест инъекций могут выявить данную причину [472].

Другие факторы, которые следует учитывать, включают влияние на уровень кортизола экзогенных соединений, таких как эстрогены, ПЭП и глицирризиновая кислота. Введение эстрогенов повышает уровень кортикостероидсвязывающего глобулина с одновременным повышением общего уровня кортизола в плазме крови [473]. Однако уровень свободного кортизола и 24-часовой уровень свободного кортизола в моче остаются нормальными. Фармакологические субстанции, такие как фенитоин, барбитураты и рифампицин, оказывают влияние на метаболизм дексаметазона, увеличивая его связывание в печени и выведение с желчью. Таким образом, у этих пациентов предлагается измерение уровня свободного кортизола, а не DST [474]. Глицирризиновая кислота, экстракт солодки, как было показано, увеличивает уровень свободного кортизола в моче путем подавления 11β-гидроксистероиддегидрогеназы, которая преобразует кортизол в кортизон. В результате возникает избыток кортизола, особенно в почках, с повышенной концентрацией в моче, но не в плазме крови. Поэтому измерение уровня кортизола в моче может ввести в заблуждение пациентов, принимающих препараты солодки [475].

После установления диагноза синдрома Кушинга следующая задача состоит в том, чтобы определить, является ли гиперкортизолемия АКТГ-зависимой или АКТГ-независимой. Интерпретация уровней АКТГ в циркулирующей крови зависит от правильной подготовки к отбору проб и использования тест-системы, которая может с высокой степенью надежности выявить уровень АКТГ в плазме менее 10 пг/мл. Значения АКТГ более 10 пг/мл свидетельствуют об АКТГ-зависимом синдроме Кушинга (болезни Кушинга), тогда как значения менее 10 пг/мл чаще всего согласуются с АКТГ-независимым синдромом Кушинга. Однако при интерпретации уровней АКТГ следует соблюдать осторожность, учитывая, что в редких случаях болезнь Кушинга может протекать при значениях АКТГ менее 10 пг/мл, а надпочечниковый гиперкортицизм может присутствовать при значениях более 20 пг/мл. Значения от 10 до 20 пг/мл считаются неопределенными, и целесообразно повторить измерения АКТГ или определить, использовать ли кортикотропин-рилизинг-гормон. Если реакция АКТГ на кортикотропин-рилизинг-гормон превышает 20 пг/мл, то весьма вероятна болезнь Кушинга.

При подозрении на АКТГ-зависимую аденому гипофиза МРТ может помочь определить местонахождение аденомы. В 65% случаев МРТ показывает опухоль гипофиза. Однако диагноз болезни Кушинга не может быть основан только на данных МРТ, учитывая, что некоторые АКТГ-секретирующие аденомы могут быть не видны даже после контрастного усиления гадолинием, а могут выявляться несекретирующие бессимптомные аденомы и неверно интерпретироваться как источник АКТГ.

На болезнь Кушинга приходится от 70 до 90% случаев АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Однако следует исключить эктопическую продукцию АКТГ. В настоящее время методом выбора для исключения эктопической продукции АКТГ является забор крови из нижнего каменистого синуса. В опытных центрах двусторонний забор крови из нижнего каменистого синуса имеет очень высокую чувствительность (от 95 до 99%) для диагностики болезни Кушинга. Этот тест рекомендуется проводить пациентам с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга, у которых клинические, биохимические или рентгенологические данные не согласуются или неоднозначны [477]. Соотношение результата забора крови из нижнего каменистого синуса и периферического кортизола, превышающее 2 в базальном состоянии и 3 после введения кортикотропин-рилизинг-гормона, указывает на диагноз болезни Кушинга. Ложноотрицательные результаты при заборе крови из нижнего каменистого синуса могут

WorldObace!

наблюдаться в результате неудачной катетеризации или аномального венозного сброса; в таких случаях может быть полезным дополнительное измерение пролактина [478]. Забор крови из нижнего каменистого синуса имеет ограниченную диагностическую ценность в определении местоположения АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза внутри железы.

В обзоре литературы по 313 случаям точность диагностики варьировалась от 50 до 100%, а градиент 1,4 и более по обе стороны гипофиза предсказывал локализацию опухоли в 78% случаев. В случае асимметричного оттока при заборе крови из нижнего каменистого синуса латерализация аденомы выявлялась только у 44% пациентов. Забор проб из кавернозного синуса был предложен в качестве альтернативы забора крови из нижнего каменистого синуса для определения латерализации опухоли, поскольку кавернозные синусы расположены ближе к гипофизу. Точная локализация отмечена в 73,3% случаев без повышения кортикотропин-рилизинг-гормона, и в 93,3% случаев со стимуляцией кортикотропин-рилизинг-гормоном [479].

Менее инвазивным тестом для дифференцирования эктопической продукции АКТГ и гипофизарно-зависимого синдрома Кушинга является однократное проведение ночного DST в дозе 8 мг, который имеет 92% чувствительность и 100% специфичность при болезни Кушинга, когда снижение уровня кортизола в плазме крови утром составляет 50%, согласно сообщению Tyrrell и коллег [480]. Aron и его коллеги информировали о чувствительности 81% и специфичности 66,7% как при 2-дневном, высокодозном DST (2 мг дексаметазона каждые 6 ч в течение 48 ч), так и при введении 8 мг однократно на ночь с использованием 50% порога [481]. Пациенты с эктопической секрецией АКТГ были достоверно старше (средний, 51 год и 40,2 года), среди них было больше мужчин (58,8 против 27,4%), продолжительность клинических симптомов была меньше (11,6 месяцев и 39,9 месяцев), и они чаще страдали гипокалиемией (50 против 8,6%). Такие пациенты также имели более высокий исходный 24-часовой уровень свободного кортизола в моче (в среднем 3015 мкг/сут против 422 мкг/сут) и более высокие уровни АКТГ в плазме (210 пг/мл против 78 пг/мл) [481] по сравнению с пациентами с болезнью Кушинга. На *рис. 20.23* изображен возможный диагностический алгоритм для определения источника гиперкортизолемии [467].

Особое внимание следует уделить дифференциальной диагностике синдрома Кушинга и гораздо более распространенного СПКЯ. У женщин детородного возраста, страдающих гиперкортизолемией, наблюдаются симптомы, сходные с симптомами у женщин с СПКЯ, в том числе олигоменорея или аменорея, надпочечниковая гиперандрогения с акне или гирсутизмом, метаболический синдром [467]. Kaltsas и соавторы предположили, что СПКЯ может быть одним из проявлений синдрома Кушинга. В небольшой группе женщин они обнаружили, что у 46% в яичниках имелись морфологические признаки СПКЯ [124]. Поскольку распространенность СПКЯ значительно выше, чем синдрома Кушинга, последний всегда следует учитывать при дифференциальной диагностике СПКЯ. Особенно в случае умеренно повышенного уровня кортизола эндокринный профиль может указывать на СПКЯ (достаточный уровень эстрогенов, нормальный или



РИС. 20.23. Алгоритм диагностики синдрома Кушинга. АКТГ — адренокортикотропный гормон; ДЗКНКС — двусторонний забор крови из нижних каменистых синусов; КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон; DST — тест подавления с дексаметазоном; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; гип/пер — гипофиз/периферия (Из: Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al: Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5593, 2003, с разрешения автора)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

повышенный уровень андрогенов, увеличенные яичники). Kaltsas и соавторы также обнаружили, что у пациентов с доказанным синдромом Кушинга артериальное давление (как систолическое, так и диастолическое) было значительно выше, чем у женщин с СПКЯ [124].

Лечение. Методом лечения при болезни Кушинга является селективная транссфеноидальная резекция аденомы. Летальность при этой процедуре составляет менее 1%, и наиболее распространенным послеоперационным осложнением является транзиторный несахарный диабет, который может развиваться до 28% пациентов [482]. Целью операции является селективная аденомэктомия и сохранение как можно большего количества нормальной ткани гипофиза. Если выявить опухоль не удается, часто выполняется гемигипофизэктомия на стороне железы с градиентом АКТГ по результатам забора крови из нижнего каменистого синуса. Восстановление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы после успешной операции редко происходит раньше чем через 3–6 месяцев и обычно не наблюдается ранее 1 года после процедуры. До выздоровления пациентам назначается заместительная терапия глюкокортикоидами.

Выбор метода лечения болезни Кушинга все еще находится в стадии обсуждения. По некоторым данным, утренний уровень кортизола в сыворотке крови менее 5 мкг/дл, измеренный на 1-й или 2-й день после операции (первая операция), ассоциирован с длительной ремиссией у 93% пациентов через 32 месяца [483]. Другие авторы предполагают, что послеоперационная ремиссия вероятна, если уровень кортизола в сыворотке крови составляет 2 мкг/дл или менее в течение 72 ч после операции [484, 485]. При отсчете порогового уровня сывороточного кортизола 1,8 мкг/дл или менее, измеренного через 5–14 дней после операции и по крайней мере через 24 ч после введения последней дозы гидрокортизона, частота хирургической ремиссии составляла от 40 до 65%, а частота рецидивов в течение 10 лет — 25% [483]. В других исследованиях сообщается о частоте послеоперационной ремиссии от 60 до 90% [485, 486]. Примечательно, что выявляемые после операции уровни сывороточного кортизола выше тех, которые были предложены ранее, и все еще могут быть совместимы с лечением и уменьшаться в течение 2 недель. Однако отсутствие вторичной надпочечниковой недостаточности через 4–6 недель после операции позволяет предположить, что у пациента имеется стойкий гиперкортицизм или будет рецидив [471]. При отсутствии гистологического подтверждения удаления опухоли ремиссия достигается только у 50% больных [487]. Причины неудачи хирургической тактики включают остаточную опухоль гипофиза, эктопическое расположение опухоли в интраселлярной или периселлярной области и остаточную инвазивную опухоль в твердой мозговой оболочке турецкого седла или кавернозного синуса [488, 489], что позволяет предположить, что латеральная инвазия опухоли в медиальную стенку кавернозного синуса может быть вызвана анатомией латерального пути венозного оттока гипофиза. Слияние вен гипофиза, которые проникают в капсулу гипофиза и твердую мозговую оболочку кавернозного синуса, создает анатомический путь наименьшего сопротивления. При неудачной операции альтернативные варианты лечения включают повторную транссфеноидальную хирургию, консервативное лечение, ЛТ и двустороннюю адреналэктомию. Сообщение Locatelli и его коллег [486] свидетельствует о благоприятном исходе в ремиссию у пациентов с неудачной первой хирургической операцией после проведения повторного оперативного вмешательства в течение 15 дней. *Рис. 20.24* резюмирует предложенное ими лечение болезни Кушинга [486].

При невозможности проведения или высокой вероятности неудачи хирургического вмешательства (например, при прорастании кавернозного синуса или твердой мозговой оболочки) рекомендуется облучение гипофиза обычным способом или с помощью технологии гамма-ножа. Частота ремиссии при применении ЛТ гамма-ножа составила 76% [490, 491]. Ожидаемая нормализация уровня кортизола происходит через 12–36 месяцев после ЛТ; таким образом, на время течения необходима адреностатическая терапия [490, 491].

Консервативное лечение направлено на подавление секреции глюкокортикостероидов и включает прием кетоконазола, метирапона, аминоглютетимида, митотана и этомидата. Кетоконазол является противогрибковым препаратом, производным имидазола и ингибитором ферментов цитохрома P450, который блокирует ряд этапов синтеза стероидов в надпочечниках. Основные побочные эффекты кетоконазола включают печеночную токсичность, кожную сыпь, желудочно-кишечные расстройства и гинекомастию [492, 493]. Метирапон блокирует синтез кортизола, ингибируя фермент 11β-гидроксилазу. Препарат позволяет достичь минимизации уровня кортизола через 2 ч после приема и вводится 3–4 раза в день. Однако препарат не был одобрен Управлением по контролю над продуктами и лекарствами США для использования по этим показаниям и был изъят с американского рынка. Основные побочные эффекты включают гирсутизм, угри, отеки, гипертонию и расстройства желудочно-кишечного тракта [216, 494]. Аминоглютетимид блокирует превращение холестерина в прегненолон и вызывает снижение синтеза всех гормонально активных стероидов, включая выработку кортикостероидов. Его побочные эффекты включают кореподобную сыпь, лихорадку и головокружение. Митотан блокирует синтез кортизола надпочечниками и оказывает прямое цитотоксическое действие на надпочечники. В больших дозах он может способствовать достижению ремиссии до 83% пациентов. В более низких дозах и в сочетании с ЛТ ремиссия может быть достигнута у 80% пациентов [495]. Препарат начинает действовать в срок от 6 до 8 недель, а его эффекты могут длиться в течение недель и даже месяцев после прекращения приема из-за его липофильной активности. Основные побочные эффекты связаны с желудочно-кишечной и неврологической токсичностью. Другими побочными эффектами являются повышенный уровень печеночных ферментов, нарушение функции тромбоцитов и гиперхолестеринемия. Большие дозы используются при адренокортикальной карциноме и могут вызвать

World of Medicine!

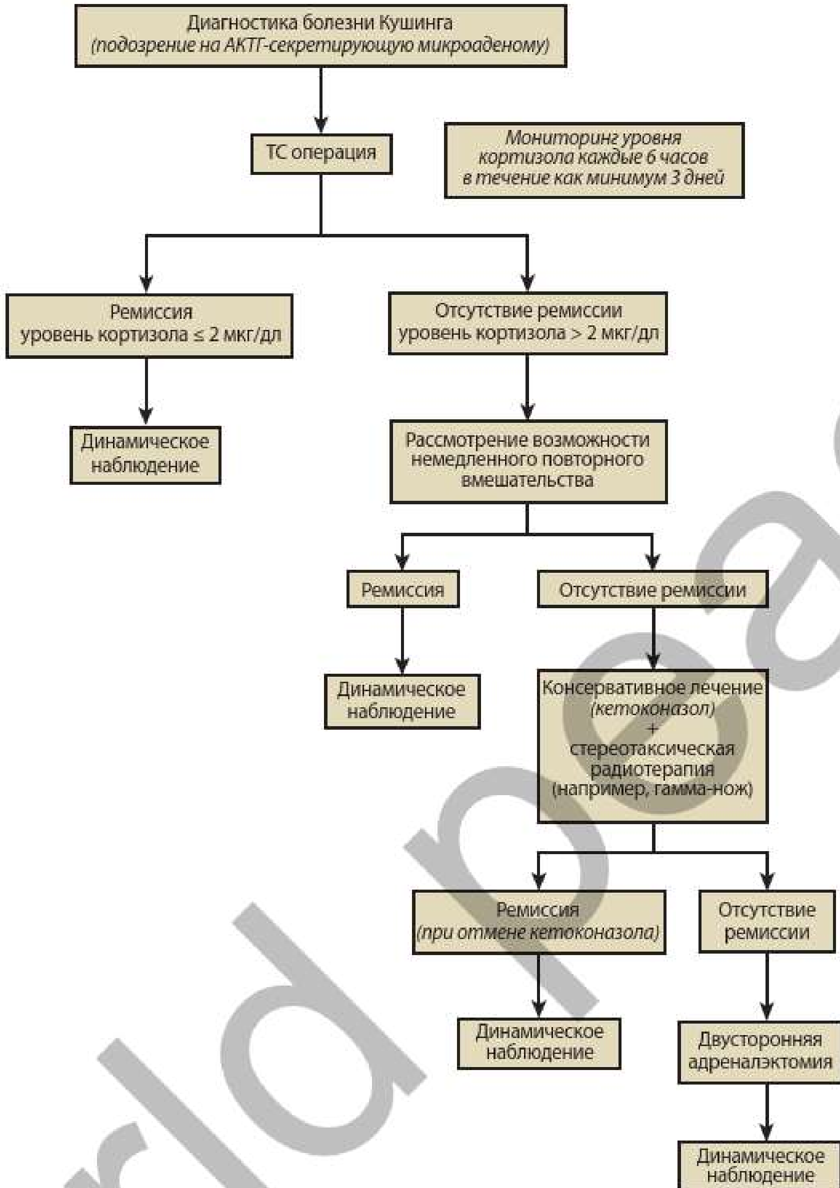


РИС. 20.24. Алгоритм ведения пациентов с болезнью Кушинга. АКТГ — адренокортикотропный гормон; ТС — транссфеноидальный (Из: Locatelli M, Vance ML, Laws ER: Clinical review: the strategy of immediate reoperation for transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5478, 2005, с разрешения автора)

анорексию и атаксию. Этомидат является анестетиком, производным имидазола, который ингибирует 11-гидроксилазу надпочечников. Показано, что при введении в низких дозах (0,1 мг/кг в час или ниже), не вызывающих наркозного действия, при тяжелой гиперкортизолемии он контролирует уровень кортизола. Он действует быстро, но его применение ограничено, потому что он предназначен для парентерального введения [496]. Мифепристон [497], антагонист глюкокортикоидных рецепторов 2-го типа, который в настоящее время исследуется, быстро снижает уровень свободного кортизола при злокачественной и доброкачественной гиперкортизолемии. Другой препарат, пасиреотид, обладает уникальным, широким профилем связывания рецепторов соматостатина, с высокой связывающей аффинностью для подтипа 5 рецептора соматостатина [498, 499]. В двойном слепом исследовании фазы 3 уровень свободного кортизола в моче снизился примерно на 50% к 2-му месяцу терапии и оставался стабильным в течение 12 месяцев. Сочетание пасиреотида с агонистом дофамина и низкой дозой кетоконазола индуцировало биохимическую ремиссию у 88% пациентов с болезнью Кушинга [500, 501].

При стойкой гиперкортизолемии или непереносимых побочных эффектах, связанных с адреностатической терапией, вариантом лечения является двусторонняя адреналэктомия. Она не создает риска гипопитуитаризма и может использоваться вместо ЛТ у молодых пациентов, которые опасаются лучевого гипопитуитаризма и утраты репродуктивной функции.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

К недостаткам двусторонней адреналэктомии относятся пожизненная необходимость приема заместительной глюкокортикоидной и минералокортикоидной терапии и 50% риск развития СН (обсуждается далее в этой главе). Профилактическое облучение гипофиза перед адреналэктомией может снизить этот риск до 25% [502].

Синдром Нельсона

Первый случай синдрома Нельсона (СН) был зарегистрирован в 1958 г. [503]. С тех пор для определения этого синдрома использовались различные критерии, включая наличие макроаденомы гипофиза и высокого уровня АКТГ после двусторонней адреналэктомии. Нельсон и его коллеги предположили, что определение необязательно должно включать наличие аденомы гипофиза. Позже другие авторы для обозначения СН использовали термин «кортикотрофическая прогрессия опухоли» [505].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе развития опухоли Нельсона, до конца не известны. Считается, что СН частично является результатом отсутствия обратной связи от кортизола после адреналэктомии. Другие открытия подтверждают роль мутаций в регуляторных генах [459, 506]. Некоторые исследования показывают, что стимуляция АКТГ после введения кортикотропин-рилизинг-гормона более выражена и длительна при СН по сравнению с болезнью Кушинга [507]. Изучение профиля секреции АКТГ при СН показывает изменения по сравнению с пациентами с болезнью Кушинга [508]. Иммуногистохимически при окрашивании опухоли резко положительны на АКТГ.

Опубликованные данные свидетельствуют о том, что распространенность СН после адреналэктомии колеблется от 8 до 50% [502, 509]. Интервал между адреналэктомией и диагностикой СН составляет от 0,5 года до 24 лет. По мнению Assie и соавторов, более короткая продолжительность болезни Кушинга и относительно высокая концентрация АКТГ в плазме крови через год после адреналэктомии являются предикторами прогрессирования кортикотрофической опухоли. В их исследовании прогрессирование опухоли было впервые диагностировано уже через 3 года после адреналэктомии. Другие исследователи обнаружили связь между уровнем кортизола в моче до лечения и развитием СН [511]. Келли и коллеги [512] сообщили, что более короткая продолжительность заболевания до адреналэктомии также является предиктором прогрессирования опухоли.

Клинические особенности СН обусловлены масс-эффектом опухоли на окружающие структуры, вторичной недостаточностью других гормонов гипофиза, а также воздействием высокой концентрации альфа-меланоцитарстимулирующего гормона (α-МСГ) в сыворотке крови (производное проопиомеланокортина) на кожу. Присутствует гиперпигментация кожи на сгибах кистей, в области рубцов, десен и ареол [513]. Выраженность пигментации отражает уровень сывороточного α-МСГ.

Лечение. Стратегии лечения СН включают хирургическое вмешательство и ЛТ, которые редко излечивают заболевание. Существовали также терапевтические подходы с лекарственным лечением. Поскольку пероксисомный пролиферативно-активированный рецептор (PPAR-γ) экспрессируется в кортикотропных аденомах, было зарегистрировано влияние агонистов PPAR-γ на рост опухоли. Используя модель грызунов, некоторые исследования показали, что агонисты PPAR-γ оказывают благоприятное влияние на замедление роста опухоли и снижение уровня АКТГ и кортизола [514]. Однако исследования на людях, которые были сосредоточены на эффектах росиглитазона (учитывая более 8 недель), не показали снижения уровня АКТГ. Заслуживают внимания и более длительные исследования и оценка эффектов агонистов PPAR-γ с более сильным агонизмом [515]. Другие нейрофармакологические подходы, такие как лечение вальпроатами или агонистами дофамина, редко оказываются эффективными. Исследования, изучающие нейрохирургические вмешательства, показывают эффективность от 10 до 70% [516]. В некоторых исследованиях было показано, что ЛТ гипофиза после адреналэктомии снижает риск развития СН на 50% [502].

ТТГ-секретирующие опухоли и гиперплазия щитовидной железы

Термин «ТТГ-секретирующие опухоли гипофиза» описывает два различных клинических состояния: истинную тиреотропную неоплазию, которая приводит к вторичному гипертиреозу, и гиперплазию гипофиза, возникающую в результате длительного гипотиреоза [517]. Важно отличать одно от другого, поскольку терапевтические подходы различаются.

Тиреотрофические аденомы (ТТ-аденомы) составляют от 0,5 до 1% всех аденом гипофиза, с распространенностью от одного до двух случаев на миллион. Гендерная разница отсутствует. ТТ-аденомы почти всегда доброкачественны, но примерно в 90% случаев представляют собой макроаденомы, которые являются высокоинвазивными [518]. Было показано, что такие опухоли имеют моноклональное происхождение. Сообщалось также, что аденомы гипофиза, секретирующие ТТГ, содержат мутации в β-изоформе рецептора тиреоидного гормона [520]. Предшествующая абляция щитовидной железы, по-видимому, оказывает пагубное влияние на размер аденомы гипофиза. Приблизительно 72% опухолей выделяют только ТТГ. В 28% случаев гиперсекреция ТТГ связана с гиперсекрецией α-субъединицы, а также может быть связана с гиперсекрецией гормона роста и пролактина и в редких случаях с гонадотропинами. Ассоциация с АКТГ неизвестна.

Клинически у пациентов наблюдаются симптомы гипертиреоза (зоб и клинический тиреотоксикоз) и видимые проявления аденомы гипофиза (дефекты зрительного поля, головная боль). Однако размер опухоли при визуализации не коррелирует с уровнем ТТГ в сыворотке крови [517]. Клинические характеристики больных с ТТ-аденомами приведены в *табл. 20.4*. Более чем у 90% пациентов присутствует зоб. Примерно у одной трети пациентов была ненадлежащим образом проведена тиреоидэктомия или радиойодная абляция щитовидной железы до того, как была обнаружена

World peace!

Табл. 20.4. Клинические характеристики пациентов с аденомой гипофиза, секретирующей тиреотропный гормон, по данным литературы (по состоянию на январь 1996 г.)

	Без абляции щитовидной железы % (*n*)[a]	Абляция щитовидной железы в анамнезе % (*n*)	Все пациенты % (*n*)
Возраст (годы)[b]	41 ± 15 (156)	42 ± 13 (80)	41 ± 14 (236)
Пол (% женщин)	52 (168)	62 (87)	55 (255)
Зоб	92 (114)	97 (63)	94 (177)
Аутоантитела к тиреоглобулину или тиреоидной пероксидазе	11 (63)	2 (43)	8 (106)
Аутоантитела к рецепторам ТТГ	5 (40)	3 (33)	4 (73)
Экзофтальм	8 (79)	4 (49)	6 (128)
Нарушения менструального цикла [c]	40 (30)	23 (40)	30 (70)
Галакторея [c]	50 (12)	17 (18)	30 (30)
Дефекты полей зрения	40 (73)	45 (53)	42 (126)
Головная боль	23 (44)	13 (61)	17 (105)
Размер опухоли			
Микроаденомы и интраселлярные макроаденомы	34 (155) [d, e]	19 (88) [d, e]	29 (243)
Макроаденома с распространением за пределы турецкого седла	39 (155) [f]	32 (88) [f]	36 (243)
Инвазивная макроаденома	27 (155)	49 (88)	35 (243)

[a] n = число пациентов, по которым была получена информация; [b] Среднее значение ± стандартное отклонение; [c] Включены женщины с сопутствующей гиперсекрецией пролактина или без нее; [d] P = не значимо по сравнению с макроаденомой, распространяющейся за пределы турецкого седла (по точному тесту Фишера); [e] P < 0,0006 по сравнению с инвазивной макроаденомой (по точному тесту Фишера); [f] P < 0,006 по сравнению с инвазивной макроаденомой (по точному тесту Фишера) (Из: Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, et al: Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 17:610, 1996.)

аденома гипофиза, секретирующая ТТГ. Как правило, концентрация тиреотропного гормона повышается при наличии обнаруживаемого ТТГ. В некоторых сообщениях высказываются предположения, что молекулы ТТГ у пациентов с ТТ-аденомами обладают повышенной биологической активностью [521]. Было высказано предположение, что α-субъединица или соотношение ТТГ выше 1 указывает на ТТ-аденому [522]. Для подтверждения наличия ТТ-аденомы может быть использован тест на подавление ТТГ с использованием T_3 (80–100 мкг), проводимый в течение 8–10 дней. Отсутствие подавления свидетельствует об автономности секреции ТТГ аденомой, однако данный тест противопоказан пожилым людям и пациентам с ишемической болезнью сердца [517]. В редких случаях, когда аденома гипофиза отсутствует, необходимо учитывать резистентность к тиреотропному гормону.

Лечение. Основным подходом к лечению тиреотрофических аденом является хирургическое удаление опухоли гипофиза. Примерно две трети ТТ-аденом реагируют на хирургическое вмешательство или облучение [517]. Необнаруживаемый уровень ТТГ через 1 неделю после операции обычно указывает на успех операции. Измеряемый уровень ТТГ после теста на подавление T_3 указывает на необходимость дополнительного лечения после операции. Если хирургическое вмешательство не является оптимальным вариантом, можно рассмотреть ЛТ с последующим введением аналога соматостатина [523].

Гиперплазия гипофиза

Гиперплазия гипофиза как следствие нелеченного гипотиреоза редко бывает симптоматической, но может сопровождаться гипотиреозом, головной болью, дефектами зрения, гиперпролактинемией, аменореей или галактореей. Зоб встречается в 16% случаев. У детей признаки и симптомы включают аномальное половое созревание, замедление развития скелета и низкий рост.

Лечение медикаментозное, с адекватной заместительной терапией тиреоидными гормонами, приводящей к полной регрессии опухоли в 62% и частичной регрессии в 29% случаев [517], иногда в течение 1 или 2 месяцев. У детей начало терапии может привести к развитию идиопатической внутричерепной гипертензии (pseudotumor cerebri); такое осложнение следует учитывать, когда симптомы усугубляются после начала заместительной терапии тиреотропным гормоном.

Аденомы при множественной эндокринной неоплазии 1-го типа

Сочетанное возникновение опухолей паращитовидной железы, островковых клеток поджелудочной железы и передней доли гипофиза характерно для МЭН 1-го типа (также называемый синдром Вермера). Ген *МЭН1* расположен на хромосоме 11q13 и кодирует белок мэнин. Более 90% опухолей у пациентов с *МЭН1* теряют гетерозиготность, что позволяет предположить, что ген *МЭН1* является опухолевым супрессором. Общая заболеваемость МЭН 1-го типа составляет 0,25%. Она составляет от 1 до 18% у пациентов с первичным гиперпаратиреозом и менее 3% у пациентов с опухолями гипофиза. Все формы МЭН 1-го типа либо наследуются как аутосомно-доминантные синдромы, либо возникают спорадически. Считается, что у пациента может иметься МЭН 1-го типа, если диагностированы две из трех основных родственных опухолей (паращитовидная железа, панкреатический островок [например,

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

гастринома, инсулинома, глюкагонома, випома] и передняя гипофиза [пролактинома, продуцирующая гормон роста, АКТГ-продуцирующая, несекретирующая]) [526]. Ассоциированные опухоли включают карциноидные опухоли, адренокортикальные опухоли, липомы, лицевые ангиофибромы и коллагеномы, а также опухоли щитовидной железы [527]. Частота возникновения опухолей гипофиза у пациентов с синдромом МЭН 1-го типа колеблется от 15 до 90%. Большинство опухолей гипофиза являются микроаденомами, и примерно 60% выделяют ПРЛ. Менее 25% выделяют гормон роста, а 5% — АКТГ. Остальные не секретируют гормоны и выделяют гликопротеиновые субъединицы.

Лечение этих опухолей гипофиза идентично лечению других изолированных опухолей гипофиза. Из-за аутосомно-доминантного наследования, различие между спорадическими и семейными формами важно для родственников первой степени, которые имеют 50% риск заболевания.

Карцинома гипофиза

Карциномы гипофиза — это редкие новообразования, которые можно отличить от инвазивных аденом по наличию краниоспинальных или системных метастазов. Вопрос, развиваются ли карциномы гипофиза из аденом гипофиза или возникают *de novo*, остается нерешенным. Исследования, посвященные этому вопросу, были ограничены небольшим числом пациентов и отсутствием достаточного периода наблюдения [529]. Карциномы гипофиза определяются по метастазам. Спорно, является ли обширная инвазия мозга еще одним критерием опухоли гипофиза [530]. Аденомы, отвечающие этим критериям, следует тщательно наблюдать.

Иммуногистохимическое окрашивание MIB-1 (Ki-67) и p53 коррелирует с агрессивностью опухолей гипофиза [531]. Исследования молекулярных маркеров показывают, что онкоген Ras может играть определенную роль в анапластической прогрессии опухолей, продуцирующих гормон роста. Было показано, что экспрессия гена p53 увеличивается при трансформации аденомы гипофиза в карциному гипофиза [532]. Также была показана утрата гетерозиготности аутосом 1 p, 3 p, 10q26, 11q13 и 22q12 в АКТГ-продуцирующих карциномах гипофиза [533]. Было показано, что другие факторы, такие как теломераза и ее субъединицы, повышаются при пролактин-продуцирующем раке гипофиза [534]. Исследования на животных показали связь между утратой гена ретинобластомы (Rb) и развитием карциномы гипофиза, но это наблюдение нельзя подтвердить при доброкачественных АКТГ-позитивных аденомах у людей [535].

Распространенность рака гипофиза составляет 0,2% среди всех новообразований аденогипофизарной области [536], причем большинство таких опухолей секретируют гормоны (88%). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что 12% опухолей гипофиза представлены несекретирующими клетками, 33% — опухолями, продуцирующими пролактин, 42% — опухолями, продуцирующими АКТГ, 22% связаны с СН, 6% являются опухолями гипофиза, продуцирующими гормон роста, 5% — опухолями, продуцирующими гонадотропины, и приблизительно 1% — опухолями, продуцирующими ТТГ [536, 537]. Самую высокую склонность к метастазированию имеют опухоли гипофиза, продуцирующие пролактин (71%) и АКТГ (57%) [538]. Сообщалось, что при развитии СН интервал между диагностикой аденомы и развитием карциномы в среднем составлял 15,3 года [536].

Прогноз при карциноме гипофиза неблагоприятный. В исследовании 15 пациентов с раком гипофиза 80% умерли в результате метастазирования в срок от 7 дней до 8 лет после постановки диагноза. Умерли в течение одного года 66% пациентов [536]. Sironi и коллеги сообщили о среднем сроке выживаемости 2,4 года у пациентов с пролактин-секретирующими карциномами [539].

Большинство карцином гипофиза являются гормонпродуцирующими, инвазивными и приводят к развитию признаков местного масс-эффекта. Локации метастазирования опухоли гипофиза включают головной мозг, спинной мозг, кости, печень, лимфатические узлы, яичники, сердце и лёгкие. При АКТГ-секретирующих карциномах гипофиза уровень АКТГ колеблется от 145 до 280 000 пг/мл [540]. Уровни пролактина в сыворотке крови при пролактин-секретирующих карциномах гипофиза варьируются от 6 до 22 000 нг/мл, а повышенные уровни связаны с рецидивом опухоли и метастазированием [536, 541].

Лечение карциномы гипофиза включает препараты, специфичные для опухоли гипофиза, а также ЛТ и химиотерапию. Агонисты дофамина играют определенную роль в лечении пролактин-секретирующих опухолей гипофиза, но в течение ограниченного времени контролируют уровень пролактина в сыворотке крови. Ни адъювантная ЛТ турецкого седла и отдаленных метастазов, ни стереотаксическое облучение не оказывали влияния на отдаленный исход заболевания. Аналогичным образом различные протоколы химиотерапии с такими препаратами, как кармустин, гидроксимочевина и 5-флуорорацил, не улучшали исходы заболевания [537].

Темозоламид, липофильное производное имидазотетразина, преобразующийся в метилирующий алкилирующий агент (мети-триазен-1-ил)-имидазол-4-карбоксид (МТИК), который вызывает повреждения ДНК, показал эффективность при карциноме гипофиза, и обычно хорошо переносится [542–544].

Метастатическое поражение гипофиза

Метастазирование в гипофиз было обнаружено у 1–3,6% пациентов во время резекции гипофиза [545]. При оценке состояния как гипофиза, так и окружающего его турецкого седла метастазы обнаруживаются у 27% пациентов со злокачественными опухолями [546]. Наиболее распространенной из известных опухолей, метастазирующих в гипофиз, является рак молочной железы (на его долю приходится от 33 до 40%), за ним следует рак лёгкого (от 33 до 36%). Другие включают рак простаты, толстого кишечника и другие опухоли желудочно-кишечного тракта, лимфому, лейкоз и опухоли щитовидной железы [547]. Чаще всего метастазы обнаруживаются в задней доле гипофиза (57%), затем

World peace!

следует передняя доля (13%) и поражение обеих долей (12%). Такое превалирующее поражение задней доли гипофиза, вероятно, объясняется его прямым артериальным кровоснабжением [548]. Интересно, что метастазы рака молочной железы, по-видимому, чаще всего находятся в передней, а не в задней части гипофиза. Возможно, неожиданно, что большинство метастазов в гипофиз не имеют клинических проявлений, и в серии вскрытий было выявлено, что симптоматика присутствовала только в 7% из них. Клинические признаки включают несахарный диабет, за которым следуют офтальмоплегия, нарушение зрения, головная боль и передний гипопитуитаризм. Kimmel and O'Neill [549] предположил, что от 14 до 20% пациентов с несахарным диабетом могут иметь метастазы в гипофиз.

Несмотря на отсутствие параметров визуализации, характерных для метастазов в гипофиз, Fassett и Couldwell [547] предположили, что утолщение ножки гипофиза, утрата сигнала высокой интенсивности от задней части гипофиза, изоинтенсивность T1- и T2-взвешенных МРТ-снимков, инвазия кавернозного синуса и склеротические изменения вокруг турецкого седла могут указывать на более вероятное метастатическое поражение.

Лечение включает хирургическое вмешательство, ЛТ и химиотерапию, которые в большинстве случаев не меняют среднюю выживаемость, которая колеблется от 6 до 22 месяцев [550].

Апоплексия гипофиза и синдром Шихана

Апоплексия гипофиза

Апоплексия гипофиза — это потенциально жизнеугрожающее состояние, возникающее в результате острого развития инфаркта или кровоизлияния в аденому гипофиза. Симптомы, обычно связанные с апоплексией гипофиза, включают внезапную сильную головную боль, дефекты полей зрения, снижение остроты зрения и офтальмоплегию [551]. К прочим симптомам относятся тошнота, головокружение, менингит, лицевая боль, а в некоторых случаях гемипарез и синдром Горнера. Головная боль возникает почти в 100% случаев и, как предполагается, является следствием раздражения мягкой мозговой оболочки кровью или растяжения дуральной оболочки. В случаях распространения на боковую стенку синуса одновременно с офтальмоплегией может произойти повреждение других черепно-мозговых нервов. Сопутствующий гипопитуитаризм и возможное давление на ствол головного мозга могут привести к снижению сознания. Симптомы часто сходны с симптомами других заболеваний, таких как разрывы внутричерепных аневризм и бактериальный или вирусный менингит.

У опухолей гипофиза всех видов имеется одинаковый риск апоплексии, частота апоплексии опухолей гипофиза оценивается от 2 до 7%. Приблизительно от 50 до 80% случаев апоплексии происходят у пациентов, которые не знали о наличии опухолей гипофиза до наступления апоплексического события. Соотношение мужчин и женщин, перенесших апоплексию, составляет 2:1, и большинство пациентов находятся на 5-м или 6-м десятилетии жизни [551]. Провоцирующие факторы, описанные в литературе, включают гипертонию, гипотензию, терапию бромокриптином, антикоагулянты, хирургические вмешательства, диабетический кетоацидоз, ЛТ и беременность [554–559].

Самым надежным методом диагностики апоплексии гипофиза является МРТ. Ранние МРТ-изображения показывают преобладание гиперинтенсивного сигнала на T1-изображениях и гипоинтенсивного сигнала на T2-взвешенных изображениях [556]. В то время как апоплексия гипофиза может быть подтверждена на МРТ практически во всех случаях, компьютерная томография может не показать этого расстройства у 54–79% пациентов [551]. Поскольку сосудистые катастрофы встречаются чаще, чем апоплексия гипофиза, КТ головы часто является первой процедурой, выполняемой для оценки симптомов, общих для обоих состояний. Таким образом, нельзя упускать из вида низкую чувствительность КТ-сканирования для диагностики апоплексии гипофиза в случаях, когда не найдена аневризма.

Лечение. С целью декомпрессии обычно необходимо своевременное хирургическое вмешательство. Хотя исход апоплексии гипофиза непредсказуем, III, IV и VI пары черепно-мозговых нервов, по-видимому, восстанавливаются легче, чем область хиазмы и зрительные нервы в целом, особенно если декомпрессия достигается в течение 7 дней. Несахарный диабет встречается только у 2–3% пациентов, а сообщения свидетельствуют о том, что у 88% пациентов выявляется дефицит гормона роста, у 76% не секретируется ЛГ, и 66% имеют вторичную недостаточность надпочечников [551]. Verrees и коллеги сообщили, что декомпрессия в течение 3 дней после появления симптомов привела к полному восстановлению функции гипофиза у 73% пациентов [551].

Показания к консервативному лечению апоплексии гипофиза должна составлять многопрофильная команда специалистов в области нейрохирургии, эндокринологии и офтальмологии. Этот подход может быть опробован у пациентов без нейроофтальмических симптомов или с легкой и стабильной симптоматикой. Тактика включает в себя введение стероидов и тщательный мониторинг, включая повторную формальную оценку полей зрения, остроты зрения и неврологического статуса, а также оценку функции гипофиза [560].

Синдром Шихана

Синдром Шихана — это форма апоплексии гипофиза, которая возникает в результате вторичной гипотензии из-за тяжелого послеродового маточного кровотечения. В редких случаях он наблюдается без массивного кровотечения или после умеренного кровотечения. Было высказано предположение, что увеличение гипофиза во время беременности определяет его склонность к ишемическому некрозу в результате послеродового кровотечения. Малые размеры турецкого седла также фигурировали в качестве потенциального фактора риска развития синдрома Шихана [561]. Возможны

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

трудности при дифференциальной диагностике отличить синдрома Шихана и послеродового аутоиммунного гипофизита, учитывая, что при том и другом расстройствах было описано наличие антител к ткани гипофиза [562]. На ранней стадии синдрома Шихана МРТ показывает увеличение гипофиза, а на более поздних стадиях может выявляться пустое турецкое седло [563]. Клинические проявления включают недостаточность лактации после родов и отсутствие возобновления регулярных менструальных циклов после родов, а также выпадение лобковых и подмышечных волос. Могут присутствовать и другие симптомы недостаточности передней доли гипофиза. В случае гипопитуитаризма необходимо как можно скорее начать заместительную терапию (особенно глюкокортикоидами). Сообщалось о частичном или полном самостоятельном выздоровлении [564].

Синдром пустого турецкого седла

Первичный синдром пустого турецкого седла

Первичный синдром пустого турецкого седла — это рентгенологическая находка. Он относится к анатомическим особенностям, возникающим в результате пролабирования субарахноидального пространства в область турецкого седла через отверстие в его диафрагме, создающего условия для проникновения спинномозговой жидкости в турецкое седло. В результате гипофиз компремируется и часто оттесняется кзади. Термин «первичный синдром пустого турецкого седла» используется в тех случаях, когда не удается установить его причину. У большинства пациентов это состояние протекает бессимптомно. Среди тех, у кого есть симптомы, 80% — это женщины среднего возраста, страдающие избыточным весом и гипертензией [565]. Наиболее распространенным и часто единственным симптомом является хроническая головная боль. Считается, что повышенное внутричерепное давление является важным фактором, способствующим этому, и у 10% пациентов с доброкачественной внутричерепной гипертензией также обнаруживается синдром пустого турецкого седла [566]. У 5% пациентов наблюдается умеренная гиперпролактинемия, возникающая в результате сдавления ножки гипофиза. У 10% пациентов присутствует назальная ликворея, которая является результатом истончения дна турецкого седла вследствие пульсации ЦСЖ [567].

Вторичный синдром пустого турецкого седла

Вторичный синдром пустого турецкого седла может быть следствием предшествующей операции, лучевого некроза или апоплексии гипофиза. В отличие от первичного синдрома пустого турецкого седла, не выявляется связи с массой тела или гендером. Зачастую присутствуют зрительные феномены, которые обычно являются результатом пролапса хиазмы. Может возникнуть пангипопитуитаризм или селективный дефицит гормонов гипофиза. После установки диагноза лечение в первую очередь сосредоточено на коррекции осложнений (эндокринологические, офтальмологические, назальная ликворея).

Лимфоцитарный гипофизит

Лимфоцитарный гипофизит (ЛГ) является наиболее распространенной формой хронического воспаления, которое в первую очередь поражает гипофиз. ЛГ — это редкое заболевание, которое должно учитываться при проведении дифференциальной диагностики любого несекретирующего образования гипофиза во время беременности или после родов. Исходы этого заболевания варьируются от самопроизвольного выздоровления до смерти. Женщины страдают гораздо чаще, чем мужчины (частота встречаемости 9:1, симптомы обусловлены компрессией турецкого седла, и включают такие, как головная боль и нарушение зрения, недостаточность гипофиза и несахарный диабет) [568]. Несахарный диабет может маскироваться сосуществующим глюкокортикоидным дефицитом, учитывая, что глюкокортикоиды ингибируют секрецию АДГ из паравентрикулярного ядра и подавляют синтез аквапорина 2, который является АДГ-зависимым водным каналом в собирательных канальцах почек [569, 570]. При ЛГ наиболее часто страдают клетки передней доли гипофиза, секретирующие кортикотропин, тогда как наименее распространенным проявлением является гиперпролактинемия. Клинический диагноз ЛГ может быть сложным. Действительно, в 40% случаев до операции ошибочно диагностируется аденома гипофиза. ЛГ следует всегда иметь в виду, когда существует выявление патологии гипофиза и беременность или послеродовый период совпадают по времени. Частая связь между беременностью и ЛГ может быть объяснена наличием антител с низким титром в сыворотке крови, которые направлены против α-енолазы, цитозольного белка гипофиза с молекулярным весом 49 кДа, который экспрессируется в плаценте [571, 572]. Однако другие исследователи обнаружили сходную ассоциацию между этими антителами и нефункционирующими аденомами гипофиза, что ставит под сомнение специфичность данных антител. С этим заболеванием связаны и другие аутоантитела. ЛГ была связана с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как тиреоидит Хашимото, полиэндокринный синдром 2-го типа, болезнь Грейвса и системная красная волчанка [568].

Нейровизуализация часто показывает увеличение гипофиза, иногда с супраселлярным расширением и иногда с утолщением инфундибулярной области. В редких случаях присутствует пустое турецкое седло [573]. При гистологическом исследовании лимфоцитарный гипофизит показывает наличие лимфоплазмоцитарной инфильтрации.

Лечение. Потеря зрения, связанная с ЛГ, может потребовать хирургического вмешательства. Если срочное хирургическое вмешательство не требуется, рекомендуется медикаментозное лечение кортикостероидами и МРТ в динамике. Имеются также сообщения об успешном лечении азатиоприном [574] и метотрексатом [575] после неудачной глюкокортикоидной терапии. ЛТ успешно применяется у пациентов, которые не прошли медикаментозное лечение или имели повторные рецидивы [576, 577].

Дифференциальный диагноз гипофизита должен также проводиться с саркоидозом, грибковыми

Mobi.pdf.ce!

инфекциями, туберкулезом, гранулематозом из клеток Лангерганса, гипофизитом, связанным с IgG4, гранулематозом Вегенера, синдромом Толосы–Ханта и гипофизит вследствие блокады CTL4 [578].

Иммуноопосредованный гипофизит, ассоциированный с иммуномодулирующей терапией при прогрессирующей метастатической меланоме, был описан несколькими исследователями. Показано, что моноклональные антитела человека, такие как ипилимумаб, направленные против цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена 4 (анти-CTLA-4 МКА), индуцируют гипофизит [579–582]. Наиболее распространенным симптомом, по-видимому, являются головные боли.

В исследовании Faje и др. у всех больных с ЛГ обнаружена недостаточность передней доли гипофиза, при этом у всех больных развивается центральный гипотиреоз и у 50% больных — вторичная надпочечниковая недостаточность [580]. Высокая частота вторичного гипотиреоза согласуется с наблюдением, что CTLA-4 преимущественно экспрессируется тиреотропин-секретирующими клетками передней доли гипофиза [583].

Гемохроматоз гипофиза

Наиболее распространенной формой гемохроматоза является первичный гемохроматоз. Это аутосомно-рецессивное расстройство, вызванное мутацией одного участка гена HEFE [584]. Этот ген расположен рядом с комплексом лейкоцитарных антигенов человека и кодирует продукцию гликопротеина HEFE, который связывается с рецептором трансферрина и уменьшает аффинность этого рецептора к железосвязанному трансферрину. Вторичный гемохроматоз может возникнуть в результате таких состояний, как талассемия, апластическая анемия, переливание крови, длительный диализ и хронические заболевания печени. У пациентов с гемохроматозом обоих типов наблюдается повышенное отложение железа в различных органах, включая печень, кожу, сердце, суставы, поджелудочную железу, гипоталамус и гипофиз. Наиболее распространенной особенностью гемохроматоза является наличие усталости; другие симптомы включают артрит, сердечную недостаточность, сахарный диабет, цирроз печени, гиперпигментацию, гипотиреоз и гипогонадизм [585].

Железо в виде отложений ферритина и гемосидерина было обнаружено в цитоплазме всех пяти типов клеток передней доли гипофиза, но в большей степени в гонадотрофных. Цитотоксический эффект, по-видимому, коррелирует с количеством отложений железа. Наиболее распространенными последствиями отложения железа в гипофизе и гипоталамусе являются гипогонадотропный гипогонадизм и дефицит гормона роста [586]. У 30% мужчин с гемохроматозом обнаруживается низкий уровень гонадотропина и тестостерона в результате нарушения выработки ЛГ и ФСГ в ответ на стимуляцию ГнРГ у пораженных гонадотрофных клеток [587]. Siminoski и его коллеги описали пациента с идиопатическим гемохроматозом без изменений выработки ЛГ или ФСГ после введения кломифена, предположив, что нарушение ответной реакции на ГнРГ может также возникнуть на уровне гипоталамуса. У пациентов с перегрузкой железом МРТ показывает низкую интенсивность сигнала [588], и некоторые авторы предположили, что уровень снижения T_2 на МРТ гипофиза коррелирует со степенью гипофизарного гемосидероза [589].

Лечение включает в себя флеботомию и десферриоксамин, который является хелатным агентом [590].

Ятрогенная дисфункция гипофиза

Гипопитуитаризм был описан у пациентов после ЛТ по поводу экстрагипофизарных нарушений, таких как первичные опухоли головного мозга и карцинома носоглотки, а также у детей, которые проходят профилактическое облучение черепа по поводу лейкоза. Первым гормоном гипофиза, на который влияет ЛТ черепа, обычно является гормон роста, за которым следуют гонадотропины АКТГ и ТТГ [146]. Степень выраженности нарушений со стороны гипофиза определяет общая доза проведенного облучения [146]. Пороговая доза, создающая риск гипопитуитаризма, отличается у детей и взрослых [151]. Agha и коллеги сообщили, что 41% взрослых пациентов, перенесших облучение опухоли головного мозга, не связанной с гипофизом, страдали гипопитуитаризмом [148]. После ЛТ для отслеживания рецидива и функции гипофиза обязательно регулярное проведение обследования, даже если зона облучения находится на удалении от гипоталамо-гипофизарной области [147].

Облучение гипофиза, наиболее часто используемое для лечения остаточных явлений после операций на гипофизе или рецидивирующих опухолей гипофиза, обычно предполагает использование либо гамма-ножа, либо радиохирургических методов на основе линейного ускорителя. Лечение гамма-ножом обеспечивает высокую дозу облучения (25 Гр на периферию секретирующих опухолей и 12–20 Гр на периферию несекретирующих опухолей) за один сеанс. Гипопитуитаризм встречается примерно у 30% пациентов после облучения, причем наиболее часто имеет место нарушение синтеза тиреотропных гормонов и гормона роста [591]. Данные о результатах лечения с помощью методик на основе линейного ускорителя сопоставимы с результатами лечения гамма-ножом: от 20 до 40% пациентов нуждаются в гормонозаместительной терапии через 10–20 лет после облучения линейным ускорителем [592]. Необходимы дополнительные долгосрочные исследования для оценки воздействия обоих вариантов лечения на гормональный профиль.

Химиотерапия, самостоятельно или в комбинации с ЛТ, может повлиять на гипоталамо-гипофизарную систему. У пациентов, получающих химиотерапию (например, винкристин, винбластин), может меняться секреция антидиуретического гормона в результате цитотоксического воздействия на паравентрикулярные и супраоптические нейроны, что приводит к увеличению высвобождения вазопрессина [593]. По результатам аутопсии терапия циклофосфамидом связана с истощением резервов вазопрессином задней доли гипофиза, а также с инфундибулярным некрозом [594]. Davies и его коллеги сообщили о редком случае

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

апоплексии гипофиза после лечения винбластином, цисплатином и метотрексатом плоскоклеточного рака [595]. Длительная терапия экзогенными глюкокортикоидами в высоких дозах у детей с лейкозом или лимфомой может привести к вторичной надпочечниковой недостаточности путем подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. У детей, получающих химиотерапию, часто наблюдается задержка роста, после которой наступает «компенсирующий рост». Если компенсации роста не происходит через 1,5–2 года, таких детей следует обследовать на недостаточность гормона роста.

Основная библиография

Apter D, Butzow TL, Laughlin GA, et al: Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 940, 1993.

Assie G, Bahurel H, Bertherat J, et al: The Nelson's syndrome revisited. *Pituitary* 7: 209, 2004.

Barker FG, II, Klibanski A, Swearingen B: Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996–2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 4709, 2003.

Bills DC, Meyer FB, Laws ER, Jr, et al: A retrospective analysis of pituitary apoplexy. *Neurosurgery* 33: 602, 1993.

Bouligand J, Ghervan C, Tello JA, et al: Isolated familial hypogonadotropic hypogonadism and a GNRH1 mutation. *N Engl J Med* 360 (26): 2742–2748, 2009.

Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al: A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 366 (10): 914–924, 2012.

Crowley WF, Jr, Filicori M, Spratt DI, et al: The physiology of gonadotropin releasing hormone (GnRH) secretion in men and women. *Recent Prog Horm Res* 41: 473, 1985.

Ehrmann DA: Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 352: 1223, 2005.

Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al: Pituitary incidentaloma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (4): 894–904, 2011.

Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, et al: Craniopharyngiomas. *Endocr Rev* 27: 371, 2006.

Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, et al: Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. *J Urol* 173: 2072, 2005.

Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, et al: American College of Sports Medicine position stand. *The female athlete triad. Med Sci Sports Exerc* 39: 1867, 2007.

Nieman LK, Ilias I: Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. *Am J Med* 118: 1340, 2005.

Schlechte JA: Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med* 349: 2035, 2003.

Stamou MI, Cox KH, Crowley WF, Jr: Discovering genes essential to the hypothalamic regulation of human reproduction using a human disease model: adjusting to life in the «-omics» era. *Endocr Rev* 36 (6): 603–621, 2015.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World peace!

ГЛАВА 21

Синдром поликистозных яичников и состояние гиперандрогении

Р. Джеффри Чан
Дэниел А. Дьюмесик

Понимание клинической значимости и патофизиологии синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) совершенствовалось на протяжении более 150 лет. Первое описание увеличенных поликистозных яичников, окруженных гладкой капсулой, было опубликовано в 1844 г. [1]. За этим последовали аналогичные наблюдения, в том числе описание гипертекоза яичников в 1897 г. [2]. В начале 1900-х гг. дисфункциональное маточное кровотечение стали связывать с множественными кистозными фолликулами яичника, что, в частности, привело к появлению лечебной тактики по двусторонней клиновидной резекции яичников. В 1926 г. была продемонстрирована на грызунах способность гонадотропного экстракта, полученного из мочи беременных женщин, вызывать множественные образования кисты яичника [3]. Открытие позволило предположить, что морфологические изменения в яичнике могут быть вызваны нарушением секреции гормонов передней доли гипофиза. Впоследствии, в 1935 г., Штейн и Левенталь описали классическую картину поликистоза яичников, ассоциированного с гиперандрогенией, аменореей и бесплодием, а также соответствующий синдром, названный в честь авторов. По мере того как специалисты начали изучать патогенез этого расстройства и количество соответствующих публикаций увеличилось, термин постепенно и четко претерпел модификацию и стал известен как СПКЯ.

В настоящее время под термином «СПКЯ» понимают полисистемное репродуктивно-метаболическое расстройство, которое развивалось на протяжении десятилетий и должно определяться в последующие годы. Основными клиническими проявлениями являются гиперандрогения и нерегулярные менструации, последнее приводит к бесплодию. Яичники женщин с этими симптомами являются поликистозными по структуре и имеют с точки зрения анатомии специфический вид, который может быть выявлен при ультразвуковом исследовании, хотя такая морфология яичников может существовать у женщин и без явных клинических проявлений. Сопутствующая метаболическая дисфункция включает в себя инсулинорезистентность, дислипидемию и растущую распространенность ожирения (особенно в Соединенных Штатах). Загадочная природа СПКЯ кроется в лежащем в основе механизме(ах), ответственном за нарушение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой функции с соответствующими изменениями физиологии метаболизма. Все эти факторы могут вносить вклад в формирование клинического фенотипа, создавать повышенный долгосрочный риск для здоровья и служить целями для лечебного вмешательства у женщин с СПКЯ.

Критерии диагностики

- Основными компонентами СПКЯ являются гиперандрогения, олигоановуляция и поликистозная морфология яичников, исключая другие эндокринопатии.
- Различные фенотипы СПКЯ выделяют по критериям избытка андрогенов при СПКЯ (AE-PCOS) и Роттердамским критериям, они различаются по степени репродуктивной и метаболической дисфункции.
- Сочетание гиперандрогении с нарушением менструального цикла повышает риск метаболической дисфункции.

Спонсируемая Национальным институтом здравоохранения (NIH) конференция 1990 г. определила СПКЯ как гиперандрогению и/или гиперандрогению с олигоановуляцией, если исключены другие эндокринопатии, включая врожденную гиперплазию надпочечников (ВГН), синдром Кушинга, дисфункцию щитовидной железы, гиперпролактинемию, андрогенпродуцирующие опухоли и передозировку экзогенными андрогенами

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Вставка 21.1. Диагностические критерии синдрома поликистозных яичников*

Критерии Национальных институтов здравоохранения 1990 г. (требуется наличие и 1, и 2)
1. Гиперандрогения и/или гиперандрогенемия.
2. Олигоановуляция.

Пересмотренные Роттердамские критерии 2003 г. (по крайней мере, 2 из 3)
1. Клиническая или биохимическая гиперандрогения.
2. Олигоановуляция.
3. Поликистоз яичников (ПКЯ).

Критерии Общества по изучению гиперандрогении и синдрома поликистозных яичников (AE-PCOS) (требуется наличие как 1, так и 2)
1. Гиперандрогения (клиническая и/или лабораторная).
2. Дисфункция яичников (олигоановуляция и/или поликистоз яичников).

*Исключая другие эндокринопатии, в том числе врожденную гиперплазию надпочечников, синдром Кушинга, дисфункцию щитовидной железы, гиперпролактинемию, андроген-продуцирующие опухоли и лекарственно-индуцированный избыток андрогенов.

(*вставка 21.1*) [5]. Несколько лет спустя Роттердамский консенсус модифицировал диагностические критерии, включив в них по крайней мере два из следующих трех признаков: 1) клиническую или лабораторную гиперандрогению; 2) олигоановуляцию; 3) поликистоз яичников, исключая описанные выше эндокринопатии [6]. Эти новые Роттердамские критерии СПКЯ в настоящее время рекомендуются для клинического применения и включают всех пациентов, определенных критериями NIH 1990 года (т.е. с классическим СПКЯ), а также женщин с клинической лабораторной гиперандрогенией и поликистозом яичников (т.е., овуляторным СПКЯ) или поликистозом яичников с овуляторной дисфункцией [7, 8]. Следовательно, распространенность СПКЯ от 6 до 10% к 1990 г. по критериям NIH удвоилась благодаря использованию более широких Роттердамских критериев, причем наиболее распространенным фенотипом 1990 г. был тот, который определялся по критериям NIH [9–11].

Критерии AE-PCOS Society для диагностики СПКЯ представляют собой модификацию 1990 NIH/Национального института здоровья детей и развития человека (NICHD), они рассматривают гиперандрогению как характерную особенность СПКЯ [12]. Следовательно, AE-PCOS определяет СПКЯ как: 1) гиперандрогению (клиническую и/или лабораторную); 2) дисфункцию яичников (олигоановуляция и/или поликистоз яичников); 3) условие — исключены другие нарушения, связанные с избытком андрогенов. При использовании критериев AE-PCOS для СПКЯ пациентки с клинической/лабораторной гиперандрогенией и поликистозными яичниками, у которых сохранена овуляция, будут считаться страдающими СПКЯ (т.е. овуляторный вариант СПКЯ по Роттердамским критериям), в то время как пациентки без гиперандрогении, но с поликистозными яичниками и овуляторной дисфункцией — не будут (т.е. поликистозные яичники с овуляторной дисфункцией по Роттердамским критериям) [12].

Важность классификации СПКЯ по различным фенотипам заключается в том, что женщины с СПКЯ, как определено критериями NIH, подвергаются повышенному риску развития репродуктивных и метаболических нарушений, включая менструальную дисфункцию, ановуляторное бесплодие, сахарный диабет 2-го типа и метаболический синдром. Напротив, пациентки с овуляторным СПКЯ, включенные в Роттердамские и AE-PCOS критерии, имеют более низкий ИМТ [13] и меньшие показатели гиперинсулинемии и гиперандрогении, чем женщины с NIH-положительным СПКЯ [13–15], что может способствовать снижению риска развития аналогичных репродуктивных и метаболических нарушений. Женщины с сочетанным поликистозом яичников и олигоановуляцией (без избытка андрогенов) оказываются наименее подверженными риску метаболических нарушений [8].

Эпидемиология

- СПКЯ — наиболее распространенная эндокринопатия у женщин репродуктивного возраста.
- Дети женщин с СПКЯ находятся в зоне повышенного риска развития этого синдрома.

Распространенность

Согласно критериям СПКЯ NIH, распространенности хронической ановуляции и клинических/лабораторных признаков избытка андрогенов, предполагаемая распространенность этого расстройства колеблется от 4 до 10% среди женщин репродуктивного возраста [16–18], что определяет СПКЯ как наиболее распространенную эндокринопатию у женщин. В исследовании с участием 277 случайных женщин, проходивших профилактические медицинские осмотры, было обнаружено, что 4,6% из них имеют СПКЯ [16]. Этот показатель согласуется с данными о 8,0% распространенности СПКЯ среди 230 молодых женщин с нерегулярными менструальными кровотечениями и гирсутизмом по шкале Ferriman–Gallway [17]. Эти результаты подтверждают более ранние сообщения, в которых диагноз СПКЯ был весьма вероятен у женщин с гирсутизмом и олигоменореей [19, 20].

Последующее введение расширенных критериев Роттердамской консенсусной конференцией и обществом AE-PCOS для включения морфологии яичников с помощью ультразвукового исследования в критерии диагностики увеличило распространенность этого заболевания. При использовании Роттердамских критериев было выявлено, что примерно у 400 женщин турецкого происхождения распространенность заболевания составила 19,9% по сравнению с 6,1% в соответствии с критериями NIH [21]. У коренного населения, состоящего из 248 аборигенов и/или жителей островов Торресова пролива, распространенность СПКЯ составила 20,9% по Роттердамским критериям и 15,3% по критериям NIH [22]. Как и Роттердамские, диагностические критерии СПКЯ, установленные обществом AE-PCOS, также выявили более высокую распространенность СПКЯ (15,3%) среди турецких женщин [21].

Было продемонстрировано, что у женщин с ановуляцией при отсутствии гирсутизма наблюдается высокая частота гиперандрогении, что позволяет поставить диагноз СПКЯ. Из 87 женщин, страдающих олигоменореей, у 87% наблюдался повышенный

World peace!

уровень циркулирующего тестостерона, а у 32% женщин с аменореей отмечалась гиперандрогенемия [20]. У 206 женщин, не страдающих ожирением, лабораторная диагностика выявила повышенные уровни андрогенов, соответствующие диагнозу у 87% женщин с олигоменореей и у 32% с аменореей [23]. В противовес, большинство женщин с гирсутизмом, согласно сообщениям, имели ультразвуковые признаки поликистозных яичников независимо от того, была ли у пациентки олигоменорея, аменорея или регулярные циклы [20, 24]. У этих женщин повышенный уровень циркулирующих андрогенов может способствовать развитию поликистозных яичников. Это подтверждается исследованиями, в которых у женщин и мужчин-транссексуалов, получающих лечение андрогенами, появляются типичные признаки синдрома поликистозных яичников [25].

Семейные случаи

Хорошо описано, что СПКЯ имеет тенденцию к распространению в семьях [26]. Кроме того, в нескольких исследованиях рассматривалась распространенность СПКЯ среди родственников первой степени. На основании клинических данных и лабораторного подтверждения гиперандрогении, ановуляции и поликистоза яичников вероятность СПКЯ у сестер и матерей женщин с СПКЯ была значительно выше, чем у здоровых женщин в группе контроля. В исследовании 115 сестер 80 пробандов СПКЯ был выявлен у 22% детей репродуктивного возраста, в то время как гиперандрогенемия была обнаружена еще у 24% [26]. Дополнительные исследования семей с СПКЯ показали, что от 32 до 66% сестер и от 24 до 52% матерей имели этот синдром [27, 28]. И напротив, обследование сестер и матерей жительниц Турции с СПКЯ выявило показатели 16 и 8% соответственно. В большинстве этих исследований распространенность инсулинорезистентности и нарушенной толерантности к глюкозе была значительно выше у родственников по сравнению со здоровыми людьми из группы контроля.

Фенотип СПКЯ для мужчин и братьев пациенток с СПКЯ не был установлен. Однако было показано, что уровень циркулирующего дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) у родственников первой степени мужского пола значительно выше, чем у людей контрольных групп без родственных связей, с сопоставимым ИМТ [30]. Сывороточный тестостерон, ГСПГ, ЛГ и ФСГ были одинаковыми в разных группах.

В совокупности эти результаты указывают на то, что родственницы женщин с СПКЯ первой степени подвержены значительному риску развития СПКЯ. Полученные результаты подтверждают генетическую основу гиперандрогенемии, которая, по крайней мере частично, может объяснять семейный характер этого заболевания.

Клинические проявления

- Избыточный рост волос начинается во время или вскоре после полового созревания.
- Нерегулярные менструальные кровотечения обычно стойко сохраняются после менархе.
- Поликистозный яичник характерен, но не абсолютно патогномоничен для СПКЯ.
- У большинства женщин с СПКЯ присутствуют ожирение и нарушение секреции инсулина.
- Женщины с СПКЯ часто обращаются за лечением по поводу бесплодия.

Гирсутизм

Наиболее характерной и заметной клинической особенностью СПКЯ является гирсутизм, степень которого варьируется от легкой до тяжелой. Скорость роста волос имеет огромное клиническое значение; постепенный и прогрессирующий рост указывает на функциональную этиологию, тогда как быстрое появление густых, пигментированных волос часто предполагает неопластический источник продукции андрогенов. При СПКЯ повышенный рост волос обычно обнаруживается на щеках, верхней губе и подбородке, с распространением вниз до области шеи (*рис. 21.1*). Такая картина гирсутизма может сопровождаться расширением зоны роста лобковых волос до пупка и избыточным ростом волос на конечностях, брюшной стенке и спине, хотя эти области не считаются специфическими участками роста волос, обусловленного половыми гормонами. В более тяжелых случаях волосы могут появляться на груди. Прогрессирующая гиперандрогения может сопровождаться височным облысением и облысением по мужскому типу. При СПКЯ степень выраженности гирсутизма вариативно коррелирует с концентрацией андрогенов в сыворотке крови. Однако индивидуальные различия в росте волос отражают этнические различия, которые являются причиной незначительных нюансов в распространенности СПКЯ в разных частях мира [18, 31–33].

Гирсутизм, как правило, диагностируют с помощью модифицированной шкалы Ferriman–Gallwey (F–G), при этом итоговый балл должен составлять по меньшей мере 8 как у афроамериканок, так и у женщин европеиоидной расы репродуктивного возраста [34]. Ограничения оценки по F–G включают субъективный характер шкалы, слабую корреляцию с гиперандрогенемией, неспособность учитывать рост волос в других областях (например, бакенбарды, ягодицы), различные оценки гирсутизма в различных популяциях и отсутствие инструмента оценки психологического воздействия гирсутизма на самочувствие женщины. Однако с помощью анамнеза и обследования можно выявить отдельных женщин с повышенным оволосением, подверженных риску основного заболевания, требующего лечения, влияющего на фертильность или имеющего медицинские или генетические последствия [34].

Было предпринято несколько попыток по оценке активности андрогенного рецептора (АР) у женщин с СПКЯ. Однако результаты оказались противоречивыми [35–38]. Ген АР кодирует полиморфизм CAG-повтора переменной длины в транзакционном домене X-хромосомы, определяющей активность белка АР.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

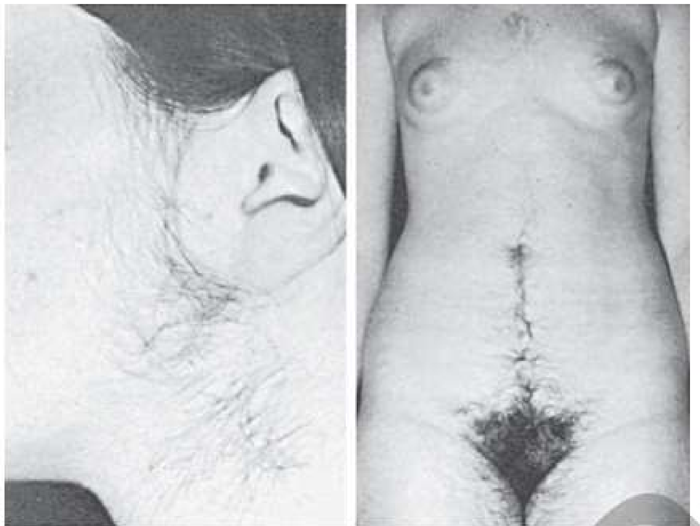


РИС. 21.1. Умеренно выраженный гирсутизм у молодой женщины. Обращает на себя внимание распределение волос по мужскому типу

Было показано, что в норме число повторов CAG колеблется от 8 до 35 [39]. В частности, длина повтора CAG и активность АР находятся в обратной корреляции [40, 41] в недавнем крупном исследовании 330 женщин с СПКЯ и 289 контрольных, более короткое число повторений КАГ было связано с женщинами с СПКЯ [42]. Отличительной особенностью этого исследования было то, что для диагностики СПКЯ использовались критерии NIH, которые обеспечивали доказательства гиперандрогении, тогда как в большинстве предыдущих исследований использовались критерии, в которые не обязательно включали гиперандрогению. Однако неясно, объясняет ли изменение активности АР непоследовательную корреляцию между гирсутизмом и уровнем циркулирующих андрогенов в некоторых этнических группах женщин с СПКЯ.

Другой фактор, который может способствовать воздействию андрогенов на волосяной фолликул, — это скорость превращения тестостерона в его более биологически активный метаболит, дигидротестостерон, при участии ферментов. Рост волос может варьироваться в зависимости от активности 5α-редуктазы [43]. Существуют две формы (изоферменты) 5α-редуктазы: тип 1 и тип 2. Исследования показали, что изофермент типа 2 преобладает в волосяных фолликулах бороды и генитальных волосах, а также в семенниках и предстательной железе [44]. К сожалению, отсутствуют данные об активности 5α-редуктазы в волосяных фолликулах женщин с СПКЯ. Исследование восстановленных метаболитов 5α показало более высокое их содержание у женщин с СПКЯ по сравнению с контролем. Кроме того, экспрессия 5α-редуктазы — мессенджера рибонуклеиновой кислоты (мРНК) в гранулезных и текальных клетках фолликулов, полученных от женщин с СПКЯ, была выше, чем в фолликулах здоровых женщин [48]. Эти результаты согласуются с сообщением о том, что генетически полиморфные типы двух изоформ 5α-редуктазы коррелировали с повышенным риском развития СПКЯ [49, 50].

Нарушение менструального цикла

При СПКЯ менструальная дисфункция в основном характеризуется нерегулярными, редкими или отсутствующими менструальными кровотечениями. Как правило, эта картина кровотечения является продолжением ситуации нерегулярных кровотечений после менархе, когда ежемесячный менструальный цикл так и не устанавливался. У некоторых женщин начало хронической ановуляции наступает после подросткового возраста, но это нетипично. Длительное обильное кровотечение должно рассматриваться на предмет наличия аномальной гиперплазии эндометрия и даже аденокарциномы эндометрия. У 10% женщин с СПКЯ могут наблюдаться регулярные овуляторные циклы [52, 53]. Это примечательно тем, что наличие в анамнезе регулярных менструальных циклов не исключает диагноза. Есть данные, что в конце репродуктивного периода жизни у женщин с СПКЯ начинаются регулярные овуляции по неизвестным причинам [54]. Женщины старшего возраста с СПКЯ и регулярными менструальными циклами, по-видимому, имеют меньший фолликулярный резерв, более высокие уровни сывороточного ФСГ и более низкие уровни андрогенов по сравнению с ровесницами, страдающими СПКЯ и персистирующей ановуляцией [55]. Могут ли изменения в популяции фолликулов или изменения в эндокринной среде яичников определять возобновление овуляции у женщин с СПКЯ в позднем возрасте, еще предстоит определить.

Морфология яичников

В классическом описании поликистозного яичника Stein и Leventhal отметили во время операции, что кора яичника содержит многочисленные периферические антральные фолликулы, а строма яичника утолщена, составляя по меньшей мере 25% медуллярной части яичника. Гиперплазированная медуллярная строма, по-видимому, смещала кистозные фолликулы к периферии (*рис. 21.2*). Последующее внедрение ультразвуковой визуализации облегчило клиническую идентификацию

World peace!

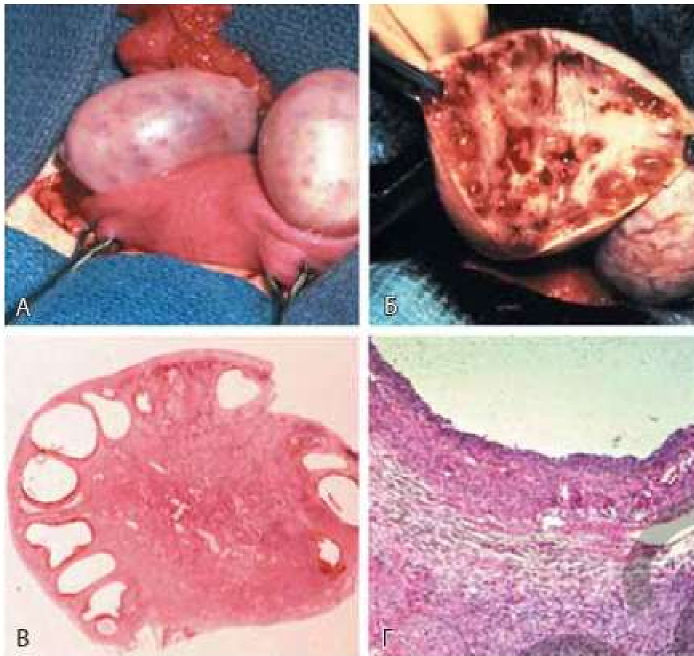


РИС. 21.2. Макро- и микроскопические характеристики поликистозных яичников: А. Двустороннее увеличение яичников, гладкая и утолщенная капсула; **Б.** На разрезе во всем корковом слое яичника обнаруживаются множественные фолликулярные кисты, окруженные гиперплазированной стромой; **В.** Субкапсулярные антральные фолликулы, остановившиеся на средней стадии развития; **Г.** Гиперплазия клеток текального слоя; обращает на себя внимание относительно тонкий слой гранулезных клеток

поликистозных яичников, хотя морфологические критерии были неоднозначны [19, 56–58]. В 2003 г. описание поликистоза яичника было утверждено (*рис. 21.3*) на консенсусной конференции в Роттердаме, Голландия. Поликистозным было предложено считать яичник, в котором определялись 12 или более фолликулов на яичник, независимо от их расположения, или яичника объемом более 10 см³ [6]. В настоящее время это определение получило всеобщее признание. Однако с появлением нового оборудования и передовых технологий точность подсчета фолликулов повысилась. В недавнем докладе целевой группы было рекомендовано увеличить пороговое количество фолликулов, учитываемое при определении морфологии поликистозных яичников до более чем 25 фолликулов на яичник, чтобы избежать морфологической гипердиагностики поликистозных яичников и неправильного диагноза СПКЯ [59]. Новая рекомендация гарантирует стандартизацию



РИС. 21.3. Поликистозный яичник на УЗИ (Любезно предоставлено доктором G. Garzo)

методов подсчета фолликулов и валидацию порогового значения, определяющего избыток фолликулов. Кроме того, следует оценить ценность этой новой рекомендации в клинической практике. До тех пор пока эти меры не будут определены, используются текущие ультразвуковые критерии: или 12 или более фолликулов на яичник или объем яичников более 10 см³.

Приведенное выше описание поликистозного яичника не следует путать с ультразвуковыми изменениями яичников у женщин, выздоравливающих после гипогонадотропного гипогонадизма. У таких женщин часто встречается рост многочисленных мелких антральных фолликулов, что может напоминать поликистоз яичника. У женщин, проходящих индукцию овуляции, в результате стимуляции яичников может произойти образование множественных фолликулов. Таким образом, клиническую картину мультифолликулярного яичника или поликистозного яичника следует рассматривать в рамках конкретной ситуации.

В то время как ультразвуковое выявление поликистозных яичников при наличии типичных клинических признаков рассматривается как признак синдрома, было четко продемонстрировано, что морфология поликистозных яичников может быть обнаружена у нормально овулирующих женщин без гиперандрогении в анамнезе [60]. В исследовании с участием 104 молодых датских женщин с поликистозом яичников, определявшемся по УЗИ, было обнаружено, что только у 43 из них были выявлены другие симптомы, соответствующие критериям СПКЯ [61]. Таким образом, 58% женщин с поликистозом яичников были практически здоровы, без менструальных нарушений или признаков гиперандрогении. Аналогично недавно было показано, что поликистоз яичников является относительно

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

распространенным заболеванием у большого числа здоровых женщин с хорошими показателями в возрасте от 25 до 45 лет. Из 257 женщин поликистоз яичников был выявлен в целом у 32%, причем наибольший процент (62%) наблюдался у женщин в возрасте от 25 до 30 лет с последующим прогрессирующим снижением частоты в старших группах (*рис. 21.4*). Физиологическая роль поликистозных яичников у здоровых женщин неясна, хотя длительное исследование показало, что у них нет повышенного риска развития СПКЯ [63]. Таким образом, хотя обязательная идентификация морфологии поликистозных яичников для установления диагноза представляется клинически целесообразной, морфогенез поликистозных яичников необязательно может быть патогномоничным для данного заболевания.

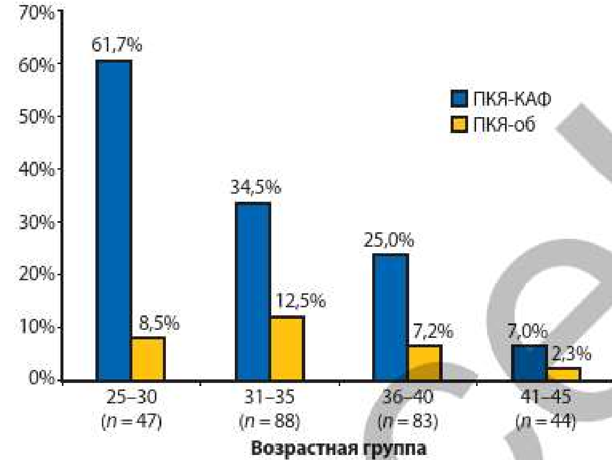


РИС. 21.4. Распределение по возрастным группам испытуемых, удовлетворяющих требованиям по количеству антральных фолликулов (КАФ) и объему (об) поликистозных яичников (ПКЯ) в соответствии с Роттердамскими критериями (Из: Johnstone EB, Rosen MP, Neril R, et al: The polycystic ovary post-Rotterdam: a common, age-dependent fi nding in ovulatory women without metabolic significance. *J Clin Endocrinol Metab* 95:4965–4972, 2010)

Ожирение

Распространенность ожирения как всемирной эпидемии резко возросла за последние два десятилетия. В Соединенных Штатах почти две трети женщин имеют избыточный вес или ожирение [64–66], в Австралии — около половины [67]. Аналогичное увеличение доли людей с избыточным весом и ожирением имело место и в других странах, причем распространенность ожирения возрастала также и среди лиц репродуктивного возраста [68]. Ожирение — это патологическое состояние избытка жира в организме, которое тесно связано с инсулинорезистентностью [69–71]. Ожирение увеличивает риск развития гипертонии, дислипидемии, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний и повышает уровень смертности от всех причин [72].

Хотя распространенность ожирения среди женщин с СПКЯ также со временем возросла, ожирение само по себе не является патогномоничным симптомом СПКЯ [73], особенно с учетом того, что 40–50% женщин с СПКЯ не страдают ожирением. Скорее всего, ожирение взаимосвязано с гиперандрогенией, ухудшая клинические характеристики при СПКЯ или, возможно, способствуя развитию СПКЯ у людей из групп повышенного риска [74, 75]. Вопрос предрасположенности женщин с СПКЯ к ожирению остается открытым. Постпрандиальный термогенез при СПКЯ может быть снижен [76], но расход энергии в покое при СПКЯ, по-видимому, эквивалентен таковому у здоровых людей с нормальным весом из группы контроля [77]. Интересно, что у женщин с СПКЯ, не страдающих ожирением, наблюдается снижение использования липидов в качестве метаболического субстрата во время ночного голодания по сравнению с нормальными женщинами, что позволяет предположить, что в основе усиленного набора веса у женщин с СПКЯ может лежать нарушение транзакции липидов в углеводный/белковый обмен (*рис. 21.5*) [78].

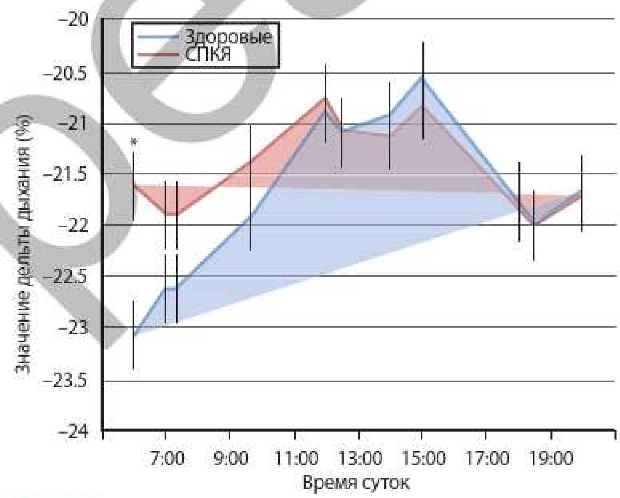


РИС. 21.5. Анализ утренних и вечерних образцов выдыхаемого воздуха на δ¹³C в долях на миллион (обозначается в ‰), взятых у здоровых женщин и у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Наблюдаемые средние значения показаны *синими линиями* у здоровых женщин и *красными* у женщин с СПКЯ ($\delta^{13}C = {}^{13}CO_2$ [углеводный/белковый обмен]/${}^{12}CO_2$ [окисление липидов]). Поскольку липиды обогащены более легкими изотопами углеродов, чем углеводы или белки, окисление жиров вызывает снижение содержания в выдыхаемом воздухе $\delta^{13}CO_2$ по сравнению с дыханием во время углеводно-белкового обмена (Из: Whigham LD, Butz DE, Dashti H, et al: Lipid oxidation in women with polycystic ovary syndrome. *Curr Metabolomics* 2:269–278, 2014)

Женщины с СПКЯ, диагностированным по NIH, склонны к накоплению абдоминального жира с увеличением массы тела [79, 80], что приводит к повышению соотношения талии и бедер по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ [80, 81]. Этот тип распределения жира преимущественно в абдоминальной области, также называемый андроидным ожирением, способствует инсулинорезистентности за счет увеличения интраабдоминального (висцерального) жира и встречается при избыточном весе/ожирении с СПКЯ и другими состояниями гиперандрогении, сопровождает метаболический синдром как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (см. ниже) [82–84]. Имеют ли СПКЯ женщины с меньшей степенью ожирения сходные, но менее заметные особенности распределения жира в организме, неясно, поскольку исследование, сопоставлявшее женщин с СПКЯ и женщин из контрольной группы по показателям ИМТ и общей массе

World peace!

Табл. 21.1. Характеристики жировых отложений при синдроме поликистозных яичников с нормальной массой тела в зависимости от возраста и индекса массы тела у женщин с нормоандрогенией и сохранной овуляцией (среднее значение ± СО)

Общий объем в организме по данным ДРА	Н (n = 13)	СПКЯ (n = 6)	Значение *P*
Общий объем жира в организме (кг)	19,8 ± 0,9	21,2 ± 1,7	0,5
Общий объем жира в организме (%)	31,5 ± 0,8	34,0 ± 1,3	0,1
Общая тощая масса тела (кг)	40,4 ± 1,3	39,8 ± 2,2	0,8
Андроидные жировые отложения (кг)	1,1 ± 0,1	1,5 ± 0,2	0,02
Андроидные жировые отложения (%)	5,5 ± 0,2	7,1 ± 0,5	0,02
Гиноидные жировые отложения (кг)	4,3 ± 0,2	4,4 ± 0,3	0,9
Гиноидные жировые отложения (%)	21,9 ± 0, 4	20,8 ± 0,4	0,08
МРТ брюшной полости	**Н (n = 14)**	**СПКЯ (n = 6)**	**Значение *P***
ПК жир в области живота (кг)	4,4 ± 0,2	5,0 ± 0,4	0,2
Внутрибрюшной жир (кг)	1,8 ± 0,1	2,4 ± 0,3	0,03

ДРА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; Н — норма; ПК — подкожная (Из: Dumesic DA, Akopians AL, Madrigal V, et al: Hyperandrogenism is accompanied by preferential intra-abdominal fat storage in lean polycystic ovary syndrome women. *J Clin Endocrinol Metab*. 101:4178–4188, 2016.)

жира в организме, отметило сходное регионарное распределение жира (т.е. подкожные абдоминальные, интраабдоминальные и глютеофеморальные жировые отложения) в разных группах женщин, несмотря на инсулинорезистентность у женщин с СПКЯ [85]. Однако в последнее время сложные рентгенографические методы визуализации у женщин с СПКЯ продемонстрировали увеличение абдоминального жира, провоцирующего развитие гиперинсулинемии из-за резистентности к инсулину при широком диапазоне ИМТ, сопровождающееся гиперандрогенией [86], что соответствует большей жировой массе интраабдоминально у женщин с СПКЯ и нормальной массой тела, нежели у женщин контрольной группы соответствующего возраста и ИМТ (*табл. 21.1*) [87]. Напротив, у здоровых женщин с гиноидным ожирением обычно наблюдается повышенное накопление жира в области бедер, ягодиц и голеней.

Инсулинорезистентность

Доказано, что у женщин с СПКЯ в результате их заболевания имеются инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [81, 88, 89]. Распространенность непереносимости глюкозы или диабета 2-го типа при СПКЯ, по данным литературы, составляет около 40%, в зависимости от изучаемой популяции [90, 91]. То, что резистентность к инсулину часто встречается при ожирении, может отчасти объяснить довольно широкую распространенность этого заболевания. Тем не менее, независимо от ожирения, наличие нарушения действия инсулина при СПКЯ было четко установлено [81]. Как правило, степень инсулинорезистентности определяется как умеренная, хотя распространенность непереносимости глюкозы и в последующем диабета, по данным литературы, достигает 31 и 7,5% соответственно. Более того, у этих людей прогрессирование диабета, по-видимому, происходит относительно быстро [92, 93]. Обычно гипергликемия натощак не проявляется; вместо этого наблюдается первичное нарушение постпрандиального поглощения глюкозы, что приводит к выраженной периферической инсулинорезистентности [94, 95].

Кроме того, что женщины с СПКЯ предрасположены к инсулинорезистентности и находятся в группе повышенного риска развития диабета, также существуют доказательства того, что у их родственников первой линии проявляются нарушение метаболизма глюкозы и секреции инсулина. Важно отметить, что эта предрасположенность охватывает как сестер, так и братьев [96, 97]. Помимо повышенного риска развития диабета, существуют косвенные доказательства того, что резистентность к инсулину может ухудшить клинические проявления СПКЯ. Было показано, что прием инсулиноснижающих препаратов улучшает чувствительность к инсулину, снижает уровень андрогенов и восстанавливает овуляцию у некоторых, но не у всех пациенток с этим расстройством [98–101]. Резистентность к инсулину также может способствовать метаболической дисфункции при СПКЯ, в том числе повышать вероятность развития нарушений липидного обмена [102, 103]. Кроме того, связь инсулинорезистентности с распределением висцерального жира подчеркивается смещением центрального жира в периферические отделы с улучшением чувствительности к инсулину после приема инсулиноснижающих препаратов или снижения веса [100, 104].

Помимо увеличения распространенности нарушений толерантности к глюкозе и риска развития сахарного диабета 2-го типа у женщин с СПКЯ, по-видимому, увеличивается скорость прогрессирования заболевания. Несколько исследований показали, что у этих людей стимулируется переход снижения толерантности к глюкозе в диабет 2-го типа [91, 92, 105]. Этот процесс усиливается при наличии ожирения у самих пациентов или сахарного диабета 2-го типа в семейном анамнезе.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Депрессия и тревожные расстройства

В недавних исследованиях начали изучать связь СПКЯ с проблемами качества жизни, включая расстройства настроения и тревожность. Большинство исследований содержат метаанализы, отражающие повышенную частоту депрессии и тревоги. В метаанализе 12 исследований женщины с СПКЯ имели более высокие показатели депрессии и тревожности по сравнению с контрольной группой [106]. В соответствии с этими выводами большой метаанализ 28 исследований показал более высокую распространенность депрессии и тревоги среди женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой [107]. Кроме того, проблемы качества жизни также меньше затрагивали женщин с СПКЯ. Однако в этих исследованиях подчеркивалось, что степень эмоциональных расстройств была легкой и необязательно выходила за пределы нормального диапазона. Напротив, в систематическом обзоре Dokras и др. у женщин с СПКЯ наблюдалось значительное повышение частоты нарушений настроения и тревожных расстройств по сравнению с контрольными группами, сопоставимыми по возрасту. Эти результаты подтверждают результаты наблюдения, что у женщин с СПКЯ показатели депрессии, тревожности и социальной фобии были выше, чем в контрольной группе [110]. В недавнем общенациональном популяционном когортном исследовании, включавшем 5431 женщину с СПКЯ и 21 724 женщины с сопоставимыми параметрами из группы контроля без СПКЯ, риск вновь диагностированных депрессивных и тревожных расстройств после включения в исследование был несколько выше в группе женщин с СПКЯ [111]. В совокупности эти результаты, по-видимому, свидетельствуют о том, что женщины с СПКЯ имеют повышенный риск развития расстройств настроения и тревожности, хотя их связь с СПКЯ и/или сопутствующими заболеваниями требует дальнейшего изучения.

Акне и черный акантоз

У женщин с СПКЯ может наблюдаться повышенная жирность кожи в результате чрезмерной стимуляции сальных желез усиленной выработкой андрогенов. Однако повышенная активность сальных желез при СПКЯ не связана с акне и не коррелирует с повышением выработки андрогенов яичниками. Поэтому как изолированный симптом акне не следует рассматривать в качестве признака СПКЯ.

Возможно, более патогномоничным является обнаружение *acanthosis nigricans*, который наблюдается у 5–50% гиперандрогенных женщин и связан с наличием и тяжестью гиперинсулинемии. Это состояние характеризуется появлением на коже симметричных темных бархатистых бляшек, которые чаще всего могут обнаруживаться на затылке, в областях повышенной нагрузки и трения, таких как кожные складки, и на опорных поверхностях, таких как костяшки пальцев и локти (*рис. 21.6*). *Acanthosis nigricans* является следствием эпидермального гиперкератоза и пролиферации дермальных фибробластов. Нет никаких признаков



РИС. 21.6. Черный акантоз (acanthosis nigricans). Обращает на себя внимание темный бархатистый налет на затылке, напоминающий гиперпигментацию у пациентки с тяжелой инсулинорезистентностью, гирсутизмом и поликистозом яичников

увеличения количества меланоцитов или отложений меланина, несмотря на кажущуюся повышенную пигментированность. *Acanthosis nigricans* считается потенциальным маркером инсулинорезистентности и диабета у взрослых. Уменьшение гиперинсулинемии связано с улучшением состояния потемневших участков кожи.

Бесплодие

СПКЯ является ведущей причиной ановуляторного бесплодия [19, 113]. Приблизительно у 75–85% женщин с СПКЯ имеется определенная степень овуляторной дисфункции [12], хотя овуляция может иногда случаться. Не менее важно, что у женщин с СПКЯ с регулярными менструальными циклами также может не быть овуляции, как показано в исследовании Chang и др., в котором у 16% из 316 женщин с СПКЯ с гиперандрогенией и олигоановуляцией были нормальные менструальные циклы (т.е. с интервалами от 27 до 34 дней) [114].

СПКЯ также часто сопровождается ожирением как дополнительным фактором риска развития ановуляции [115]. Хотя эндокринные нарушения, лежащие в основе овуляторной дисфункции у женщин с ожирением и СПКЯ, остаются невыясненными, СПКЯ и ожирение, вероятно, взаимодействуют в плане нарушения овуляции, причем генез овуляторной дисфункции у пациенток с СПКЯ и нормальным весом, либо с ожирением представляется различным [116]. У больных с СПКЯ и нормальной массой тела основными факторами, определяющими развитие измененных фолликулов, являются, по-видимому, гиперсекреция ЛГ и гиперандрогения; с повышением инсулина также усиливается действие гонадотропина на стероидогенез яичников и дифференцировку гранулезных клеток. С другой стороны, у пациенток с СПКЯ и ожирением более важными факторами нарушения развития фолликулов и созревания яйцеклеток, чем ЛГ, могут быть метаболические, включая нарушение гомеостаза глюкозы и инсулина и адипогенную дисфункцию. Это объясняет

тот факт, что снижение массы тела может восстановить овуляцию и фертильность у многих пациентов с ожирением и СПКЯ, но не у пациенток с нормальным весом и СПКЯ, которым требуется индукция овуляции [116].

Фетальное происхождение синдрома поликистозных яичников

- Изменения внутриутробной среды матери и плода могут предрасполагать к СПКЯ после рождения.
- Воздействие избытка андрогенов или инсулина на плод может спровоцировать развитие СПКЯ у взрослых.

Изменения в окружающей среде матери и плода могут определять развитие заболевания у взрослого человека через эпигенетические модификации генов, которые у плода влияют на вероятность развития заболевания после рождения [117]. Например, женщины с врожденными вирилизирующими опухолями надпочечников или классической ВГН на фоне дефицита 21-гидроксилазы имеют повышенный риск развития СПКЯ-подобного синдрома во взрослом возрасте [118–121], когда избыток женских фетальных андрогенов работает в качестве модификатора фенотипической экспрессии СПКЯ после рождения. Однако эта связь между гиперандрогенией в утробе матери и фенотипической экспрессией СПКЯ во взрослом возрасте остается спорной, поскольку у женщин, рожденных от близнецов противоположного пола, не наблюдается повышенной частоты развития признаков СПКЯ, при том что они на пренатальном этапе развития находятся в одной среде с близнецом мужского пола, что увеличивает воздействие андрогенов на них [122]. Кроме того, длина второго пальца по отношению к четвертому пальцу (пальцевой индекс) как анатомический маркер внутриутробного воздействия андрогенов изменяется у некоторых [123, 124], но не у всех [125, 126] женщин с СПКЯ, как и в эксперименте у взрослых самок макаки-резус, пренатально подвергшихся воздействию андрогенов, с признаками СПКЯ [127]. Повышенные уровни тестостерона в пуповинной крови также встречаются у некоторых [128, 129], но не у всех [130, 131] детей, рожденных от матерей с СПКЯ, возможно, из-за вариабельности плацентарного стероидогенеза [130, 131] или различий в сроках сбора пуповинной крови [128, 130, 132] после критического периода дифференцировки яичников человека [133–135].

Возможно, более важен тот факт, что уровень тестостерона в амниотической жидкости во втором триместре обычно выше у плодов мужского, чем женского пола (что позволяет использовать более широкий диапазон его уровня для половой дифференцировки плода), чем уровень тестостерона в крови из пупочной вены, который одинаков для плодов любого пола [136]. Так происходит потому, что преходящее повышение гонадотропинов гипофиза в середине беременности увеличивает выработку андрогенов семенниками в большей степени по сравнению с яичниками, временно повышая уровень циркулирующих андрогенов у плода мужского пола по сравнению с плодом женского пола [137]. В этой связи 40% плодов среднего срока

Табл. 21.2. Содержание тестостерона в околоплодных водах во втором триместре беременности (нмоль/л) у беременных с синдромом поликистозных яичников и гиперандрогенией, и без него

Пол плода	N	Среднее	СО
Матери из группы контроля			
Плод мужского пола	21	0,80 *	0,16
Плод женского пола	24	0,36	0,10
Матери с СПКЯ			
Плод мужского пола	17	0,87 *	0,21
Плод женского пола	13	0,53 **	0,12

* P < 0,001 разница между плодами разного пола; ** P < 0,02 женский плод: контроль по сравнению с матерями, страдающими СПКЯ. СО — стандартное отклонение (Из: Dumesic DA, Goodarzi MO, Chazenbalk GD, Abbott DH: Intrauterine environment and polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 32:159–65, 2014 (адаптировано из: Palomba S, Marotta R, Di Cello A, et al: Pervasive developmental disorders in children of hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal case-control study. *Clin Endocrinol* 77:898–904, 2012).

гестации женского пола имеют повышенный уровень сывороточных андрогенов в пределах нормального диапазона для плодов мужского пола [137, 138]. Кроме того, уровень тестостерона в амниотической жидкости повышен у плодов женского пола от матерей с СПКЯ по сравнению со здоровыми матерями [124], что позволяет предположить наличие влияния гиперандрогении на развитие плода женского пола, с учетом наличия критического интервала времени во втором триместре, когда восприимчивый плод подвергается воздействию избытка андрогенов (*табл. 21.2*).

В подтверждение этого в яичнике плода человека на среднем сроке гестации имеется несколько стероидогенных ферментов; гены, кодирующие несколько стероидных сигнальных путей и восприимчивые рецепторы к стероидам, инсулину, инсулиноподобному фактору роста (ИПФР)-1 и ИПФР-2 [133, 135, 139, 140]. Яичник также способен синтезировать андрогены [133, 135, 139–142] из-за присутствия в строме и текальных клетках, содержащих 17α-гидроксилазу-17, 20-лиазу (P450c17), основного фермента, отвечающего за синтез андрогенов [133]. Как доказательство культивированные человеческие фетальные яичники на этом сроке гестации могут метаболизировать сульфат прегненолона до ДГЭА и андростендиона (А) [141] и выделять в меньших количествах ДГЭА, прогестерон и эстрон; при меньшем содержании андростендиона и эстрадиола [142]. Несмотря на отсутствие функционирующих ЛГ-подобных рецепторов [142], яичник плода человека на средних сроках гестации может производить андрогены *in vivo* в ответ на инсулин, поскольку предыдущие исследования показали повышенный уровень тестостерона в амниотической жидкости у женщин с диабетом [143], а также с гирсутизмом, текальными кистами и кистами желтого тела, и гиперплазией текальных клеток у их мертворожденных детей женского пола [144, 145].

Но какова связь между материнской средой и избытком андрогенов в утробе матери? Хотя уровни андрогенов материнской сыворотки в середине беременности выше при СПКЯ, чем у здоровых женщин [146], вряд ли материнские андрогены непосредственно определяют развитие СПКЯ у потомства, если активность

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ароматазы плаценты нормальная [132]. С другой стороны, повышенный риск интолерантности к глюкозе у женщин — матерей с СПКЯ может вызвать внутриутробную гипергликемию, которая стимулирует высвобождение фетального инсулина для стимуляции выработки андрогенов и/или фолликулогенеза в яичниках плода [147–150]. В качестве примера пренатальное введение тестостерона самкам макаки-резус ухудшает гомеостаз глюкозы и инсулина у матери и плода и стимулирует высвобождение инсулина у плода и то же самое происходит в экспериментах с другими животными, у которых метаболическая дисфункция у матери и избыток андрогенов у плода связаны со взрослыми СПКЯ-подобными фенотипами [152].

Такая дисфункция в системе взаимодействия матери и плода может лежать в основе нескольких эндокринных предпосылок к развитию СПКЯ. У младенцев-девочек, рожденных от матерей с СПКЯ, выявляется гиперпродукция антимюллерового гормона (АМГ) как маркера роста фолликулов, который сохраняется в препубертатном периоде и уменьшается, если матери с СПКЯ получают метформин во время беременности с момента зачатия или до него [153, 154]. Также уровень лептина в сыворотке крови девочек, рожденных от матерей с СПКЯ, положительно коррелирует с массой тела при рождении и ИМТ матери в середине беременности, в то время как увеличение яичников и гиперинсулинемия у детей женского пола с СПКЯ коррелируют в период полового созревания с гиперсекрецией ЛГ и избытком андрогенов [156–158]. Низкая масса тела младенцев при рождении у женщин — жительниц Чили и Ирана с СПКЯ [129, 159] и преждевременное половое созревание, сопровождающее СПКЯ у жительниц Северной Испании [160], дают основания подозревать нарушение доступности питательных веществ для плода из-за плацентарной недостаточности. Однако может иметь место и определяющее воздействие на развитие плода после рождения, несмотря на нормальную массу тела ребенка при рождении [130, 150, 161–164]. Например, пренатальная андрогенизация самок макаки-резус ухудшает фетальный глюкозо-инсулиновый гомеостаз, не влияя на вес ребенка при рождении, и увеличивает рост при рождении [151] как предшественник взрослого СПКЯ-подобного фенотипа, включающего повышенное отложение жира в подкожной клетчатке абдоминальной области [165–167] и висцерально [168].

Синдром поликистозных яичников в подростковом возрасте

- Гиперандрогения, вероятно, является самым достоверным маркером СПКЯ в подростковом возрасте.
- Сохранение нерегулярных кровотечений более 2 лет после менархе соответствует СПКЯ.
- Ожирение в подростковом возрасте увеличивает тяжесть синдрома.
- Распространены резистентность к инсулину и стеатогепатоз.
- Преждевременные пубархе увеличивают вероятность СПКЯ в подростковом возрасте.

Критерии диагностики

Диагностические критерии СПКЯ в подростковом возрасте до конца не установлены [169]. Хотя у девочек-подростков проявляются сходные клинические признаки этого расстройства, как и у взрослых женщин, интерпретация значительной симптоматики требует дальнейшего изучения.

Признаки избытка андрогенов

Пожалуй, самым достоверным показателем СПКЯ в подростковом возрасте является клинически манифестная гиперандрогения, о которой свидетельствует гирсутизм. Количественная оценка избыточного роста волос у взрослых женщин проводится по шкале F–G, а вот информации о гирсутизме у девочек-подростков недостаточно. В одно из исследований включили 856 девочек — представительниц европеоидной и афроамериканской расы в возрасте 9 и 10 лет, за которыми наблюдали в течение 9 лет, наличие волос на верхней губе оценивалось по шкале F–G [170]. У девочек в постменархе доля тех, у кого рост волос соответствовал 1-й степени, составила 15,8%, 2-й — 12,4%, 3-й — 2,1% и 4-й — 0,6%. Примечательно, что эта распространенность аналогична той, о которой сообщалось у 430 женщин с соответствующими показателями в возрасте от 15 до 24 лет, посещающих общую медицинскую амбулаторию [171]. Это говорит о том, что шкала F–G может быть использована для количественной оценки роста волос у подростков. Интересно, что при анализе роста волос у норвежских и голландских женщин с гирсутизмом и без него было выявлено, что сумма баллов по оценке состояния волосяного покрова на губах, подбородке и в лобковой области была достаточно чувствительным показателем для того, чтобы различить наличие либо отсутствие гирсутизма [172, 173]. Эти области тела легко доступны для осмотра и могут обеспечить удобную клиническую оценку роста волос у девочек-подростков в условиях медицинского кабинета.

Важно подчеркнуть, что в подростковом возрасте изолированный умеренный рост волос не следует рассматривать как клиническое свидетельство гиперандрогении [169]. Однако умеренный гирсутизм, сопровождающийся нарушениями репродуктивной или метаболической функции, может потребовать дальнейшей диагностики.

Среди доказательств избытка андрогенов также присутствуют повышенный уровень общего или свободного тестостерона в сыворотке крови. В раннем подростковом возрасте циркулирующий тестостерон постепенно повышается и достигает уровня взрослого человека к 2–3 годам после менархе [174]. Эта закономерность наблюдалась у девочек с регулярными и нерегулярными менструальными циклами, а также у тех, кто страдал олигоменореей. При наличии ожирения как общий, так и свободный уровни тестостерона были заметно повышены в период полового созревания и в раннем подростковом возрасте [175]. Повышенная секреция тестостерона была связана с гиперинсулинемией, которая, вероятно, усиливала

выработку андрогенов текальными клетками и снижала уровень ГСПГ. К сожалению, лишь в немногих исследованиях проводилась тщательная оценка вариабельной секреции тестостерона в период полового созревания и раннем подростковом возрасте. Недавно сообщалось об уровне тестостерона в сыворотке крови, оцениваемом методом жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии, у девочек позднего подросткового возраста (средний возраст 17,5 лет) [176]. Примечательно, что верхний предел значений тестостерона был сопоставим с теми, которые наблюдались у здоровых взрослых женщин [177]. Эти результаты свидетельствуют о том, что референсные значения тестостерона для взрослых женщин могут использоваться для выявления гиперандрогенемии в позднем подростковом возрасте, хотя у девочек раннего подросткового возраста с подозрением на СПКЯ дискриминационные значения тестостерона могут быть ниже.

Угревая сыпь связана с гиперандрогенией и может отражать повышенную выработку андрогенов у подростков с СПКЯ. Однако акне часто встречается у девочек-подростков с частотой сообщений более 50% [178]. Причиной для угревой сыпи при нормальном половом созревании считается продукция андрогенов надпочечниками. Поскольку акне обычно наблюдается в период полового созревания и раннем подростковом возрасте, они не входят в критерии СПКЯ. Тем не менее в случаях умеренной и тяжелой степени угревых высыпаний целесообразно определить уровни андрогенов в сыворотке крови.

Нерегулярные менструальные кровотечения

В отличие от взрослых женщин, девочки-подростки часто испытывают нарушения менструального цикла после менархе и в раннем подростковом возрасте. Несколько попыток документально зафиксировать менструальные кровотечения и частоту овуляции в этой популяции выявили весьма вариабельные паттерны среди отдельных девочек [179–181]. В течение первых 2 лет после менархе ановуляция встречается часто и проявляется нерегулярным кровотечением [169]. К третьему году жизни регулярный цикл установится у 95% подростков со средним числом циклов 10 и более в год [179, 182]. И наоборот, примерно у 50% из 14–16-летних девочек с олигоменореей наблюдалась персистенция нерегулярных циклов в возрасте 18 лет [183]. Аналогичные результаты были получены у молодых девочек-подростков с олигоменореей, наблюдавшейся в течение 6 и 8 лет. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что в подростковом возрасте, по крайней мере через 2 года после менархе, характер нерегулярных менструальных кровотечений, сопровождающихся признаками избытка андрогенов, соответствует диагнозу СПКЯ.

Морфология яичников

В отличие от критериев визуализации морфологии поликистозных яичников у взрослых женщин, характерные признаки поликистозного яичника у девочек-подростков с СПКЯ не были установлены. Это связано в значительной степени с изменениями развития яичников в период полового созревания. Примечательно, что было отчетливо показано: у здоровых девочек по данным ультразвукового исследования каждый яичник может иметь более 12 фолликулов [186–189]. Эти данные свидетельствуют о том, что поликистозные яичники относительно часто встречаются в нормальной подростковой популяции. Таким образом, количество антральных фолликулов, по-видимому, является ненадежным показателем наличия СПКЯ в подростковом возрасте. Напротив, большинство исследований показали, что объем яичников имеет устойчивую структуру роста на протяжении всего периода полового созревания и подросткового возраста. В результате для оценки морфологии яичников было рекомендовано использовать объем яичников. Хотя в большинстве исследований для выявления морфологии поликистозных яичников использовалось значение более 10 $см^3$, в недавнем докладе группы экспертов, созванной Обществом педиатров-эндокринологов, было рекомендовано значение более 12 $см^3$ в качестве достаточного показателя для констатации увеличения яичников [169].

Стремясь добиться более точного изображения яичников у девочек-подростков с возможным СПКЯ, исследователи изучили применение МРТ. Brown и его коллеги описали морфологию яичников у здоровых старшеклассников и подростков с СПКЯ, диагностированным на основе наличия гирсутизма и олигоменореи [191]. При использовании МРТ у 17 из 21 здоровых девочек (81%) имели 12 и более фолликулов на яичник (*рис. 21.7*). У 5 из 21 здоровых девочек объем яичников был больше 10 мл. Аналогичные выводы были сделаны Kenigsberg и др. при МР-обследовании 39 пациенток с СПКЯ и 22 здоровых девочек, сопоставимых

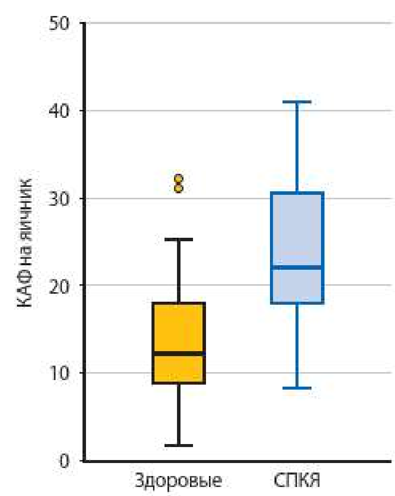


РИС. 21.7. Диаграмма размаха, показывающая количество КАФ на яичник у здоровых девочек-подростков и девочек-подростков с СПКЯ, оцененных с помощью МРТ. Горизонтальные маленькие *столбики* представляют собой диапазон от 5-го до 95-го процентиля, а *прямоугольники* указывают на диапазон от 25-го до 75-го процентиля. *Горизонтальная линия* внутри каждого прямоугольника соответствует медиане. O — значения за пределами 95-го процентиля (Из: Brown M, Park AS, Shayya RF Wolfson T, Su HI, Chang RJ: Ovarian imaging by magnetic resonance in adolescent girls with polycystic ovary syndrome and age-matched controls. *J Magn Reson Imaging* 38:689–693, 2013)

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

по возрасту и ИМТ. Большинство испытуемых страдали ожирением. В группе СПКЯ средний объем яичников и число фолликулов на яичник составили соответственно 11,8 см^3 и 12, что значительно больше, чем в группе контроля. Кроме того, при сравнении методик объем яичников, измеренный с помощью МР-визуализации, был значительно больше, чем при оценке с помощью ультразвука, тогда как сравнение количества фолликулов было невозможно из-за отсутствия четкой визуализации с помощью ультразвука. Очевидно, что МР-визуализация дает четкое изображение яичника при отсутствии жировой клетчатки; однако стоимость и недостатки этого метода вместе с отсутствием нормативных данных у подростков ограничивают рекомендации.

Было высказано предположение, что в качестве суррогатного показателя количества антральных фолликулов у взрослых может быть использован сывороточный АМГ [193]. У здоровых девочек с морфологией поликистозных яичников уровень АМГ повышен. Однако диагностическая ценность АМГ у подростков с СПКЯ до сих пор не установлена [186, 196–199].

Клиническая картина

Характерно, что в период полового созревания или в раннем подростковом возрасте симптомы СПКЯ могут проявляться незаметно, сочетаясь с изменениями, сопровождающими нормальное развитие в пубертате (см. главу 18). Развитие СПКЯ обычно можно отследить до событий пубертата, следовательно, это расстройство может быть связано с аномальной экспрессией тех факторов, которые инициируют и регулируют процесс полового созревания. Поскольку продолжительность нарушений менструального цикла, сопровождающего нормальное половое созревание, может быть различной, трудно полагаться исключительно на эту анамнестическую особенность в качестве основы для диагностики. Кроме того, если признать, что у некоторых женщин с СПКЯ сохраняется нормальная овуляторная функция, наличие регулярных циклических кровотечений не исключает этого расстройства в подростковом возрасте. Скорее всего, раннее выявление СПКЯ у девочек-подростков обусловлено в первую очередь симптомами гиперандрогении, такими как гирсутизм и акне. У пациенток с ожирением сопутствующие метаболические и репродуктивные нарушения могут создавать неопределенность относительно механизма гиперандрогении. Снижение уровня ГСПГ напрямую коррелирует с ожирением, что приводит к повышению уровня свободного тестостерона. Кроме того, у подростков с избытком массы тела, особенно с признаками черного акантоза, высока вероятность развития инсулинорезистентности с компенсаторной гиперинсулинемией, которая, как известно, подавляет ГСПГ и способствует избыточной продукции андрогенов яичниками. При постановке диагноза может быть полезно получить ультразвуковое изображение поликистозного яичника, определяемое размером или количеством фолликулов. Однако диагностическая ценность УЗИ у девочек-подростков ограничена отсутствием установленных морфологических критериев.

Хорошо известно, что у девочек-подростков с СПКЯ имеется повышение уровня циркулирующих андрогенов, а также повышенный уровень ЛГ [200, 201]. Предыдущие исследования показали, что у девочек с гиперандрогенией и вероятным СПКЯ наблюдались изменения в паттернах секреции гонадотропинов, аналогичные тем, которые были обнаружены у взрослых при СПКЯ [200–203]. Повышение концентрации сывороточного ЛГ сопровождается увеличением частоты и амплитуды его пульсовой выработки. Кроме того, были повышены средние уровни тестостерона и андростендиона в сыворотке крови. Двадцатичетырехчасовые исследования пульсирующей секреции ЛГ показали, что у девочек в предменархе с гиперандрогенией регистрируются более высокие уровни ЛГ во время бодрствования, в то время как повышение уровня ЛГ во сне было минимальным по сравнению с теми, кто соответствовал уровню развития контрольной группы [203]. В постменархе наблюдалась большая пульсовая активность ЛГ в часы бодрствования, тогда как частота пульсовой выработки данного гормона замедлялась во время сна (*рис. 21.8*). Для сравнения у здоровых девочек в постменархе уровень ЛГ был ниже, а частота пульсовой выработки этого гормона снижалась во время бодрствования, тогда как во время сна частота пульса ЛГ была значительно меньше, чем у девочек с гиперандрогенией. Таким образом, структура секреции гонадотропинов у здоровых девочек в постменархе из группы контроля напоминала таковую у девочек младшего возраста в предменархе, но с гиперандрогенией. Эти результаты позволяют предположить, что у девочек с гиперандрогенией этап нейроэндокринного полового созревания может быть ускорен по сравнению с нормальным половым созреванием. Кроме того, полученные данные ставят вопрос о том, существует ли хронологическая разница начала повышения уровня ЛГ и частоты его пульсовой выработки между девочками с гиперандрогенией и здоровыми девочками в пубертате.

Среди девочек в постменархе с нерегулярными кровотечениями было подсчитано, что примерно у 50% подростков с олигоменореей наблюдается повышенный уровень ЛГ в сыворотке крови, связанный с умеренным повышением уровня циркулирующих в крови андрогенов [201, 202, 204]. Кроме того, мы и другие исследователи показали, что у этих пациенток наблюдается повышенная скорость высвобождения ЛГ, как это было определено в ходе частых выборочных исследований, которые предполагали диагноз СПКЯ (*рис. 21.9*) [204, 205]. Примечательно, что при длительном наблюдении за олигоменореей у девочек с нормальными значениями ЛГ в сыворотке крови в конечном итоге регистрировалось развитие регулярной овуляторной функции, по сравнению с более чем половиной тех, у кого были повышены уровни ЛГ, у которых наряду с гиперандрогенией сохранялись отклонения в уровне гонадотропина. Эти интересные выводы позволяют предположить, что олигоменорея в раннем подростковом возрасте может быть связана с эндокринным фенотипом СПКЯ

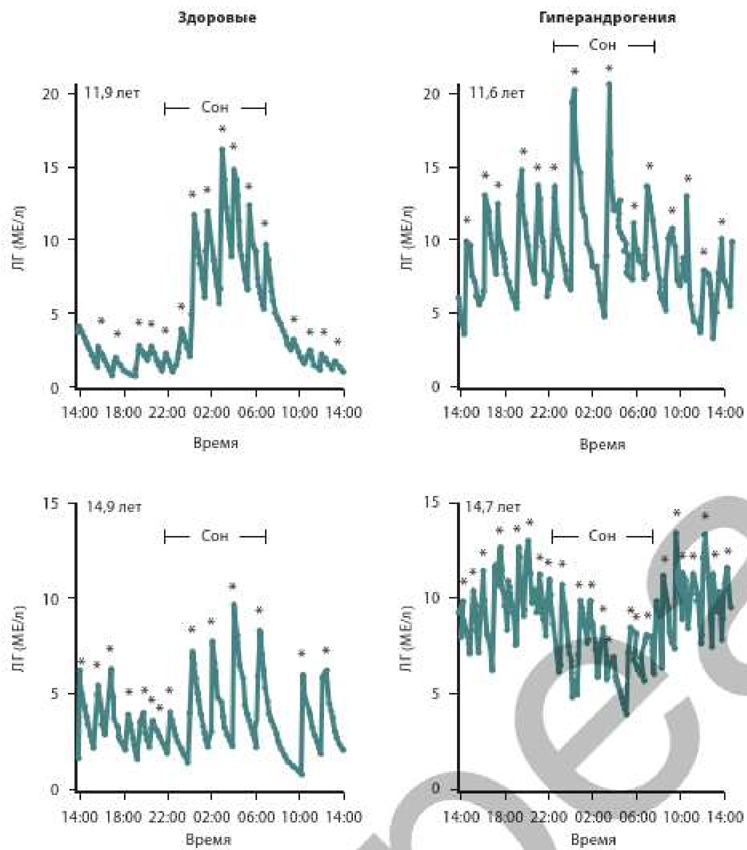


РИС. 21.8. Двадцатичетырехчасовые паттерны пульсовой выработки ЛГ у девочек в период предменархе и постменархе, с гиперандрогенией (справа) и двух здоровых девочек, сопоставимых по уровню развития (слева). *Звездочки* указывают на значительные импульсы. *Отрезками* обозначены периоды сна (Из: Apter DA, Butzow J, Laughlin GA, Yen SS: Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 79:119–125, 1994)

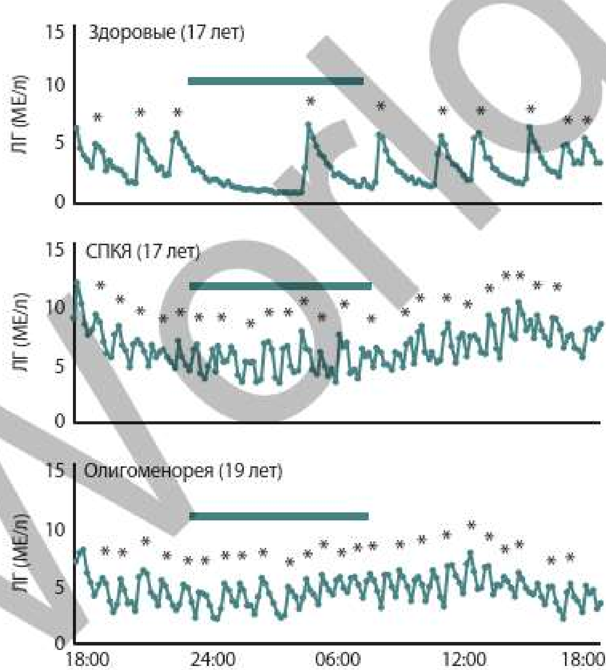


РИС. 21.9. Пульсирующая 24-часовая секреция ЛГ у подростков в норме, при СПКЯ и при подростковой олигоменорее без избытка андрогенов. *Горизонтальная полоса* представляет собой время сна (Из: Yoo RY, Dewan A, Basu R, Newfi eld R, Gottschalk M, Chang RJ: LH pulse frequency and oligomenorrhea. *Fertil Steril* 85:1049–1056, 2006)

при отсутствии явных признаков гиперандрогении. Остается выяснить, является ли преходящая природа повышенного уровня ЛГ и андрогенов проявлением нормального гипоталамо-гипофизарного развития.

Значение ожирения

Влияние пубертатного ожирения на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему человека было широко изучено у девочек с ожирением и без него [207]. В период полового созревания (т.е. 1–5-я стадии по Таннеру) у девочек с ожирением наблюдаются гиперинсулинемия и гиперандрогения (т.е. повышение общего тестостерона, снижение уровня ГСПГ и повышение уровня свободного тестостерона) [175, 208]. Одновременно у них также снижается амплитуда пульсовой выработки ЛГ по сравнению с таковой у девочек, не страдающих ожирением [207], что напоминает обратную зависимость между ИМТ и уровнем ЛГ в сыворотке крови у взрослых женщин с СПКЯ [209–211], вероятно, из-за снижения реакции гипофиза на ГнРГ [209, 212] и/или увеличение клиренса ЛГ [213]. Также у девочек с ожирением частота пульсовой выработки ЛГ была ниже, чем у девочек без ожирения при раннем половом созревании. При преждевременном половом созревании пульсирующее высвобождение ЛГ увеличивалось у девочек с ожирением и было

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

сопоставимо или немного больше, чем у девочек без ожирения [207].

На ранней стадии полового созревания суточная, с учетом сна картина секреции ЛГ ухудшается при ожирении [207]. При дальнейшем пубертатном развитии (3–5-я стадии по Таннеру) у подростков с ожирением наблюдается увеличение 24-часовой пульсирующей секреции ЛГ, которое оказывается более выраженным, чем у лиц без ожирения, и совпадает с чрезмерным повышением уровня свободного тестостерона в сыворотке крови [207]. Этот результат напоминает повышенную картину секреции ЛГ, наблюдаемую у женщин с СПКЯ. Выводы подразумевают, что по мере увеличения активности гипоталамического ГнРГ в период полового созревания гиперандрогения, связанная с ожирением, уменьшает отрицательную обратную связь гипоталамических стероидов с прогестероном и способствует гиперсекреции ЛГ [175, 207, 214, 215]. В поддержку этой концепции стоит отметить, что введение прогестерона девочкам-подросткам с гиперандрогенией часто не приводит к снижению высвобождения ЛГ [216]. Аналогичным образом введение прогестерона женщинам с СПКЯ не может адекватно подавлять частоту пульсовой выработки ЛГ [217], но может сделать это при одновременном применении антиандрогена, флутамида, который восстанавливает гипоталамическую отрицательную обратную связь стероидов и прогестерона [215].

Нарушение метаболической функции

Как и у взрослых, у девочек-подростков с СПКЯ и гиперандрогенным профилем проявляется нарушение выработки инсулина в ответ на нагрузку глюкозой [218]. Соответственно, оценка 24-часовых паттернов выработки инсулина выявила более высокую секрецию инсулина у девочек с гиперандрогенией по сравнению со здоровыми девочками, тогда как для секреции БСИПФР-1 была обнаружена обратная связь. Наличие ожирения только увеличивает вероятность развития инсулинорезистентности. Есть данные, что из эндокринных синдромов ожирения в подростковом возрасте наиболее распространенным является СПКЯ [219]. В то время как ожирение способствует инсулинорезистентности, было показано, что у девочек с СПКЯ, ожирением и гиперандрогенемией имеется более высокий уровень инсулина в сыворотке крови натощак, меньшая чувствительность к инсулину и более высокая секреция инсулина по сравнению с девочками, у которых есть ожирение, но нет избытка андрогенов [220]. Эти выводы подтверждаются исследованиями в области СПКЯ у подростков, которые продемонстрировали, что повышенный уровень свободного тестостерона является предиктором наличия инсулинорезистентности независимо от ИМТ [221–224]. Липидный профиль у девочек с СПКЯ и повышенными показателями андрогенов характеризуется более высоким соотношением холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП в сочетании с пониженным уровнем ГСПГ [160]. Этот неблагоприятный липидный профиль усугубляется ожирением. Однако сопутствующие заболевания у людей с ожирением могут варьироваться, поскольку некоторые из них имеют значительно более низкий риск [225, 226]. Недавно было показано, что у страдающих ожирением девочек с СПКЯ с нормальным метаболизмом обнаруживается более низкий риск развития диабета 2-го типа, атерогенеза, системного воспаления и гиперандрогенемии по сравнению с подростками с СПКЯ и ожирением и с нарушением метаболического профиля [227]. Ожирение также создает риск развития стеатогепатоза, особенно у лиц с резистентностью к инсулину. Исследования у взрослых женщин с СПКЯ показали, что инсулинорезистентность является основной причиной неалкогольного стеатогепатита. У подростков с СПКЯ и ожирением распространенность неалкогольного стеатогепатита, судя по уровню сывороточных трансаминаз, составила 43,6% [228]. Эти данные свидетельствуют о том, что долгосрочные последствия для здоровья у девочек с СПКЯ, связанные с нарушением метаболической функции, могут быть установлены на ранних этапах репродуктивного периода жизни.

Картина в предпубертате

Сообщалось, что у девочек с преждевременным половым созреванием имеется повышенный риск функциональной гиперандрогении яичников и поликистоза яичников после полового созревания (см. главу 17). Более того, при последующем развитии гиперандрогении и гиперинсулинемии у этих лиц наблюдалось соответствующее снижение массы тела при рождении. Связь между низкой массой тела при рождении и инсулинорезистентностью у детей, по-видимому, сохраняется на протяжении всей жизни, о чем свидетельствуют результаты исследований, проведенных в раннем и позднем взрослом возрасте [229, 230]. Эта взаимосвязь может иметь особое отношение к возможному механизму развития СПКЯ в данной популяции. Низкий вес при рождении обычно ассоциируется с гипоплазией надпочечников плода и, соответственно, низким уровнем ДГЭА-С в сыворотке крови [231]. Секреция ДГЭА-С также служит маркером адренархе, который не зависит от гонадархе и предшествует ему за несколько лет. Было показано, что у братьев и сестер с различной массой тела при рождении, но одинаковым весом в детском возрасте, уровень ДГЭА-С был выше у детей с низким весом при рождении по сравнению с теми, кто родился с нормальным весом [232]. Таким образом, если рост плода действительно регулирует адренархе, то повышенный уровень ДГЭА-С может показывать ускорение адренархе у этих детей. В результате увеличенный пул андрогенов приводит в движение ряд физиологических изменений, характерных для СПКЯ. Это представление поддерживают наличие гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, которые могут стимулировать выработку андрогенов у девочек-подростков, подверженных риску развития СПКЯ [233]. Кроме того, повышение уровня инсулина в сыворотке крови совпадает с реципрокным снижением ГСПГ, что позволяет увеличить доступность свободного тестостерона. Таким образом, выявление

World peace!

гиперинсулинемии у девочек в постменархе, сопровождающееся гиперандрогенией, временно относится к физиологической инсулинорезистентности в период полового созревания и может иметь решающее значение в генезе СПКЯ.

В то время как преждевременное наступление пубархе может увеличить риск развития СПКЯ после полового созревания, воздействие андрогенов в предпубертатном периоде также может спровоцировать появление признаков этого заболевания. В исследовании, проведенном на приматах, самкам макак-резус в предпубертатном периоде в возрасте 1 года устанавливали имплантаты Silastic, содержащие тестостерон, что приводило к четырехкратному повышению его уровня в сыворотке крови [234]. Этот уровень индуцированной гиперандрогенемии сохранялся длительное время на протяжении всего исследования. В возрасте 5 лет, когда обезьяны находились в раннем периоде взросления, у животных, которым имплантировали источник тестостерона, регистрировалась значительно более высокая частота пульсовой выработки ЛГ в раннюю фолликулярную фазу по сравнению с обезьянами из группы контроля, которым установили имплантаты, наполненные холестерином. Никаких различий в чувствительности к инсулину не наблюдалось, хотя имелось предположение об образовании множественных фолликулов в яичниках по результатам МРТ. Показатели овуляции были одинаковыми в обеих группах.

Эти результаты показывают, что повышенное воздействие андрогенов в ходе пубертатного развития может усиливать сродство нейрональных механизмов к репродуктивной системе, которое напоминает таковое у девочек с ожирением и гиперандрогенемией в раннем взрослом возрасте и характерно для СПКЯ. Кроме того, полученные результаты свидетельствуют о том, что предпубертатная гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система может быть уязвима для воздействия гормонов, например, при избыточной выработке андрогенов.

Физиологические изменения

- Рост фолликулов яичников задерживается на середине антральной стадии развития при СПКЯ.
- Гиперандрогенемия снижает чувствительность гипофиза к прогестерону, что приводит к увеличению секреции ЛГ.
- Источником избытка андрогенов в первую очередь является повышенный стероидогенез в текальных клетках.
- Несмотря на остановку развития фолликулов, гранулезные клетки проявляют повышенную чувствительность к ФСГ, что увеличивает риск гиперстимуляции яичников.
- Метаболическая дисфункция включает нарушение функции адипоцитов SC, β-клеток поджелудочной железы и нарушение ответа на инсулин.

Четкого объяснения патогенеза СПКЯ до сих пор не существует. Клиническая картина может быть изменчивой, поэтому и были определены диагностические подгруппы. Тем не менее преобладающие клинические признаки избытка андрогенов и ановуляции обычно сопровождаются нарушением секреции гонадотропинов, стероидов, повышенной секрецией инсулина, дислипидемией и ожирением. Была предложена механистическая интеграция этих факторов, но данные концепции нуждаются в подтверждении.

Состоятельность ооцитов

В условиях меняющегося микроокружения развивающегося фолликула двунаправленная кумулятивная клеточно-ооцитарная сигнальная система управляет постепенным приобретением яйцеклеткой способности к развитию, определяемой как способность яйцеклетки завершать мейоз и проходить оплодотворение, эмбриогенез и терминальное развитие (*рис. 21.10*) (см. главу 8). Однако исследования адекватности развития яйцеклеток у женщин с СПКЯ ограничены по ряду причин, включая этические и экспериментальные ограничения на использование человеческих яйцеклеток и эмбрионов для биомедицинских исследований [236]. Уникальное микроокружение каждого фолликула также оказывает свое собственное влияние на развивающуюся яйцеклетку, так что перенос нескольких эмбрионов в матку затрудняет мониторинг взаимодействия гормонов фолликула и процесса имплантации эмбриона. Другой проблемой является постепенное приобретение необходимых молекулярных компонентов для завершения мейоза, предимплантационного эмбриогенеза и успешной имплантации эмбриона, что ограничивает изучение развития ооцитов при СПКЯ косвенными методами, включая изучение экспрессии генов ооцитов, корреляции уровней фолликулярных гормонов и метаболитов с развитием ооцитов *in vivo* и действия половых стероидов на развитие ооцитов *in vitro* [240–243].

Учитывая эти ограничения, развитие ооцитов частично зависит от фенотипической экспрессии СПКЯ по Роттердамским критериям [116, 235]. У женщин с СПКЯ по критериям NIH наблюдается наибольшая степень гиперандрогении и гиперинсулинемии по сравнению с женщинами с СПКЯ и сохраненной овуляцией или отсутствием гиперандрогении, и наиболее вероятно, что именно у них внутриполостная среда приводит к нарушению нормального развития яйцеклеток [235, 244, 245]. При стимуляции яичников по протоколам ЭКО гиперандрогенные фолликулы женщин с СПКЯ по критериям NIH содержат нормально возникающие метафазные ооциты II с аномальной экспрессией генов [240, 244], что влияет на сигнальную трансдукцию, клеточный метаболизм, транскрипцию ДНК и процессинг РНК. Эти дифференцированно экспрессируемые гены ооцитов часто содержат промоторные последовательности с предполагаемыми сайтами связывания для РА и PPAR-γ, связывая избыток андрогенов с инсулинорезистентностью на уровне ооцитов. Следовательно, женщины с СПКЯ и ожирением (84% из которых удовлетворяют критериям NIH) имеют более низкие шансы на успешный исход беременности путем ЭКО, чем женщины с СПКЯ, но без ожирения (65% из которых удовлетворяют критериям NIH) [246]. С другой стороны,

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

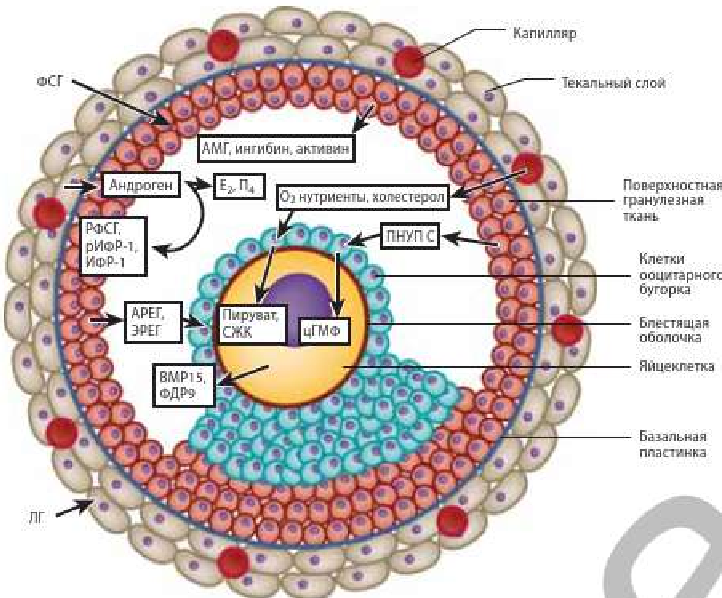


РИС. 21.10. Предовуляторный фолликул яичника. Показано, как соматические клетки влияют на развитие ооцитов посредством стероидогенеза, клеточной сигнализации и метаболизма. АМГ — антимюллеров гормон; АРЕГ — амфирегулин; BMP15 — костный морфогенетический белок 15; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат; E_2 — эстрадиол; ЭРЕГ — эпирегулин; СЖК — свободные жирные кислоты; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; РФСГ — рецептор ФСГ; ФДР9 — фактор дифференциации роста-9; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; рИФР-1 — рецептор ИФР-1; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ПНУП С — предшественник натрийуретического пептида типа С; O_2 — кислород; $П_4$ — прогестерон (Из: Dumesic DA, Meldrum DR, Katz-Jaffe MG, Krisher RL, Schoolcraft WB: Oocyte environment: follicular fl uid and cumulus cells are critical for oocyte health. *Fertil Steril* 103:303–315, 2015)

у пациенток с СПКЯ без ожирения по Роттердамским критериям клинические показатели беременности и живорожденности на цикл аналогичны таковым у пациенток с андрогенным фактором бесплодия без ожирения, хотя их ооциты имеют меньший размер (112 мкм) и менее склонны к созреванию (71%), чем ооциты последних (размер ооцита — 117 мкм; процент зрелости ооцита — 83%) [247].

Однако нарушение способности к развитию яйцеклеток связано с несколькими факторами [248–254]. Нарушение развития ооцитов было связано с повышенным уровнем в жидкостной среде фолликулов фактора некроза опухоли альфа [255] и интерлейкинов [256]. Также может играть роль избыточное накопление клеточных липидов в составе клеточного комплекса ооцитов, как показано на мышах, получавших высокожирную пищу, результатом чего стало плохое качество ооцитов и нарушение эмбриогенеза из-за повышенного содержания липидов и окислительного стресса, снижения функции митохондрий и активации апоптоза внутри этих клеток [257–262]. Степень значимости системного воспаления в этом процессе еще предстоит определить.

Данные о том, что у женщины с СПКЯ наблюдается более высокая частота самопроизвольных прерываний беременности, противоречивы [263]. В одном сообщении распространенность поликистоза яичников у женщин с привычными выкидышами составила 56%, в то время как в другом докладе морфология поликистозных яичников не являлась предиктором прерывания беременности у таких женщин [264]. Хотя вопрос о том, связан ли СПКЯ как таковой непосредственно с выкидышем, находится все еще на обсуждении, уже понятно, что СПКЯ, по-видимому, не является независимым фактором риска выкидыша, который, напротив, тесно связан с ИМТ [265].

Нарушение фолликулогенеза и морфологии яичников

Процесс, приводящий к появлению отличительных морфологических особенностей поликистозного яичника, в настоящее время не изучен. Создается впечатление, что нормальный рост фолликула происходит вплоть до средней стадии зрелости, после чего созревание прекращается и большинство фолликулов постепенно подвергаются атрезии [266]. На средней стадии развития фолликула слой гранулезных клеток прогрессивно дегенерирует и вся структура приобретает вид тонкостенной кисты (*рис. 21.11*). Однако то, что развитие фолликулов приостанавливается на средней стадии, не обязательно означает немедленное наступление атрезии. В гранулезных клетках яичников женщин с СПКЯ, не подвергавшихся стимуляции, показатели жизнеспособности продемонстрировали более высокую выживаемость клеток со значительным стероидогенным потенциалом по сравнению с клетками, полученными из яичников здоровых женщин [267]. Был сделан вывод, что большинство фолликулов при СПКЯ не подвергаются апоптозу, а сохраняют достаточную функциональную способность. Эти результаты соответствуют результатам исследования, в котором в гранулезных клетках при СПКЯ наблюдалось снижение числа апоптотических ядер и белков и повышение экспрессии генов антиапоптотических протеаз по сравнению с обычными клетками [268]. После паузы в середине антральной фазы, по-видимому, происходит прогрессирующее накопление фолликулярной

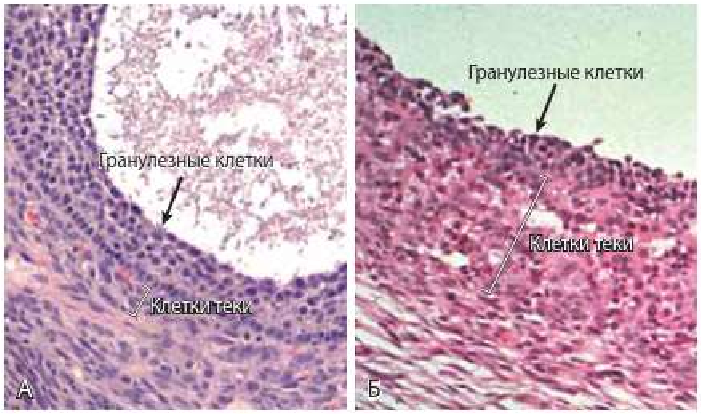


РИС. 21.11. Гистология фолликула на средней антральной стадии нормального и поликистозного яичника: А. Нормальный фолликул со здоровыми гранулезными и клетками теки; **Б.** Фолликул поликистозного яичника с утолщенным текальным слоем с разрушенными и дегенеративными гранулезными клетками; обращает на себя внимание разница в ширине слоев клеток теки и гранулезного

жидкости, что приводит к расширению антрального отдела и появлению классических кистозных фолликулов. По мере увеличения фолликула слой гранулезных клеток постепенно дегенерирует и истончается.

В отличие от гранулезных клеток, слой текальных клеток, который окружает фолликул, подвергается существенной гиперплазии и утолщению по сравнению с нормальными фолликулами и отвечает за повышенную выработку андрогенов (см. рис. 21.11). Механизм, ответственный за необычную пролиферацию текальных клеток при этом заболевании, неизвестен.

Количество фолликулов увеличивается в яичниках с СПКЯ на первичной, вторичной и ранней антральных стадиях роста по сравнению с тем, что наблюдается в яичниках здоровых женщин [269, 270]. Причина численных различий в популяциях фолликулов неясна. Webber и др. показали, что в поликистозных яичниках соотношение первичных и примордиальных фолликулов было увеличено, что, возможно, отражало усиленное вовлечение примордиальных фолликулов в пул роста [270]. Напротив, Масиэль показал, что увеличение числа растущих фолликулов не связано с уменьшением количества примордиальных фолликулов, и предположил, что накопление растущих фолликулов может быть результатом ограниченной прогрессии роста [269].

Эти наблюдения поднимают вопрос о том, способствуют ли при СПКЯ экстра- или интраовариальные факторы изменению фолликулярного развития во время беременности, в детском или раннем взрослом возрасте. Поскольку существует генетическая предрасположенность к СПКЯ, внутриутробная среда может влиять на развитие фолликулов во время беременности. Кроме того, морфология ПКЯ является относительно распространенной в общей популяции молодых женщин. Однако мало что известно о регуляции развития яичников и фолликулов у нормальных постпубертатных и молодых подростков. Возможно, что в период полового созревания активация роста яичников путем повышения уровня гонадотропина способствует стимулированию опережающего развития фолликулов. Инициация этого процесса может сигнализировать и активировать внутриовариальные факторы для последующего регулирования раннего преантрального роста фолликулов.

Андрогены

Влияние избытка андрогенов на рост и развитие фолликулов установлено на основании изучения морфологии яичников у женщин с гиперандрогенией на фоне ВГА и андроген-продуцирующих опухолей яичников [118, 271, 272]. В частности, поликистозные яичники были выявлены у женщин-транссексуалов, получающих длительную терапию андрогенами [25, 273]. У приматов, которым имплантировали силиконовые капсулы, содержащие тестостерон, наблюдалось увеличение яичников и повышение числа фолликулов на всех стадиях роста [274]. Исследования гибридизации *in situ* показали, что мРНК РА синтезировалась преимущественно в нормальных малых и средних антральных фолликулах по сравнению с большими преовуляторными фолликулами [275]. Кроме того, было обнаружено, что мРНК РА локализуется с мРНК рецептора ФСГ и лечение с помощью тестостерона увеличивало экспрессию мРНК рецептора ФСГ [276]. Эффект андрогена также наблюдался внутриутробно, поскольку пренатальное введение тестостерона овцам и приматам приводило к появлению фенотипических особенностей СПКЯ у животных в постнатальном периоде [277–279]. Примечательно, что у приматов доза тестостерона была достаточно высокой, чтобы преодолеть нейтрализующие эффекты плацентарной ароматазы [278, 280]. У женщин с СПКЯ умеренное повышение уровня циркулирующих андрогенов во время беременности, вероятно, мало влияет на яичники. В этом случае, как предположили Dumesic и Richards, нарушение метаболизма во время беременности может вызвать гиперпродукцию андрогенов в яичниках плода на среднем сроке гестации для перепрограммирования функции яичников у восприимчивого потомства [116].

Антимюллеров гормон

Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о том, что АМГ может участвовать в морфогенезе поликистозных яичников. АМГ продуцируется

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

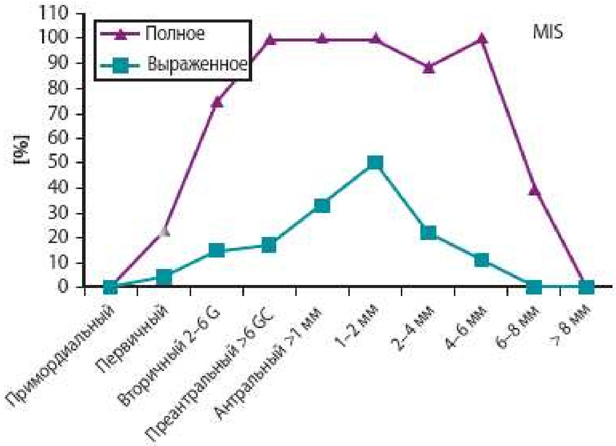


РИС. 21.12. Иммуногистохимическое определение антимюллерианского гормона (АМГ) с антителом MIS в яичниках человека. Показаны процентные соотношения фолликулов по размерам с выраженным и полным связыванием АМГ (Из: Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, et al: Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 10:77–83, 2004)

гранулезными клетками, и экспрессия мРНК первоначально обнаруживается в первичных фолликулах. При последующем росте концентрация АМГ увеличивается и наибольшая экспрессия наблюдается в больших преантральных и малых антральных фолликулах (*рис. 21.12*) [281–283]. После этого экспрессия АМГ снижается и не наблюдается в антральных фолликулах поздней стадии, предовуляторных фолликулах или желтом теле. Было высказано предположение, что АМГ выполняет две потенциальные функции. Во-первых, АМГ может служить ингибитором рекрутинга первичных фолликулов в пул растущих фолликулов для предотвращения раннего истощения яичников. Во-вторых, АМГ может снижать чувствительность фолликулов к стимуляции гонадотропинами для контроля количества больших преантральных и малых антральных фолликулов, достигающих преовуляторной стадии [284, 285].

Сообщалось, что экспрессия белка АМГ снижается в преантральных и ранних антральных фолликулах женщин с СПКЯ по сравнению с тем, что отмечается в нормальных фолликулах. Это послужило доказательством ускоренного поступления примордиальных фолликулов в пул растущих фолликулов. Для сравнения было показано, что экспрессия мРНК АМГ и гена рецептора АМГ повышается в гранулезных клетках, полученных от женщин с СПКЯ, включенных в протокол ЭКО [288]. Кроме того, Pellatt и др. сообщали, что продукция АМГ при СПКЯ была значительно выше в гранулезных клетках небольших антральных фолликулов, чем в нормальных клетках [289]. Эти результаты согласуются с клиническими наблюдениями о том, что количество мелких антральных фолликулов при СПКЯ и у здоровых женщин положительно коррелирует с уровнем АМГ в сыворотке крови. Таким образом, наличие повышенного уровня овариального АМГ может ограничивать преантральный и ранний рост антральных фолликулов, что приводит к более высокому количеству этих фолликулов при СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами.

Недавно было показано, что выделенные вторичные фолликулы от приматов, подвергавшихся воздействию АМГ в течение 2 недель, по росту до антральной стадии опережали фолликулы, не контактировавшие с АМГ [291]. После 2 недель усиленное развитие фолликулов с помощью АМГ не было столь очевидным. И наоборот, в том же исследовании блокирование эндогенной активности АМГ антителами к АМГ задерживало развитие фолликула до антральной стадии. Примечательно, что реакции преантральных фолликулов на АМГ были вариабельными, так как в некоторых случаях рост не был прогрессирующим. Эти результаты согласуются с результатами других исследований, включая культивирование кортикальной ткани яичников человека, в которой добавление АМГ способствовало преантральному росту фолликулов. В совокупности эти результаты показывают, что АМГ может ускорять рост небольших растущих фолликулов, но ограничивает созревание антральных фолликулов по крайней мере у приматов. Этот бимодальный, зависящий от стадии эффект АМГ на развитие фолликулов, по-видимому, не работает у мышей [285]. Неизвестно, способствует ли повышенная локальная продукция АМГ у женщин с СПКЯ ускорению роста пренатальных фолликулов при одновременном сдерживании созревания антральных фолликулов, что приводит к возникновению морфологически поликистозных яичников.

Гонадотропины

Роль ЛГ и ФСГ в морфогенезе поликистозных яичников тщательно не изучалась. В то время как растущие и антральные фолликулы реагируют на ФСГ, женщины с мутациями в генах гонадотропина и рецепторов к гонадотропинам, как было показано, демонстрируют обильное развитие фолликулов, что отражает гонадотропиннезависимый рост фолликулов [294–298]. Однако секреция ФСГ у женщин с этим расстройством снижена и, вероятно, мало влияет на фенотип яичников. Напротив, у женщин с СПКЯ секреция ЛГ повышается и стимулирует перепроизводство андрогенов гиперпластическими клетками теки. Не было выяснено, является ли гиперплазия текального слоя результатом повышенного уровня ЛГ. Терминальная дифференцировка гранулезных клеток может быть индуцирована ЛГ, что привело к возникновению гипотезы о том, что остановка мидантрального фолликула у женщин с СПКЯ может быть следствием гиперсекреции ЛГ посредством преждевременной лютеинизации [299].

Гипоталамо-гипофизарная система

У взрослых женщин с СПКЯ секреция ЛГ характеризуется повышенной частотой и амплитудой пульсовых выбросов, повышенными 24-часовыми средними концентрациями в сыворотке крови и более выраженной реакцией на ГнРГ по сравнению с таковой у здоровых женщин (*рис. 21.13*) [300]. Механизмы, ответственные за это повышенное высвобождение ЛГ, не очень хорошо изучены. Особой характеристикой секреции ЛГ

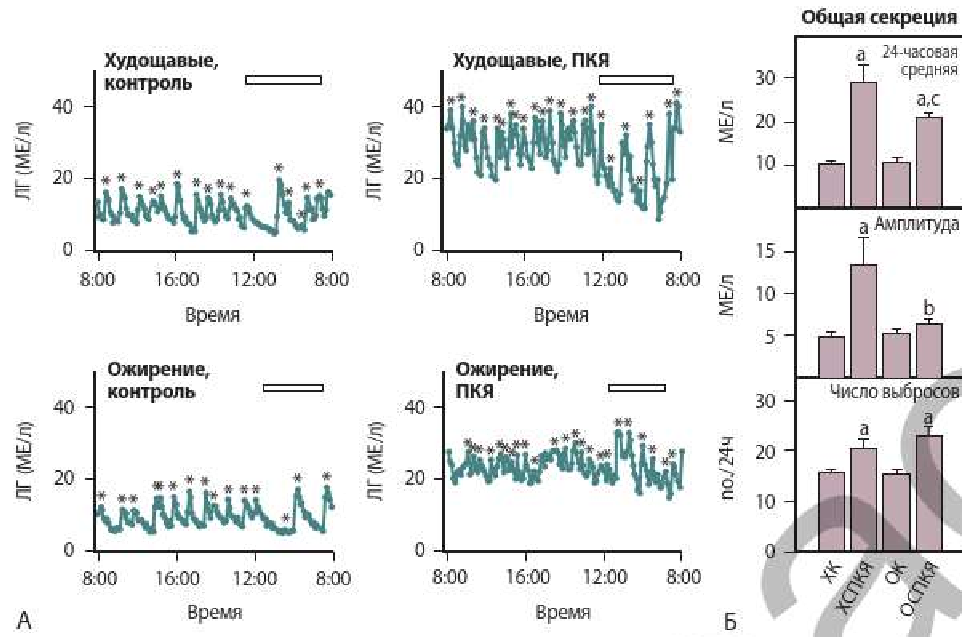


РИС. 21.13. А. Репрезентативные 24-часовые паттерны пульсирующей секреции ЛГ у худощавых и тучных женщин контрольной группы в фолликулярную фазу менструального цикла и у худощавых, и тучных женщин с СПКЯ. *Звездочки* обозначают импульсные выбросы ЛГ. *Прямоугольники* означают время сна; **Б.** Суточный средний (±СО) уровень ЛГ, амплитуда и частота пульсовой выработки у худощавых и тучных женщин с СПКЯ (ХСПКЯ, ТСПКЯ) и их соответствующим контролем (ХК, ТК): n = 8 для каждой группы. a — P < 0,001 по сравнению с соответствующей контрольной группой; b — P < 0,01; c — P < 0,001 по сравнению с соответствующей группой худощавых женщин (Из: Morales AJ Laughlin CA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS: Insulin, somatotropic, and LH axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2854–2864, 1996)

при СПКЯ является повышенная частота пульсовых выбросов, периодичность которых составляет примерно один час. Такой быстрый темп высвобождения ЛГ не меняется ни при подавлении функции яичников с помощью агониста ГнРГ, ни при ожирении [209, 301]. Эти наблюдения подразумевают, что соответствующее пульсирующее высвобождение гипоталамического ГнРГ увеличивается. При СПКЯ связь между частотой пульсовых выбросов ГнРГ и реактивностью гонадотропина может быть ключевой проблемой в связи с неадекватной секрецией гонадотропина. Предыдущие исследования на грызунах показали предпочтительную экспрессию гена LHβ в ответ на быстрые темпы доставки ГнРГ [302]. Высвобождение ЛГ не только стимулирует ГнРГ, но и у здоровых женщин он повышает чувствительность гипофиза к ГнРГ, тем самым способствуя повышению чувствительности ЛГ к последующей стимуляции ГнРГ [303]. В совокупности эти выводы привели к появлению предположения, что выраженное нарушение секреции гонадотропинов при СПКЯ может быть первичным следствием повышенной гипоталамической активности ГнРГ [304].

У человека прогрессирующее увеличение частоты стимуляции выработки ГнРГ приводит к соответствующему увеличению скорости высвобождения ЛГ, а также к повышению базальной концентрации ЛГ [305]. У женщин с дефицитом ГнРГ увеличение скорости введения ГнРГ не каждые 90 минут, а каждые 60 минут не было связано с соответствующим повышением сывороточного ЛГ или изменением амплитуды пульсовой выработки гормона, в то время как ГнРГ, вводимый с 30-минутными интервалами, приводил к повышению уровня ЛГ и уменьшению амплитуды пульсовой выработки ЛГ [304]. Хотя частота пульсовой выработки ЛГ 1 раз в 1 ч соответствует повышениям гипоталамического ГнРГ у приматов, она может представлять собой физиологический предел, за которым более частые пульсовые выбросы у женщин не возникают. Было показано, что у здоровых женщин с сохранной овуляцией в период поздней фолликулярной фазы и в середине цикла, а также у женщин в постменопаузе частота пульсовых выбросов ЛГ приближается к интервалу 1 раз в 60 минут [306, 307]. Кроме того, предыдущие исследования показали, что высвобождение ГнРГ из медиобазальных отделов гипоталамуса плода и взрослого человека имеет периодичность около 1 ч [308]. Таким образом, у женщин с СПКЯ темп и в некоторой степени выраженность пульсирующей секреции гонадотропина, вероятно, определяются гипоталамической активностью ГнРГ. Однако, помимо необходимой потребности в ГнРГ, чувствительность ЛГ к ГнРГ и, соответственно, максимальное увеличение амплитуды импульса ЛГ, вероятно, зависят от других факторов.

Было высказано предположение, что эффекты положительной обратной связи постоянной секреции эстрогенов, связанные с этим расстройством, могут приводить к увеличению ЛГ либо путем прямого воздействия на чувствительность гонадотропных тканей к ГнРГ, либо косвенно путем уменьшения частоты пульсовой выработки ГнРГ [300, 309]. *In vitro* было показано, что эстроген увеличивает долю отдельных гормонов, реагирующих на ГнРГ, что соответствует усилению реакции ЛГ на ГнРГ у здоровых женщин, получающих бензоат эстрадиола [310]. Однако длительное введение

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

эстрона пациентам с СПКЯ не приводило к повышению уровней ЛГ в сыворотке крови выше исходных значений или увеличению реакций ЛГ, стимулированных с помощью ГнРГ [309]. В то же время на животных было продемонстрировано, что эстроген увеличивает частоту пульсовых выбросов ГнРГ, а у женщин с СПКЯ уровни ГнРГ в сыворотке крови повышаются [311, 312]. То, что эстроген может оказывать влияние на гипоталамус при СПКЯ, подтверждается сильной положительной корреляцией средних уровней эстрадиола в сыворотке крови с частотой пульсовых выбросов ГнРГ.

Существуют также доказательства того, что андрогены могут участвовать в регуляции секреции ЛГ. Проведенные ранее исследования показали, что андрогены подавляют секрецию гонадотропинов. Здоровые женщины с сохранной овуляцией, которым проводилась инфузия тестостерона в течение 6 ч в высоких дозах, демонстрировали значительное снижение уровня сывороточного ЛГ [313]. Эти результаты соответствовали снижению уровня как ЛГ, так и ФСГ после 6 месяцев приема высоких доз тестостерона перорально в течение 6 месяцев у женщин и мужчин-транссексуалов [273, 313]. Однако последующие эффекты включали гиперандрогению в качестве потенциальной причины повышенной секреции ЛГ при СПКЯ. *In vitro* было показано, что введение андрогенов приводит к повышению активности генератора пульсовой выработки ГнРГ [314]. Исследование секреции ЛГ у пациентов с гиперандрогенией на фоне ВГН показало, что средние уровни ЛГ и реакция ЛГ на ГнРГ были повышены, но проявляли тенденцию к нормализации с началом лечения и соответствующим снижением уровня андрогенов [118]. Позже качественные исследования показали, что избыточная продукция андрогенов может оказывать выраженное косвенное влияние на частоту пульсовых выбросов ЛГ у женщин с СПКЯ. Введение прогестерона как самостоятельно, так и в комбинации с эстрогеном (оральный контрацептив) подавляло среднюю частоту пульсовых выбросов ЛГ и средний уровень ЛГ как при СПКЯ, так и у здоровых женщин [217]. Снижение высвобождения ЛГ было более выраженным у здоровых женщин по сравнению с теми, кто страдал СПКЯ, и предполагало эффект повышенной выработки андрогенов [217]. В последующих исследованиях предварительная экспозиция антиандрогенного агента перед физиологическим введением эстрогена и прогестерона приводила к восстановлению частоты пульсовой выработки ЛГ вплоть до той, которая наблюдалась у здоровых женщин (*рис. 21.14*) [215]. Эти результаты показали, что при СПКЯ высокие уровни циркулирующих андрогенов предотвращают отрицательные обратные эффекты эстрогена и прогестерона на пульсовое высвобождение ЛГ, как отмечалось в предыдущих исследованиях. Кроме того, физиологическая значимость у женщин лежит в основе быстродействия спонтанной гипоталамической активности ГнРГ, которая регулируется посредством обратной связи со стероидными гормонами яичников при условии отсутствия гиперандрогении.

Попытки определить действие инсулина у женщин с СПКЯ не выявили последовательных изменений

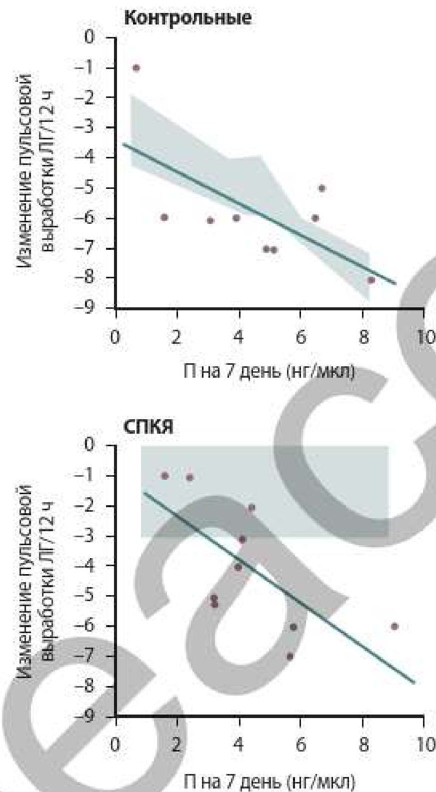


РИС. 21.14. Изменение частоты пульсовой секреции ЛГ при лечении только флутамидом и после введения эстрадиола (E_2) и прогестерона (П) в течение 7 дней при продолжении лечения флутамидом. Данные приведены в зависимости от среднего уровня П в плазме крови при введении E_2 и П с флутамидом пациенткам в группе контроля и пациенткам с СПКЯ. *Закрашенная область* показывает диапазон ответов в идентичном протоколе, выполненном в отсутствие флутамида. Наклоны для линейного регрессионного анализа следующие: контроль (с флутамидом) −0,53; контроль (без флутамида) −0,76; СПКЯ (с флутамидом) −0,72; и СПКЯ (без флутамида) 0,07 (Из: Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, et al: Polycystic ovarian syndrome: evidence that fl utamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4047–4052, 2000)

в секреции ЛГ или высвобождении ЛГ после стимуляции ГнРГ [81, 315]. Снижение выраженности гиперинсулинемии при введении инсулин-снижающих препаратов пациенткам с СПКЯ приводило в некоторых случаях к снижению средних уровней андрогенов и ЛГ в сыворотке крови, тогда как в других случаях сопутствующего падения ЛГ обнаружено не было [81, 99–101, 316–318].

Результаты нашего исследования роли инсулина в секреции гонадотропинов у больных СПКЯ и здоровых женщин [319] показали, что эпизодическая секреция гонадотропина и реакция ЛГ на многократную стимуляцию ГнРГ не изменялись при введении инсулина в течение 12 ч в обеих группах женщин. В частности, уровень эндогенного ЛГ в сыворотке крови оставался неизменным до и сразу после начала введения инсулина (*рис. 21.15*). Эти выводы подтверждают и уточняют результаты предыдущих исследований, которые не смогли зафиксировать последовательные изменения секреции ЛГ или высвобождения ЛГ после стимуляции ГнРГ после введения инсулина у женщин с СПКЯ [81]. Кроме того, полученные результаты могут

World peace!

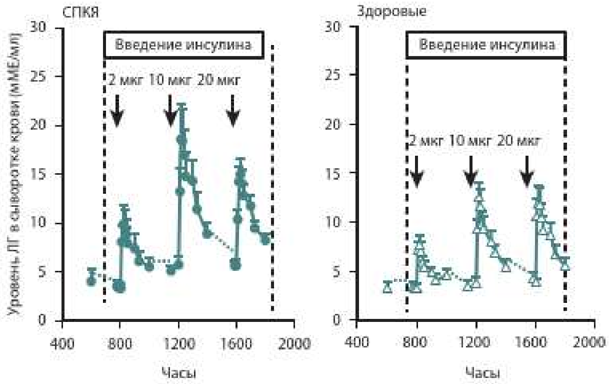


РИС. 21.15. Динамика средних (±СО) концентраций ЛГ в сыворотке крови после внутривенного введения трех последовательных доз ГнРГ с интервалом 4 ч во время искусственной гиперинсулинемии-эугликемии (80 МЕ/м² • мин) при СПКЯ и у здоровых женщин. При СПКЯ значительно увеличивается прирост ЛГ ($P < 0,02$) по сравнению с таковым у нормальных женщин (Из: Patel K, Coffl er MS, Dahan MH, et al: Increased luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome is unaltered by prolonged insulin infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5456–5461, 2003)

объяснить, почему изменения уровня ЛГ в сыворотке крови не наблюдались у женщин с СПКЯ, получавших препараты, снижающие уровень инсулина, несмотря на значительное снижение уровня циркулирующих в крови андрогенов. С другой стороны, интерпретация этих клинических испытаний потенциально осложняется рядом факторов. Во-первых, большинство обследованных пациенток страдали ожирением, а недавно было показано, что ожирение обратно коррелирует с секрецией ЛГ при СПКЯ (*рис. 21.16*) [209]. Во-вторых, гиперинсулинемия положительно коррелирует с ИМТ у женщин с этим синдромом. В-третьих, возникновение овуляции при СПКЯ связано с понижением уровня ЛГ в пределах нормы.

В следующем исследовании мы пересмотрели взаимосвязь инсулина с комбинированной базальной секрецией ЛГ и реакцией ЛГ на ГнРГ у здоровых женщин и пациенток с СПКЯ с использованием жестких методов анализа [320]. У здоровых женщин уровень инсулина отрицательно коррелировал со средним уровнем ЛГ. Напротив, у женщин с СПКЯ многомерное моделирование показало, что инсулин оказывает подавляющее влияние на исходное содержание ЛГ и ответные реакции со стороны ЛГ при введении ГнРГ. Эти наблюдения представили доказательства роли инсулина в регулировании уровня ЛГ.

Недавно вышло сообщение, что секреция гонадотропина, по крайней мере частично, может регулироваться АМГ. На животной модели грызунов воздействие АМГ на ткани гипоталамического среза головного мозга *in vitro* приводило к увеличению плотности сети нейронов, продуцирующих ГнРГ [321]. Кроме того, инъекция АМГ *in vivo* в боковой желудочек самок мышей приводила к быстрому повышению уровня сывороточного ЛГ. АМГ оказывал действие только в 50% нейронов, секретирующих ГнРГ, и одновременная регистрация повышенного уровня АМГ у женщин с СПКЯ вместе с повышенным эпизодическим высвобождением ЛГ позволяет предположить, что АМГ может влиять на неадекватную секрецию гонадотропина при этом расстройстве.

Повышенная частота пульсовой выработки ЛГ и другие особенности СПКЯ были описаны у женщин с эпилептиформными расстройствами или у женщин, получавших противоэпилептические препараты [322, 323]. Связь между эпилептическим и постиктальным состояниями может подразумевать стимуляцию возбуждающих нейротрансмиттеров, рецепторы которых существуют в ядрах гипоталамуса, влияющих на высвобождение ГнРГ. Таким образом, вспышки эпилептформной активности могут приводить к повышению активности ГнРГ и моделировать картину повышенной секреции ЛГ при СПКЯ [324]. В дополнение к измененной секреции ЛГ сообщалось о поликистозе яичников и гиперандрогении у пациенток без лечения и принимавших терапию женщин с эпилептиформными приступами, что усиливает возможную ассоциацию между СПКЯ и эпилепсией [325]. Механистическая роль противоэпилептических препаратов, включая вальпроат натрия, в развитии избыточной продукции андрогенов или образования фолликулярных кист у пациентов, получавших лечение, не была выяснена.

В отличие от гипофизарного ЛГ, секреция ФСГ при СПКЯ снижается, о чем свидетельствуют значительно более низкие концентрации в сыворотке крови по сравнению с теми, которые наблюдаются у здоровых

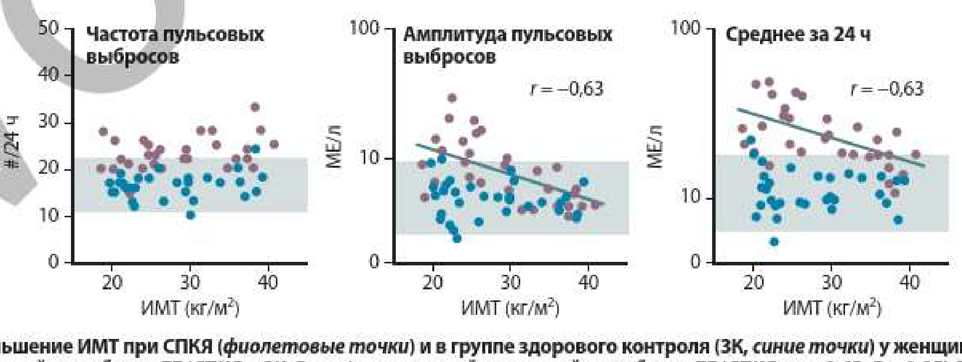


РИС. 21.16. Уменьшение ИМТ при СПКЯ (*фиолетовые точки*) и в группе здорового контроля (ЗК, *синие точки*) у женщин в корреляции с частотой пульсовой выработки ЛГ (СПКЯ и ЗК, P = ns), амплитудой пульсовой выработки ЛГ (СПКЯ: r = –0,63, P < 0,05) 0,001; ЗК: P = ns) и 24-часовыми средними уровнями ЛГ (СПКЯ: r = –0,63, P < 0,001; ЗК: P = ns). Значения амплитуды пульсовых выбросов ЛГ и 24 ч означает логарифмическое преобразование. *Закрашенная область* представляет собой 95% доверительный интервал для ЗК (частота от 11 до 22 импульсов/24 ч; амплитуда от 2,6 до 9,2 МЕ/л; среднее значение за 24 ч от 6,1 до 18,2 МЕ/л) (Из: Arroyo A, Laughlin CA, Morales AJ, Yen SS: Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: infl uence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3728–3733, 1997)

WorldPeace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

женщин в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла [300]. Кроме того, реакция ФСГ на стимуляцию ГнРГ снижается, как показано в некоторых, но не во всех исследованиях [326, 327]. Точная основная причина снижения секреции ФСГ при СПКЯ не была определена, хотя в качестве механизма рассматривался отрицательный эффект обратной связи хронической неконтролируемой секреции эстрогенов у этих женщин [309, 328]. Снижение уровня ФСГ в сыворотке крови может также отражать активность гипоталамического ГнРГ. Как уже упоминалось ранее, повышенная частота пульсирующей выработки ГнРГ предрасполагает к преобладанию экспрессии гена LHβ за счет гена FSHβ [302].

Функции текальных клеток

Наиболее заметной клинической особенностью СПКЯ является гирсутизм, который является результатом чрезмерной выработки андрогенов. Как яичники, так и надпочечники вносят свой вклад в пул повышенных циркулирующих андрогенов. Однако при СПКЯ основные сывороточные андрогены, андростендион и тестостерон вырабатываются яичниками, в то время как повышенные концентрации ДГЭА-С синтезируются надпочечниками [89]. В поликистозном яичнике многочисленные антральные фолликулы окружены гиперпластическими текальными клетками, которые являются основным местом гиперпродукции андрогенов. Существуют неопровержимые доказательства того, что избыток овариальных андрогенов обусловлен аномально повышенной секрецией гипофизарного ЛГ, действующего на текальные клетки [329]. Тем не менее довольно широкий диапазон секреции ЛГ при СПКЯ позволяет предположить, что другие механизмы могут играть важную роль в избыточной продукции андрогенов, включая повышенную чувствительность текальных клеток к ЛГ и присутствие когонадотропных факторов роста.

Исследования *in vitro* показали, что культивируемые текальные клетки яичников при СПКЯ продуцируют значительно больше андрогенов после стимуляции ЛГ, чем текальные клетки, которые были аналогично взяты из нормальных яичников [330, 331]. В этих исследованиях скорость гонадотропин-стимулированной продукции андрогенов в текальных клетках при СПКЯ была выше, чем в нормальных клетках, но выраженность ответа была одинаковой в обеих группах, отражая более высокую базальную продукцию андрогена в клетках при СПКЯ. Клинически стимуляция выработки андрогенов яичниками агонистом ГнРГ выявила значительное повышение концентрации 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-прогестерона) и андростендиона в сыворотке крови при СПКЯ по сравнению с таковой у здоровых женщин [332]. Различия в Т-реакциях между этими двумя группами не были обнаружены. Эти результаты свидетельствуют о чрезмерной экспрессии CYP17A1 (CYP17), который регулирует 17-гидроксилазу и активность С-17–20-лиазы. Кроме того, эти результаты позволили предположить, что дифференцированная продукция андрогенов при СПКЯ может возникать *de novo* внутри текальных клеток. Для дальнейшего изучения данного вопроса были исследованы изменения уровня стероидов в ответ на ХГЧ у пациенток с СПКЯ и здоровых людей до и после введения агониста ГнРГ, который эффективно подавлял и устранял любые различия в базальной секреции ЛГ и продукции андрогенов яичников [333]. Изменение содержания в сыворотке крови 17-ОН-прогестерона в ответ на ХГЧ не было сглажено с помощью агонистов ГнРГ, что дает дополнительные доказательства того, что при СПКЯ выраженность андрогенной реакции на ЛГ может быть обусловлена первичной аномалией стероидогенеза текальных клеток.

Rosencrantz и его коллеги провели исследование дозозависимого ответа у женщин с СПКЯ и здоровых женщин для определения продукции андрогенов в текальных клетках после внутривенного введения нескольких доз ХГЧ [334]. У женщин с СПКЯ выработка 17-ОН-прогестерона в ответ на ХГЧ увеличивались дозозависимо и была выше, чем у здоровых женщин (*рис. 21.17*). Сдвиг кривой ответа не наблюдался, что свидетельствовало о большей реактивности текальных клеток и отсутствии повышенной чувствительности к ХГЧ. Примечательно, что пиковые реакции андростендиона и тестостерона у женщин с СПКЯ наблюдались при низкой дозе ХГЧ, тогда как максимальные реакции 17-ОН-прогестерона — при более высоких дозах ХГЧ. В отличие от этого, стимулированные ХГЧ реакции андростендиона и тестостерона у здоровых женщин не наблюдались. Эти результаты показали более высокую чувствительность 17-ОН-прогестерона клеток к ХГЧ у женщин с СПКЯ по сравнению с минимально стимулированной продукцией андрогенов у здоровых женщин. Исследования в культуре текальных клеток человека показали, что прегненолон с радиоактивной меткой быстрее метаболизируется до 17-ОН-прогестерона, прегненолона и ДГЭА и в конечном счете до андростендиона по сравнению с нормальными текальными клетками [335]. В то время как 17-гидроксилирование было увеличено в текальных клетках при СПКЯ по сравнению с нормальными клетками, доказательства активности дельта-4 17, 20-лиазы отсутствовали в обоих случаях. Был сделан вывод, что при СПКЯ биосинтез андрогенов идет преимущественно по пути дельта-5, как и в нормальных текальных клетках. Неэффективность активности дельта-4 17, 20-лиазы может объяснить, по крайней мере частично, диссонансные дозозависимые реакции 17-ОН-прогестерона по сравнению с теми, которые проявляют андростендион и тестостерон у женщин с СПКЯ. Накопление андростендиона и тестостерона при минимальной продукции 17-ОН-прогестерона при низкой дозе ХГЧ совместимо с гиперактивностью стероидного пути дельта-5, сочетающейся с повышенной активностью фермента 3β-HSD — стабильным свойством текальных клеток при СПКЯ [335]. При более высоких дозах ХГЧ повышение реактивности 17-ОН-прогестерона, вероятно, возникало из-за комбинированной чрезмерной экспрессии как 17-гидроксилазы, так и ферментов 3β-HSD.

Не вызывает сомнения, что ЛГ необходим для поддержания уровня андрогенов в циркулирующей крови.

WorldBooks!

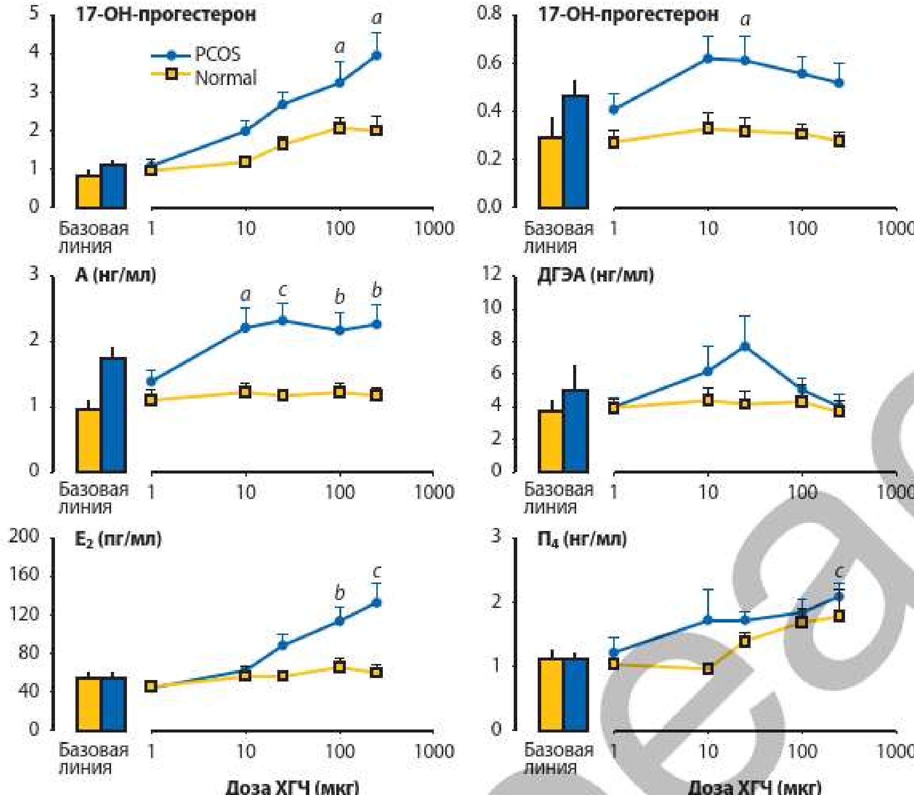


РИС. 21.17. Средние (±СО) исходные и 24-часовые изменения уровней в сыворотке крови 17-ОН-прогестерона, А, Т, дегидроэпиандростерона (ДГЭА), эстрадиола (E_2) и $П_4$ в качестве ответной реакции на внутривенное введение 1, 10, 25, 100 и 250 мкг r-ХГЧ при СПКЯ и у здоровых женщин. При использовании линейного анализа модели со смешанными эффектами для повторных измерений (МСЭПИ) в обеих группах наблюдалось значительное увеличение содержания 17-ОН прогестерона, E_2 и $П_4$. Для сравнения, инкрементные ответы были значимы только у женщин с СПКЯ. Если сравнивать разные группы, то ответные изменения концентраций 17-ОН-прогестерона и А были значительно выше у женщин при СПКЯ. Изменения содержания Т в сыворотке крови также были больше по сравнению со здоровыми женщинами, но эта разница не достигла статистической значимости. Как определено МСЭПИ, значимые различия между группами в ответ на фиксированную дозу ХГЧ обозначаются знаком a ($P < 0,05$), b ($P < 0,01$), и c ($P < 0,001$). 17-ОН прогестерон — 17-гидроксипрогестерон; А — андростендион (Из: Rosencrantz MA, Coffl er MS, Haggan A, et al: Clinical evidence for predominance of delta-5 steroid production in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1106–1113, 2011)

Однако степень, в которой эндогенный ЛГ способствует выработке андрогенов в текальных клетках, не совсем очевидна. Чтобы решить эту проблему, мы изучили реакцию текальных клеток на внутривенную стимуляцию ХГЧ у женщин при СПКЯ и здоровых женщин до и через 2 дня после введения антагониста ГнРГ. В обеих группах лечение антагонистами значительно снижало уровень ЛГ и умеренно снижало уровень ФСГ, что сопровождалось снижением базального уровня андрогенов (*рис. 21.18*). Соответствующие андрогенные реакции на ХГЧ также были ниже в каждой группе. Тем не менее возрастающая кратность изменения у женщин с СПКЯ и у здоровых женщин не отличалась от ответов, наблюдавшихся до лечения агонистами. Наши результаты расширяют выводы других ранее опубликованных исследований [333, 336] о том, что эндогенная секреция гонадотропина способствует базальной секреции андрогенов и даже в присутствии пониженных уровней гонадотропина поддерживает синтез андрогенов яичников и ответную реакцию на стимуляцию гонадотропинами. Это согласуется с первичной дисфункцией текальных клеток, приводящей к чрезмерной продукции андрогенов яичниками у женщин при СПКЯ.

Примечательно, что избыточная выработка андрогенов может также варьироваться у отдельных женщин с СПКЯ, что отражается на содержании 17-ОН-прогестерона и андрогенных реакциях на стимуляцию гонадотропинами [337–341]. По данным Паскуали и др., у некоторых женщин с СПКЯ выявлялась более высокая чувствительность 17-ОН-прогестерона к введению агониста ГнРГ по сравнению со здоровыми женщинами с сохранной овуляцией из группы контроля, в то время как ответы у других были практически неотличимы от ответных реакций у здоровых женщин из группы контроля. Было высказано предположение, что переменная реактивность могла быть следствием гиперинсулинемии, поскольку в подгруппе с СПКЯ выявлялась более выраженная реакция инсулина во время перорального глюкозотолерантного теста [340]. Мы также показали аналогичные изменения выработки 17-ОН-прогестерона и реакции андрогенов на ХГЧ у женщин с СПКЯ [339]. Интересно отметить, что уровень ЛГ в сыворотке крови был значительно выше у женщин с СПКЯ с нормальными реакциями, чем у женщин с выраженными реакциями и нормальной концентрацией ЛГ. Это говорит о том, что при нормальном ответе выработка андрогенов обусловлена

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

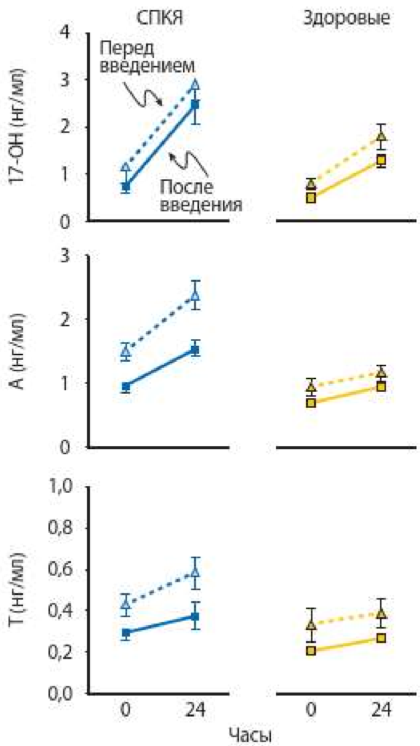


РИС. 21.18. Средние (±СО) уровни андрогенов в сыворотке крови после введения ХГЧ, 25 мкг внутривенно, до и после лечения антагонистом ГнРГ у женщин с СПКЯ и здоровых женщин в группе контроля. Подъем от исходных значений значителен ($P < 0{,}05$) во всех случаях до и после лечения в обеих группах, за исключением ответной реакции Т у здоровых женщин перед введением антагониста ГнРГ. 17-ОН-прогестерон — 17-гидроксипрогестерон; А — андростендион; Т — тестостерон (Rosencrantz MA, неопубликованное наблюдение)

главным образом ЛГ, тогда как при высоком ответе избыток андрогена более вероятно отражает повышенную чувствительность текальных клеток вследствие наличия первичного дефекта. Кроме того, уровень АМГ в сыворотке крови был значительно выше у нормальных респондентов по сравнению с теми, у кого ответ был высоким — от нормального до чрезмерного. Хотя значение этих результатов еще предстоит определить, следует отметить, что в текальных клетках коров АМГ, как было показано *in vitro*, ингибирует выработку андрогенов дозозависимым образом [342]. Вопрос, являются ли АМГ и выработка андрогенов физиологически взаимосвязанными процессами в яичнике, требует дальнейшего изучения.

За исключением прямой динамики выработки андрогенов яичниками по принципу стимула и ответа, текальная клетка человека также подвержена воздействию когонадотропных факторов роста, наиболее значимыми из которых являются инсулин и ИФР. Рецепторы к инсулину, ИФР-1 и ИФР-2 находились в текальном слое яичников как у здоровых женщин, так и у пациенток с СПКЯ [343]. Соответственно, исследования *in vitro* нормальной ткани текального слоя человека показали, что эти факторы роста способны самостоятельно стимулировать выработку андрогенов, а также усиливать андрогенные реакции на ЛГ [330, 344–346], в частности, ИФР-1 и инсулин увеличивали продукцию тестостерона и андростендиона в нормальной текальной ткани человека в отсутствие ЛГ [344, 345]. Напротив, недавние исследования не показали независимого влияния инсулина на активность CYP17 и продукцию андростендиона в нормальной текальной ткани и при СПКЯ [347, 348]. Однако в присутствии ЛГ наблюдалась выраженная экспрессия CYP17 и продукция андростендиона с помощью инсулина. Кооперативные сигнальные пути для координированного действия инсулина и ЛГ не выяснены. Антитела к нисходящему медиатору инсулиновой сигнализации, инозитолгликану, блокировали выработку андрогенов с помощью инсулина, но не вмешивались в андрогенные реакции на ХГЧ [349]. Эти результаты свидетельствуют о том, что существуют отдельные сигнальные механизмы для инсулина и ЛГ. В другом исследовании ингибирование PI3-киназы блокированного инсулина стимулировало активность 17α-гидроксилазы [347]. Однако селективное ингибирование MAP-киназы не снижало активности 17α-гидроксилазы, стимулированной форсколином или форсколином плюс инсулином. Было высказано предположение, что инсулин стимулирует активность как PI3-киназы, так и MAP-киназы в текальных клетках человека, но только PI3-киназа опосредовала действие инсулина на форсколин, стимулирующий активность 17α-гидроксилазы.

Вместе эти результаты показывают, что инсулин усиливает стимулированную ЛГ продукцию андрогенов текальными клетками. В то время как инсулинорезистентность играет важную роль в дефектах метаболической функции, текальные клетки, по-видимому, интактны и очень чувствительны к инсулину в присутствии ЛГ. Клинические доказательства индуцированной инсулином гиперандрогенемии были продемонстрированы у женщин с СПКЯ после длительной инфузии инсулина в течение 16 ч [350]. Сопутствующих изменений уровня гонадотропинов не наблюдалось. Эти результаты согласуются с наблюдением, что снижение гиперинсулинемии было связано со значительным снижением уровня сывороточных андрогенов без соответствующих изменений ЛГ у женщин с СПКЯ, получавших инсулиноснижающие препараты [318, 351].

Функция гранулезных клеток

При СПКЯ механизмы, ответственные за персистирование овуляторной недостаточности, не очень хорошо изучены. Более ранние исследования показали недостаточную активность ароматазы для объяснения отсутствия развития фолликулов, поскольку концентрация эстрадиола в фолликулярной жидкости была низкой, а гранулезные клетки содержали мало доступного для измерения фермента ароматазы [142]. Однако последующие исследования *in vitro* показали, что эти клетки действительно являются, конечно, жизнеспособными и обладают значительным потенциалом для стероидогенеза [267, 268, 352, 353]. Ранее мы показали, что культивированные гранулезные клетки, полученные от женщин с СПКЯ, демонстрируют значительно больший подъем эстрадиола после стимуляции ФСГ по сравнению с тем, что наблюдается в нормальных гранулезных клетках — это указывает на то, что

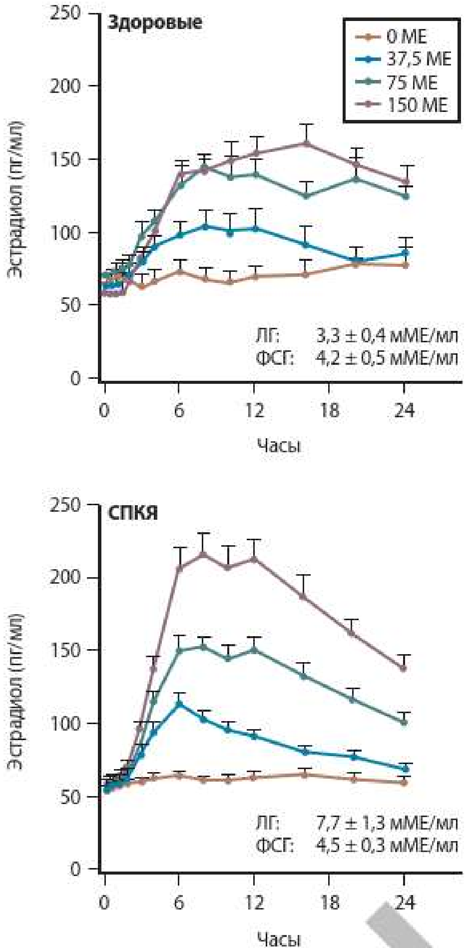


РИС. 21.19. Средние (±СО) уровни эстрадиола в сыворотке крови после внутривенного введения указанных доз рФСГ женщинам с СПКЯ (n = 16) и здоровым женщинам из группы контроля (n = 7) в t = 0 ч. Доза рекомбинантного ФСГ 0-МЕ является физиологическим контролем. Также показаны средние (±СО) исходные уровни сывороточного ЛГ и ФСГ (Из: Coffler MS, Patel KS, Dahan MH, et al.: Evidence of abnormal granulosa cell responsiveness to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1742–1747, 2003)

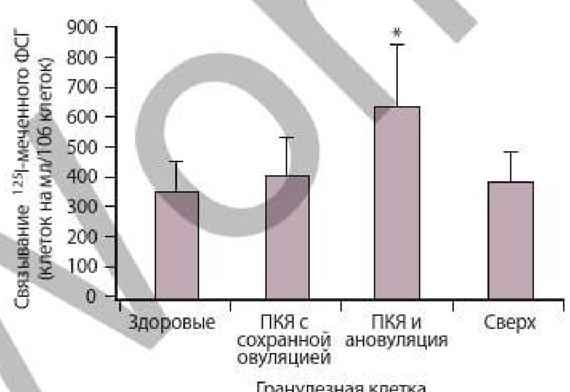


РИС. 21.20. Связывание рекомбинантного ^{125}I-меченного ФСГ с гранулезными клетками у различных групп пациенток. Связывание ФСГ с определенным числом клеток было значительно выше (*P < 0,05) при синдроме ановуляторного поликистоза яичников (ПКЯ). Эти значения представляют собой среднее значение ± СО, полученное в различных клеточных препаратах, каждый из которых анализировался по меньшей мере дважды в трех экземплярах (Из: Almahbobi G, Anderiesz C, Hutchinson P, McFarlane JR, Wood C, Trounson AO: Functional integrity of granulosa cells from poly-cystic ovaries. *Clin Endocrinol* 44:571–580, 1996)

врожденная способность данных клеток реагировать на ФСГ была достаточной [353]. Клинические исследования подтвердили эти выводы, полученные *in vitro*. У женщин при СПКЯ способность к выработке эстрадиола в ответ на стимулирующее воздействие ФСГ была явно повышена по сравнению с таковой у здоровых женщин [354]. Примечательно, что эта разница была дозозависимой и проявлялась только при 150 МЕ, поскольку увеличение циркулирующего эстрадиола после введения 37,5 и 75 МЕ ФСГ было одинаковым как при СПКЯ, так и у здоровых женщин (*рис. 21.19*). Усиление реакций на эстрадиол за пределами видимого порогового диапазона доз ФСГ указывало на большую гранулезную реакцию клеток *in vivo* при СПКЯ в присутствии большого количества ароматазного субстрата, поскольку профили циркулирующих уровней ФСГ при каждой дозе были по существу идентичны в обеих группах. Такой повышенный ответ на эстрадиол, возможно, отражал большее число фолликулов в яичнике при СПКЯ по сравнению с нормальным яичником [355]. Это объяснение согласуется с сообщением, в котором сравнительные реакции эстрадиола на ФСГ у СПКЯ и нормальных женщин во время индукции овуляции, скорее всего, были связаны с количеством стимулированных фолликулов яичников, а не с различиями пороговых уровней ФСГ [356].

Хотя эти результаты могут отражать повышенное количество стимулированных фолликулов или повышенную чувствительность гранулезных клеток к ФСГ, или то и другое, очевидно, что женщины при СПКЯ восприимчивы к гиперстимуляции яичников в ответ на стимуляцию гонадотропинами. Неизвестно, может ли повышенная чувствительность гранулезных клеток возникнуть первично или вторично в результате действия интраовариальных или экстраовариальных факторов. Исследования показали, что в гранулезных клетках, полученных путем аспирации фолликулов из нестимулированных яичников при СПКЯ в отсутствие овуляции, связывание ФСГ с радиоактивной меткой было значительно выше по сравнению с таковым, обнаруженным в клетках, полученных из яичников при СПКЯ с сохранной овуляцией или у здоровых женщин (*рис. 21.20*) [267]. Эти выводы соотносят чувствительность гранулезных клеток с повышенным связыванием рецепторов ФСГ в гранулезных клетках из яичников при СПКЯ и дают представление о возможном механизме повышения чувствительности эстрадиола к стимуляции ФСГ.

Предыдущие исследования показали, что инсулин и ИФР значительно усиливают выработку стероидов в гранулезных клетках при СПКЯ. Кроме того, стимулирующее действие инсулина, вероятно, было опосредовано через его собственный рецептор [359]. Однако попытки клинически продемонстрировать роль инсулина в функционировании гранулезных клеток у женщин при СПКЯ были ограничены. Показано, что после лечения препаратами, снижающими уровень инсулина, у женщин с СПКЯ повышается чувствительность к инсулину и возобновляется овуляция, что косвенно связывает инсулинорезистентность с хронической ановуляцией при этом заболевании [98–101].

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

В исследованиях, которые оценивали функцию гранулезных клеток, измерение уровня эстрадиола в сыворотке крови не выявило какой-либо конкретной картины ответа у женщин, у которых возобновлялась овуляция или персистировала ановуляция. У женщин, снизивших вес, начало регулярных менструаций было связано с улучшением чувствительности к инсулину, что отражалось в повышении уровня ГСПГ [317]. Поскольку частота овуляции в этих исследованиях повышалась во время лечения, было неясно, является ли изменение уровня эстрадиола прямым результатом снижения уровня инсулина в сыворотке крови или вторичным по отношению к восстановлению стероидогенеза яичников. Было показано, что препараты, снижающие уровень инсулина, такие как тиазолидиндионы и метформин, оказывают прямое воздействие на стероидные ферменты яичников [360–362]. Потенциальное влияние гиперинсулинемии на функцию гранулезных клеток было изучено путем оценки реакции эстрадиола на стимуляцию ФСГ [363]. У женщин при СПКЯ, получавших тиазолидиндион-пиоглитазон в течение 5 месяцев, продукция эстрадиола после ФСГ во время инфузии инсулина была значительно увеличена по сравнению с реакциями, наблюдавшимися до начала лечения (*рис. 21.21*). Усиление реакции эстрадиола было связано с улучшением чувствительности к инсулину, что позволило предположить, что у женщин при СПКЯ гранулезные клетки могут быть инсулинорезистентными. Более того, эти результаты объясняют кажущееся парадоксальным влияние инсулина на функцию гранулезных клеток в том смысле, что инсулин *in vitro* усиливает выработку эстрадиола, тогда как *in vivo* лечение препаратами, снижающими уровень инсулина, индуцирует овуляцию. Вопрос о том, могут ли гранулезные клетки у женщин при СПКЯ быть первично инсулинорезистентными или вторично, не рассматривался.

То, что гранулезные клетки СПКЯ способны быть инсулинорезистентными, может, по крайней мере частично, объяснить снижение чувствительности эстрадиола к ФСГ, наблюдаемое у женщин при СПКЯ, подвергающихся контролируемой гиперстимуляции яичников [300, 364]. Клинический опыт показал, что это снижение чувствительности фолликулов может быть преодолено с помощью нарастающего увеличения дозы или продолжительности введения ФСГ. Длительное введение низких доз ФСГ оказалось особенно эффективным, так как при таком способе индукции овуляции риск развития синдрома гиперстимуляции яичников значительно снижается [365]. Постепенное накопление постоянной низкой дозы ФСГ с течением времени предпочтительнее эскалации суточной дозы из-за фолликулярной гиперреактивности к ФСГ у женщин при СПКЯ и повышенным риском развития синдрома гиперстимуляции яичников [356]. Эти наблюдения в сочетании с нашим предыдущим отчетом, описывающим более высокую чувствительность к эстрадиолу у женщин при СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами при дозе ФСГ 150 МЕ, предполагают двунаправленное сужение порогового диапазона ФСГ при данном заболевании (*рис. 21.22*).

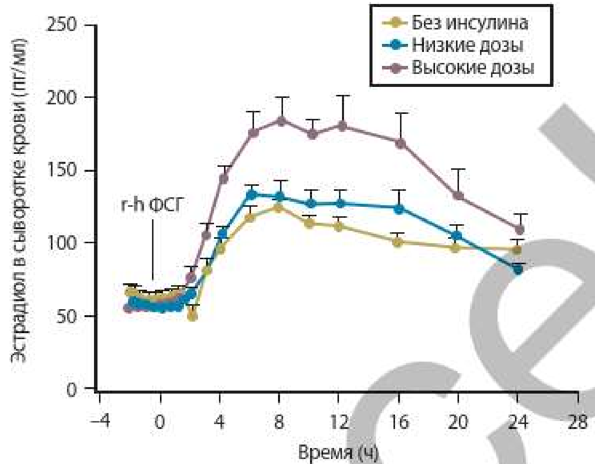


РИС. 21.21. Динамика средних (±СО) 24-часовых реакций сывороточного эстрадиола после внутривенного введения рФСГ (75 МЕ) женщинам с синдромом СПКЯ, получавшим пиоглитазон без инфузии инсулина, и через 2 ч после начала введения низких доз (30 МЕ/мин•м²) и высоких доз (200 МЕ/мин•м²) инсулина в рамках гиперинсулинемически-эугликемических процедур в течение 10 ч. Общий ответ эстрадиола, определяемый площадью под кривой, был значительно больше (P <.02) у лиц, получающих инсулин в высоких дозах, по сравнению с теми, которые наблюдались у женщин без инсулина или с инфузией инсулина в низких дозах (Из: Coffler MS, Patel KS, Dahan MH, Yoo RY, Malcom PJ, Chang RJ: Enhanced granulosa cell responsiveness to follicle stimulating hormone during insulin infusion in women with polycystic ovary syndrome treated with pioglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5624–5631, 2003)

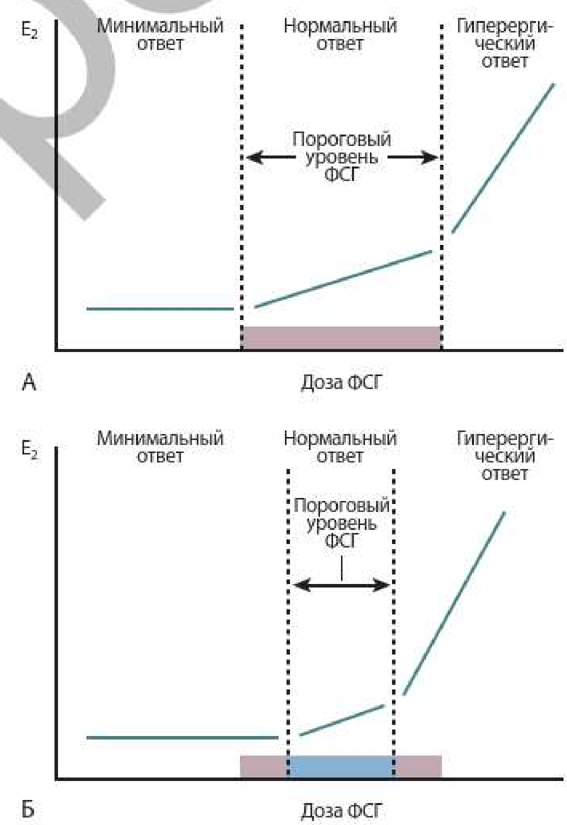


РИС. 21.22. Концептуализированная модель реакции гранулезных клеток на ряд доз ФСГ, вводимых во время индукции овуляции здоровым женщинам (А) и женщинам с СПКЯ (Б). Обращает на себя внимание уменьшение порога ФСГ у женщин с СПКЯ, что может объяснить минимальный ответ на начальную стимуляцию гонадотропином, а также сравнительную гиперреактивность при более высоких пороговых дозах

Ранее оказалось, что действие инсулина на развитие фолликулов, стимулированное с помощью ФСГ, возможно, задействовало систему ИФР, поскольку было показано, что и ИФР-1, и ИФР-2 усиливают реакцию гранулезных клеток на ФСГ [353, 366]. В гранулезных клетках при СПКЯ воздействие как ИФР-1, так и ФСГ приводило к значительному увеличению продукции эстрадиола по сравнению с инкубацией в присутствии каждого гормона в отдельности. Действие ИФР, вероятно, опосредовано их рецепторами, которые были идентифицированы на поверхности гранулезных клеток как при СПКЯ, так и в нормальных фолликулах [343]. Однако, несмотря на исследования *in vitro*, в которых ИФР-1 явно стимулировал вызванную ФСГ активность ароматазы, в большинстве исследований не удалось обнаружить или удалось выявить очень мало белка в гранулезных клетках человека [343, 367, 368]. Для сравнения, продукты мРНК ИФР-2 обнаруживались во всех отделах человеческого яичника и выраженно экспрессировались в гранулезных клетках [343, 367]. Согласуются с этим наблюдением недавние исследования тканей яичников человека при СПКЯ, которые показали, что реакция эстрогенов на ИФР-2 была значительно усилена в гранулезных клетках, предварительно инкубированных в присутствии инсулина, по сравнению с клетками, находившимися без инсулина [352]. Эти результаты указывают на возможно критическую взаимосвязь между инсулином и ИФР-2 в регуляции функции гранулезных клеток. В частности, при СПКЯ избыточная секреция инсулина может снижать регуляцию инсулиновых рецепторов, что предотвращает транслокацию субклеточных рецепторов ИФР-2 на плазматическую мембрану и лишает гранулезные клетки стимулирующего действия мощного когонадотропина [369, 370].

ИФР связывается с ИФР-связывающими белками (ИФРСБ), которые регулируют их биоактивность. В сыворотке крови пациенток с СПКЯ было показано, что ИФРСБ-1 снижается в результате гиперинсулинемии, что подразумевает повышение уровня свободного ИФР-I. Это представление подтверждается демонстрацией повышенных циркулирующих уровней свободного ИФР-1 у женщин с СПКЯ [371]. Кроме того, ИФРСБ может иметь решающее значение в регулировании биоактивности ИФР на уровне яичника. Было показано, что ИФРСБ-2 и -4 увеличиваются в жидкости фолликула, полученной из андрогенных фолликулов, включая таковые от пациенток с СПКЯ [372, 373]. Протеаза ИФРСБ-4 не была обнаружена в этих фолликулах [374]. Эти результаты резко отличаются от тех, которые были обнаружены в здоровых антральных фолликулах нормальных женщин, в которых ИФРСБ-2 и -4 были снижены, а концентрация ИФР-2 была увеличена в фолликулярной жидкости [375]. Влияние андрогенной среды на биодоступность фолликулярной жидкости ИФР было задокументировано у транссексуалов, получавших высокие дозы андрогенов. В фолликулярной жидкости этих людей уровни ИФР-2 были уменьшены, ИФРСБ увеличены, а протеаза ИФРСБ-4 не определялась, таким образом обозначая уменьшение биодоступности ИФР-2 [376]. Является ли этот профиль ИФР-ИФРСБ следствием уровня андрогенов в фолликулярной жидкости неясно, хотя ассоциация убедительна и предполагает, что избыток андрогена при СПКЯ, вызванный частично инсулином-опосредованной продукцией андрогена клетками теки, может быть эффективным.

Возможное значение яйцеклетки в аномальном росте фолликула у женщин с СПКЯ не исследовалась. Исследования показали, что факторы роста, выделяемые яйцеклеткой, могут быть важны для развития и функционирования фолликулов. В частности, фактор дифференцировки роста-9 (GDF-9) и костный морфогенетический белок-15 (BMP-15), по-видимому, играют важную роль в фолликулогенезе и женской фертильности [377]. Исследования *in vitro* показали, что эти гены избирательно экспрессируются в развивающихся яйцеклетках во время фолликулогенеза [378, 379]. Кроме того, у самок мышей с дефицитом GDF-9 нарушение репродуктивной функции было связано с задержкой роста фолликулов на первичной стадии, снижением пролиферации гранулезных клеток, неадекватным развитием текальных клеток, формированием кисты яичника, а также бесплодием [380, 381]. Мы исследовали экспрессию мРНК GDF-9 и BMP-15 в яичниках, полученных от женщин при СПКЯ, и обнаружили, что сигнал GDF-9 был снижен в ооцитах на протяжении всего фолликулогенеза по сравнению с сигналом от GDF-9 в ооцитах из нормальных яичников [382]. Для сравнения, между группами не было разницы в экспрессии мРНК BMP-15. Эти результаты свидетельствуют о том, что экспрессия GDF-9 задерживается в ооцитах развивающихся фолликулов при СПКЯ. Из-за очевидного растущего значения GDF-9 в фолликулогенезе и фертильности дисрегуляция экспрессии GDF-9 может способствовать аберрантному фолликулогенезу у женщин при СПКЯ. Интересно, что в последующем исследовании было показано, что экспрессия GDF-9 в ооцитах женщин при СПКЯ, проходящих процедуру индукции овуляции, была аналогична той, что наблюдалась в ооцитах здоровых женщин, получавших аналогичную терапию [383]. Возможно, восстановление экспрессии GDF-9 в ооцитах женщин при СПКЯ с помощью стимуляции посредством введения ФСГ согласуется с хорошо показанной неадекватной секрецией гонадотропина, характерной для этого заболевания.

Интрафолликулярное паракринное взаимодействие

В 2008 г. Wachs и коллеги сообщили, что у женщин с СПКЯ внутривенное введение ФСГ приводило к значительному повышению уровня 17-ОН-прогестерона, андростендиона и ДГЭА в сыворотке крови (*рис. 21.23*) [384]. Для сравнения уровень андрогенов у здоровых женщин оставался неизменным после стимуляции ФСГ. У женщин при СПКЯ изменение содержания эстрадиола в сыворотке крови также было более выраженным, чем в группе здоровых женщин. Эти результаты позволили предположить, что выработка андрогенов в текальных клетках у женщин при СПКЯ может частично регулироваться гранулезными клетками. Исследования, проведенные на животных как *in*

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

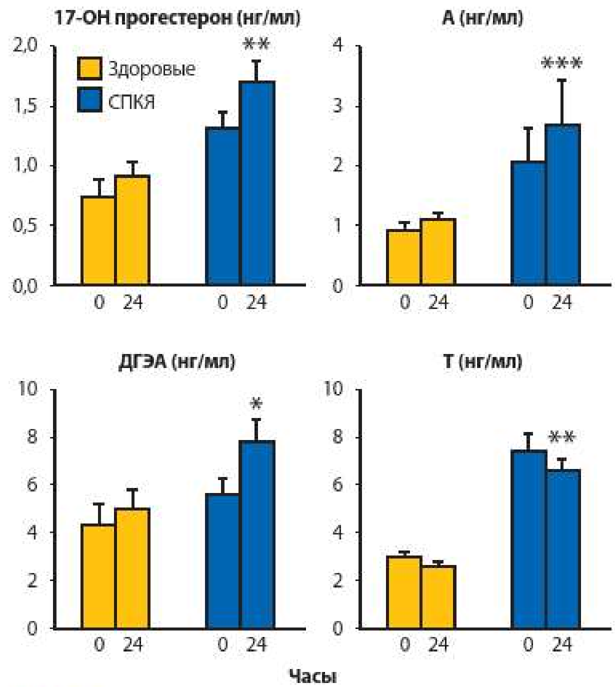


РИС. 21.23. Средние (±СО) уровни андрогенов в сыворотке крови до и через 24 ч после введения r-hФСГ (150 МЕ) при СПКЯ и здоровым женщинам. Значительное отклонение от базовой линии обозначается звездочкой. *, P < 0,05. **, P < 0,02. ***, P < 0,001. 17-ОН прогестерон — 17-гидроксипрогестерон; А — андростендион; ДГЭА — дегидроэпиандростерон; Т — тестостерон (Из: Wachs DS, Coffler MS, Malcom PJ, Shimasaki S, Chang RJ: Increased androgen response to follicle-stimulating hormone administration in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1827–1833, 2008)

vitro, так и *in vivo*, показали, что ФСГ может усиливать индуцированную ЛГ выработку андрогенов в яичниках [385, 386].

В культивируемых текальных клетках человека реакция андростендиона на ЛГ в присутствии ингибина была явно повышена по сравнению с таковой без ингибина [387, 388]. Кроме того, ингибин был способен снизить до нуля ингибирующее действие активина на продукцию андрогенов текальными клетками человека. Соответственно, в нашем исследовании значительное повышение уровня андрогенов яичников у женщин с СПКЯ сопровождалось аналогичным значительным повышением уровня ингибина В, стимулированного ФСГ по сравнению со здоровыми женщинами. Прямое влияние ингибина В на продукцию андрогенов в текальных клетках маловероятно, так как рецептор для этого белка не был найден. Напротив, было показано, что ингибин В связывается с мембраносвязывающим белком β-гликаном, образуя комплекс, обладающий высокой аффинностью к рецепторам активина II типа [389]. Секвестрация рецепторов активина типа II предотвращает образование рецепторного комплекса активина типа II или типа I, необходимого для сигнализации активина и последующего ингибирования CYP17 в текальной клетке.

Чтобы определить, опосредует ли ингибин экспрессию мРНК CYP17 в текальной клетке, мы изучили текальные клетки яичников в присутствии или отсутствии зернистых клеток, обработанных ФСГ, ингибином, антителами к ингибину или β-гликану. Экспрессия мРНК CYP17 дозозависимо увеличивалась посредством ФСГ, что позволяет предположить, что паракринные факторы из гранулезных клеток опосредовали экспрессию мРНК CYP17 [390]. Кроме того, антитела против ингибина и β-гликана блокировали стимулирующее действие ФСГ на экспрессию мРНК CYP17. Однако только ингибин не увеличивал уровень мРНК CYP17 в такой же степени. Эти факты позволили предположить роль ингибина в регуляции экспрессии мРНК CYP17 текальных клеток; однако, по-видимому, требуются и другие паракринные факторы, продуцируемые гранулезными клетками под действием ФСГ.

Мы также исследовали в клинике, может ли индуцированная ЛГ продукция андрогенов включать паракринный эффект посредством стимуляции гранулезных клеток путем оценки реакции ингибина В на внутривенное введение ХГЧ у здоровых женщин и пациенток с СПКЯ. В обеих группах уровень ингибина В значительно снизился после введения ХГЧ [391]. Эти результаты согласуются с исследованиями *in vitro* на крысах, которые показали, что стимулированная ХГЧ активность RAS-ERK1/2 ингибирует ФСГ-стимулированную активность гранулезных клеток, включая продукцию ингибина В [392, 393]. Повышенная секреция ЛГ у женщин при СПКЯ может влиять на гены-мишени рецептора ФСГ в гранулезных клетках через активацию пути RAS-ERK1/2 и ограничивать активность ароматазы.

Было также показано, что другой гранулезный клеточный фактор роста, лиганд kit, стимулирует выработку андрогенов в текальных клетках. В культуре текальных клеток коров лиганд kit значительно увеличивает синтез андростендиона в отсутствие гонадотропинов [394]. Кроме того, лиганд kit стимулируется ФСГ, а его рецептор c-kit стимулируется ЛГ, что потенциально создает мощную петлю прямой обратной связи для производства андрогенов [395, 396]. Вместе эти результаты обеспечивают возможный механизм для стимулированной ФСГ продукции андрогенов у женщин при СПКЯ. Рассмотрение интрафолликулярной паракринной модели производства андрогенов ставит под сомнение давнюю двуклеточную, двугонадотропную концепцию стероидогенеза в яичниках. Однако изучение этого взаимодействия в ткани яичников человека и изменение сигнализации ингибина или активина и взаимодействие kit-лиганда или c-kit в текальных клетках женщин при СПКЯ не изучались.

Функция надпочечников

Значение и важность повышенной продукции андрогенов надпочечниками у женщин при СПКЯ остаются неясными. Предыдущие исследования не всегда показывали, что у женщин при СПКЯ избыток надпочечниковых андрогенов способствует в первую очередь увеличению продукции тестостерона и андростендиона (А4), несмотря на повышенную концентрацию ДГЭА-С в сыворотке крови в 20–30% случаев [89, 397, 398]. Это говорит о том, что механизм гиперандрогенемии надпочечников может быть вызван либо измененной

World peace!

реакцией надпочечников на АКТГ, либо аномальной стимуляцией надпочечников другими факторами, кроме АКТГ. Исследования, направленные на решение этой проблемы, дали различные результаты. Повышенная реакция 17-ОН-прогестерона на АКТГ после дексаметазона наблюдалась у женщин с СПКЯ и функциональной гиперандрогенией яичников, что свидетельствует о нарушении регуляции CYP17 [337, 399], однако другие исследования не смогли подтвердить эти результаты [400, 401]. Последние из перечисленных исследований не использовали реакцию подавления дексаметазоном до стимуляции АКТГ, что, возможно, объясняло несопоставимые результаты. В то же время разделение женщин с СПКЯ на основе ответной реакции со стороны 17-ОН-прогестерона на агонист ГнРГ показало, что базальные уровни андрогенов у респондентов высокого роста минимально менялись под влиянием дексаметазона, в то время как процент ингибирования у среднестатистических респондентов был эквивалентен таковому у нормальных женщин [340]. Это позволяет предположить, что выработка андрогенов надпочечниками может внести значительный вклад в гиперандрогенемию в группе здоровых респондентов, хотя исследования, посвященные этому явлению, не проводились. У женщин при СПКЯ исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что реакция 17-ОН-прогестерона и А4 сыворотки крови на АКТГ была значительно выше при наличии гиперинсулинемии по сравнению с таковой при отсутствии повышенного уровня инсулина [402, 403]. Кроме того, было показано, что у лиц с СПКЯ введение АКТГ во время инфузии инсулина было связано со значительно более выраженными реакциями 17-гидроксипрегненолона и 17-ОН-прогестерона, чем при измерениях во время инфузии физиологического раствора [404]. Такой стимулирующий эффект инсулина, по-видимому, привел к относительному снижению активности 17–20-лиазы, о чем свидетельствуют более высокие соотношения 17-гидроксипрегненолона к ДГЭА и 17-ОН-прогестерона к А4. Эти результаты согласуются с данными, которые демонстрируют снижение уровня ДГЭА в сыворотке крови у женщин во время введения инсулина или глюкозотолерантного теста [315, 405].

Недавно мы исследовали выработку 17-ОН-прогестерона и андрогенов во время поэтапной инфузии АКТГ в дозозависимом эксперименте у здоровых женщин и женщин при СПКЯ, которым ранее проводилась стимуляция ХГЧ. Результаты показали, что у женщин при СПКЯ андрогенные реакции во время инфузии АКТГ были аналогичны тем, которые наблюдались у здоровых представительниц в группе контроля. Однако реакция А4 и ДГЭА у женщин при СПКЯ была весьма вариабельной. Различные значения ответа указывают на то, что выработка андрогенов надпочечниками неодинакова у всех женщин при СПКЯ и может быть связана с непоследовательной распространенностью повышенных уровней ДГЭА-С в сыворотке крови, характерных для этого заболевания [400, 406–408]. Примечательно, что ответы андрогенов на введение АКТГ в значительной степени коррелировали с теми, которые регистрируются после стимуляции ХГЧ (*рис. 21.24*). Эти результаты указывают на общность нарушений регуляции активности CYP17 в ходе стероидогенеза как в надпочечниках, так и в яичниках женщин при СПКЯ, как и предполагалось ранее [409, 410]. Не установлено, способствует ли гиперандрогенемия надпочечников персистенции СПКЯ. Однако тот факт, что ускорение адренархе может быть провоцирующим событием в патогенезе СПКЯ, требует дальнейшего изучения функции надпочечников у девочек-подростков с гиперандрогенией.

Метаболическая дисфункция

Метаболическая дисфункция может развиваться даже у людей, контролирующих ИМТ и распределение жира в организме, отчасти потому, что эктопически жир может накапливаться вне жировых клеток посредством процесса, называемого липотоксичностью [411]. При липотоксичности, когда потребление энергии превышает способность нормальной подкожной жировой ткани безопасно сохранять жир, избыток свободных жирных кислот может откладываться эктопически, например, в мышцах и печени, где повышенный окислительный стресс в эндоплазматическом ретикулуме становится тесно связан с инсулинорезистентностью и воспалением [82, 411, 412]. У взрослых с избыточным весом/умеренным ожирением и резистентностью к инсулину, например, подкожные жировые отложения в области живота содержат увеличенные зрелые адипоциты, увеличенное количество мелких адипоцитов и характеризуется сниженной экспрессией генов адипонектина, PPAR-γ и GLUT4 [413–416].

У женщин с СПКЯ и без ожирения подкожные жировые отложения в области живота содержат увеличенные адипоциты, характеризуются сниженной инсулин-опосредованной утилизацией глюкозы, а также сниженной экспрессией GLUT-4 и резистентностью к липолитическому действию катехоламинов из-за снижения уровня белка β2-адренорецептора, гормонально-чувствительной липазы (HSL) и протеинкиназы А регуляторного-II β-компонента (PKA-RegII β) [417–420]. Эти выводы подразумевают нарушение адипогенеза в подкожной жировой ткани в области живота — процессе, во время которого мультипотентные жировые стволовые клетки (ЖСК) первоначально проходят стадию преадипоцитов, прежде чем дифференцироваться в адипоциты [166]. Введение тестостерона *in vitro* снижает склонность трансформации ЖСК в преадипоциты в подкожных жировых отложениях у человека и уменьшает дифференцировку преадипоцитов в адипоциты [166], что позволяет предположить, что гиперандрогения может играть ингибирующую роль в этом процессе. Если это так, то аномальный адипогенез из-за избытка андрогенов при СПКЯ может снизить способность клеток подкожных жировых отложений в области живота правильно накапливать жир и создавать предпосылки к инсулинорезистентности и системному воспалению через механизм липотоксичности [82, 415, 416, 419, 421, 422]. Это подтверждает наличие инсулинорезистентности у некоторых [421, 423, 424], но не у всех [80, 425, 426] женщин с нормальной массой

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

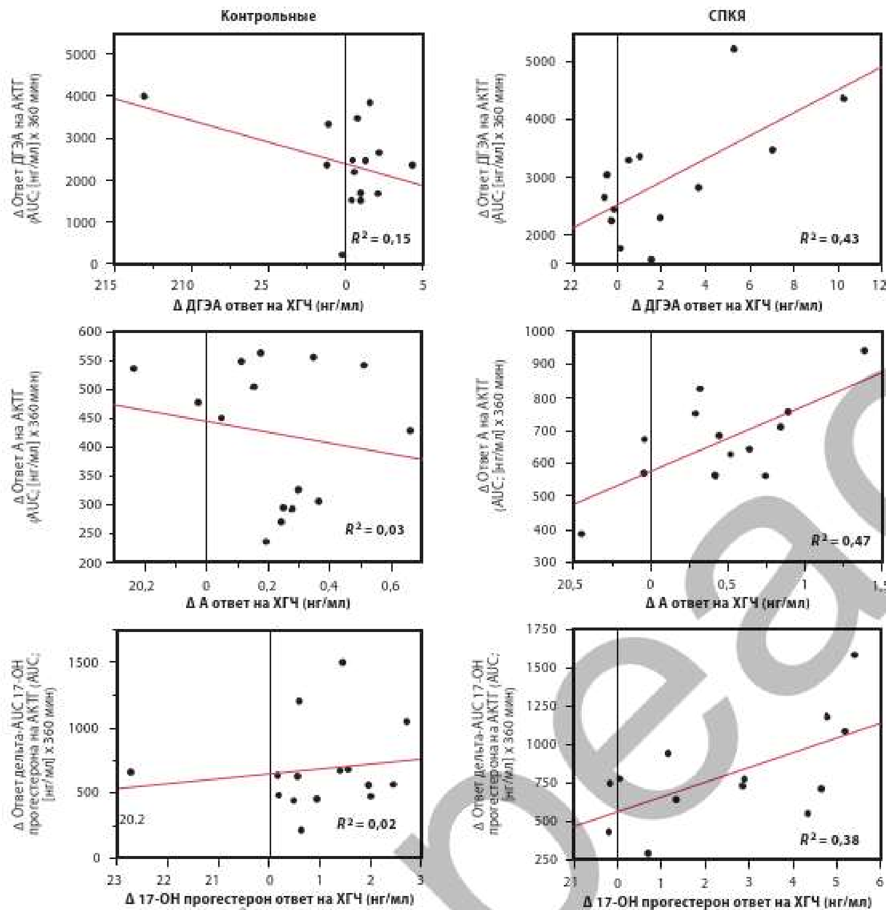


РИС. 21.24. Корреляция гормональных реакций в ответ на инфузию АКТГ с 24-часовыми реакциями на r-ХГЧ для ДГЭА (верхние схемы), А4 (средние диаграммы) и 17-ОН-прогестерон (нижние панели) у пациенток из группы контроля (слева) и СПКЯ (справа). Ответ на АКТГ определяли по площади под кривой выше исходного уровня во время 6-часовой инфузии. Реакция на ХГЧ определялась по чистому изменению от исходного уровня (Из: Maas KH, Chuan S, Harrison E1, Cook-Andersen H, Duleba AJ, Chang RJ: Adrenal androgen responses to ACTH infusion are correlated with ovarian androgen responses to hCG in women with PCOS. *Fertil Steril* 106:1252–1257, 2016)

тела и СПКЯ, причем у инсулинорезистентных худых женщин с СПКЯ выявляются УЗ-признаки снижения объема подкожного жира передней брюшной стенки и увеличения объема висцерального жира [427].

Кроме того, у женщин с СПКЯ может хронически выявляться низкий уровень системного воспаления [428]. Независимо от ожирения, индуцированный гипергликемией окислительный стресс у женщин с СПКЯ ассоциирован с повышенным содержанием внутриядерного ядерного фактора каппа B, повышенной секрецией ФНО-α и генерацией активных форм кислорода (АФК) мононуклеарными клетками [429–432], а также повышенными уровнями ингибитора миграции макрофагов и провоспалительных цитокинов в циркулирующей крови [433]. Такой провоспалительный ответ на прием глюкозы возникает у худощавых женщин при СПКЯ и нормальном объеме абдоминального жира, определяемом методом двухэнергетической абсорбциометрии [434, 435], и он может способствовать развитию инсулинорезистентности.

Наличие ожирения, особенно при сопутствующей инсулинорезистентности, повышает риск развития неалкогольной жировой болезни печени. Соответственно, было четко показано, что у женщин при СПКЯ наблюдается повышенная частота этого состояния [436–439] с распространенностью от 27 до 62% [439, 440]. Диагноз обычно выявляется при ультразвуковом исследовании брюшной полости и может сопровождаться повышением уровня сывороточных трансаминаз. Важным признаком неалкогольной жировой болезни печени является возможное прогрессирование неалкогольного стеатогепатита, который характеризуется воспалительными изменениями и повышенным риском повреждения печеночной ткани и цирроза печени.

Функция β-клеток поджелудочной железы

Инсулинорезистентность у женщин с СПКЯ обычно ассоциируется с нормальной толерантностью к глюкозе, сопровождающейся компенсаторной гиперинсулинемией. Первоначально предполагалось, что выработка инсулина β-клетками при этом заболевании сохраняется. Однако последующие исследования выявили дефекты функции β-клеток у женщин с СПКЯ. O'Meara и др. показали, что в условиях гиперинсулинемически-эугликемических «ножниц» у женщин при СПКЯ выработка инсулина была ниже по сравнению со здоровыми

World peace!

женщинами из группы контроля [441]. В частности, секреция инсулина первой фазы относительно степени инсулинорезистентности была заметно нарушена у женщин с СПКЯ. Наиболее глубокие дефекты функции β-клеток наблюдались у женщин с СПКЯ, имевших родственников первой степени сахарного диабета 2-го типа [442]. Кроме того, показатели клиренса инсулина были снижены у женщин с гиперандрогенемией.

Часто у людей с инсулинорезистентностью обнаруживаются минимальные изменения продукции инсулина, которые нельзя легко обнаружить стандартными методами тестирования. Однако Ehrmann и др. показали, что дефекты секреции инсулина у женщин при СПКЯ могут быть выявлены с помощью введения небольших доз дексаметазона. Введение дексаметазона здоровым женщинам и женщинам при СПКЯ вызывало эквивалентное повышение уровня глюкозы в плазме крови. При анализе преобладающих уровней глюкозы секреция инсулина у пациенток с СПКЯ менялась в меньшей степени [443]. Эти данные аналогичны результатам, которые получены у женщин, подверженных риску развития диабета 2-го типа, поскольку повышенная функция β-клеток компенсирует инсулинорезистентность. Однако при нарастающей непереносимости глюкозы очевидные дефекты функции β-клеток легко проявляются, как и в случае наличия сахарного диабета 2-го типа. Например, у женщин с гестационным диабетом в анамнезе и нормальной толерантностью к глюкозе проведение внутривенного глюкозотолерантного теста выявило уменьшенную реактивность секреции инсулина в первой фазе [444].

Связывание рецепторов инсулина

У женщин при СПКЯ тяжелая периферическая инсулинорезистентность сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией. Тот факт, что у женщин при СПКЯ реакция на инсулин после нагрузки глюкозой преувеличена, свидетельствует против нарушения функции β-клеток при этом заболевании. Ранее проведенные исследования показали, что при СПКЯ секреция инсулина в первой фазе была эквивалентна секреции инсулина у здоровых женщин [80]. Однако высвобождение инсулина в первой фазе имеет отношение к величине внешней инсулинорезистентности у каждого индивидуума. Следовательно, может быть рассчитано произведение этих значений (индекс диспозиции) и связано с их гиперболической зависимостью, установленной у здоровых женщин [445]. С использованием этой методики было установлено, что индекс диспозиции был значительно снижен как у женщин с ожирением, так и у женщин без СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами с нормальным ИМТ из группы контроля (*рис. 21.25, 21.26*) [446]. Кроме того, в подгруппе женщин с наличием СПКЯ и отягощенного семейного анамнеза по сахарному диабету индекс диспозиции, количественно определяемый по изменению секреции инсулина в ответ на калиброванные дозы инсулина в инфузии, находился в восьмом процентиле, тогда как у женщин без аналогичного отягощенного семейного анамнеза по сахарному диабету этот индекс находился в 33-м

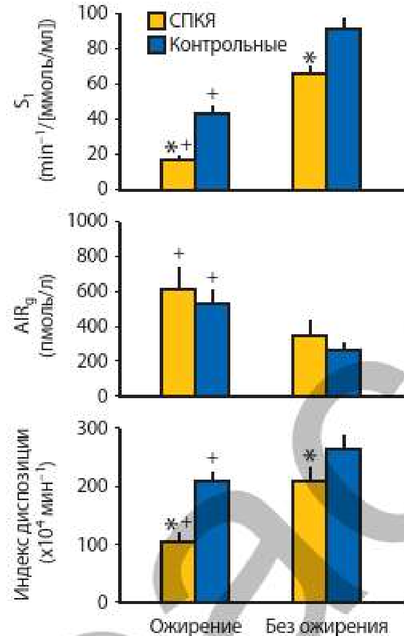


РИС. 21.25. Индекс чувствительности к инсулину (S_1), немедленный инсулиновый ответ (acute insulin response, AIR$_g$) и индекс диспозиции у женщин с ожирением и СПКЯ и в контрольной группе. * Значительно отличается при СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами; + значительно отличается при ожирении по сравнению с женщинами без ожирения. Уровень S_1 снижается у женщин при СПКЯ и ожирении (в обоих случаях $P \leq 0{,}05$). AIR$_g$ значительно повышен у женщин с ожирением ($P \leq 0{,}005$), а индекс диспозиции ($S_1 \times AIR_g$) значительно снижен у женщин при СПКЯ и ожирении (в обоих случаях $P \leq 0{,}05$) (Адаптировано из: Dunaif A, Finegood DT: Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 81:942–947, 1996)

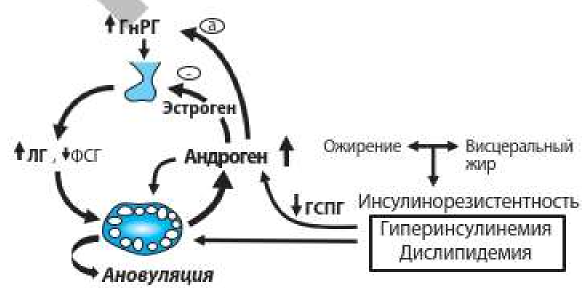


РИС. 21.26. Патофизиология СПКЯ. Гиперсекреция ЛГ вместе с повышенной чувствительностью текальных клеток к ЛГ приводят к избыточной выработке андрогенов яичниками. Возникающая в результате этого гиперандрогенемия может ингибировать стероидные эффекты отрицательной обратной связи на генерацию импульсов ГнРГ, и это объясняет высокую частоту импульсных выбросов ЛГ, наблюдаемую у женщин с СПКЯ. Ароматизация андрогена до эстрогена в периферических тканях дополнительно повышает гиперсекрецию ЛГ путем увеличения реактивности ЛГ гипофиза в ответ на ГнРГ через положительную обратную связь. Повышенная выработка андрогенов также может оказывать прямое внутриовариальное действие на увеличение числа и размера фолликулов, а также на повышение чувствительности гранулезных клеток к ФСГ. Кроме того, избыток андрогенов при СПКЯ связан с преимущественным накоплением абдоминального жира из-за повышенного отложения висцерального жира, что способствует инсулинорезистентности, приводящей к гиперинсулинемии и дислипидемии. Последующая метаболическая дисфункция может еще больше изменить фолликулогенез яичников и увеличить выработку андрогенов в текальных клетках, в то время как гиперинсулинемия снижает уровень печеночного глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) для увеличения уровня биоактивного тестостерона в циркулирующей крови, тем самым длительно поддерживая гиперандрогению при этом заболевании

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

процентиле [442]. Таким образом, у женщин при СПКЯ с отягощенным семейным анамнезом по сахарному диабету 2-го типа определяется нарушение ответной реакции выработки инсулина по сравнению с женщинами без отягощенного по диабету семейного анамнеза, особенно если рассматривать данный показатель в соотношении с выраженностью инсулинорезистентности.

Было показано, что при СПКЯ связывание с рецепторами инсулина и аффинность к ним сохраняются на нормальном уровне. Однако исследования адипоцитов у женщин с СПКЯ выявили снижение транспорта глюкозы и липолиза, что указывает на нарушение инсулиновой сигнализации [447, 448]. Доказательства снижения фосфорилирования тирозина и повышения инсулиннезависимого фосфорилирования серина были продемонстрированы в культуре фибробластов кожи, взятых у женщин с СПКЯ [449]. Фосфорилирование серина ингибирует активность тирозинкиназы рецептора инсулина и может определять наблюдаемую инсулинорезистентность при СПКЯ [450, 451]. Примечательно, что повышенное фосфорилирование серина наблюдалось только у 50% обследованных женщин при СПКЯ, поскольку у остальных выявилось аутофосфорилирование инсулин-стимулированного рецептора инсулина, которое было аналогично тому, что было обнаружено у здоровых женщин контрольной группы [449]. Таким образом, эти выводы могут быть применимы к подгруппе женщин с СПКЯ, в то время как в других случаях этот механизм все еще остается неизвестным. Важно отметить, что в то время как дефект фосфорилирования рецептора инсулина может обнаруживаться у некоторых женщин с СПКЯ, возможность внерецепторных нарушений предполагается очевидными изменениями в других нисходящих сигнальных событиях. Кроме того, могут быть затронуты различные пути в большей или меньшей степени в различных чувствительных к инсулину тканях, что отражает сложность механизма инсулинорезистентности при данном заболевании.

Генетика синдрома поликистозных яичников

- СПКЯ является наследуемым синдромом и, вероятно, имеет полигенное происхождение.

Наследуемый характер СПКЯ был установлен в семейных и близнецовых исследованиях [26, 453]. Распространенность СПКЯ у родственниц первой линии составляет от 20 до 40%, [26, 28], а если оперировать монозиготными и дизиготными близнецовыми исследованиями, то наследуемость СПКЯ может достигать 70% [453]. Исходные гены-кандидаты, в которых предположительно находятся возможные локусы предрасположенности к СПКЯ, включали D19S884 (динуклеотидный повтор микросателлитного маркера в интроне 55-го гена фибиллина-3, расположенного на расстоянии 1,2 см от рецептора инсулина на хромосоме 19p13.3), проопиомеланокортин, 17β-гидроксистероид дегидрогеназу 6-го типа [454–457], рецептор эстрогена бета [458], тринуклеотидные повторы (CAG) в РА [36, 459] и полиморфизмы генов рецептора инсулина [460, 461] или его действия [462, 463]. Хотя связь между этими генами и СПКЯ остается неясной, мутации генов в домене тирозинкиназы рецептора инсулина лежат в основе разрастания волосяного покрова по гиперандрогенному типу, тяжелой инсулинорезистентности и черного акантоза [464, 465].

С учетом того, что СПКЯ является сложным расстройством с полигенным наследованием, при котором несколько локусов вносят незначительный вклад в общий риск заболевания [466], были использованы полногеномные поиски ассоциаций (GWAS) для генотипирования большого числа полиморфизма отдельных нуклеотидов, которые варьируют в геноме, определяя идентификацию новых кандидатных генов СПКЯ [467, 468]. В крупном исследовании GWAS, проведенном среди китайцев хань, из 744 случаев СПКЯ по Роттердамским критериям и 895 контрольных случаев, обследованных в режиме идентификации (3338 случаев СПКЯ и 5792 контрольных — в режиме репликации), были выявлены три чувствительных к СПКЯ локуса: на хромосоме 2p16.3 (рецептор к ЛГ=ХГЧ [LHCGR]), 2p21 (белок, связанный с щитовидной железой [THADA]) и 9q33.3 (DENN-MADD домен, содержащий 1A [DENND1A]) [469]. Подробное картирование хромосомы 2p16.3 у группы предков европейцев в 905 случаях СПКЯ по критериям NIH дополнительно идентифицировало два локуса предрасположенности к СПКЯ, кодирующих генные продукты LHCGR и FSHR [470]. Второе большое GWAS среди коренных китайцев позволило идентифицировать восемь дополнительных локусов восприимчивости к СПКЯ (т.е. 2p16.3 [отличается от первоначального исследования], 9q22.32, 11q22.1, 12q13. 2, 12q14.3, 16q12.1, 19p13.3 и 20q13.2), сопоставимых с геномными областями FSHR, C9orf3, YAP1, RAB5B/SUOX, HMGA2, TOX3, INSR и SUMO1P1 соответственно [471].

GWAS у женщин европейского происхождения, включая 984 случая СПКЯ по критериям NIH и 2964 участницы в группе контроля в режимах идентификации и двухступенчатой репликации (стадия 1: 1799 случаев СПКЯ и 1231 контроля; стадия 2: 217 случаев СПКЯ и 1335 контроля), идентифицировали два новых локуса (хромосома 8p23.1 [в регионе GATA4 и NEIL2] и хромосома 11p14. 1 [в регионе FSHB]) и один ранее идентифицированный локус у китаянок с СПКЯ (хромосома 9q22.32); кроме того, главный однонуклеотидный полиморфизм в локусе 11P14.1 FSHB (rs11031006) был связан с уровнем ЛГ и диагностикой СПКЯ с поправкой на ИМТ [466]. Семь из 11 ранее идентифицированных у китайских женщин локусов восприимчивости к СПКЯ, включая LH/CGR и FSHR, а также THADA, DENND1A, YAP1 и RAB5B/SUOX, в этом исследовании номинально реплицировались [466]. В ходе других GWAS среди женщин европейского происхождения, включая 5184 случая СПКЯ, 82 759 контрольных случаев (плюс 2045 случаев СПКЯ [по критериям NIH или Роттердамским критериям] и 98 886 контрольных случаев в режиме репликации), выявило шесть участков восприимчивости к СПКЯ, из которых два были ранее сообщенными сигналами

WorldPreface!

в локусах YAP1;THADA, и четыре новых сигнала в локусе ERBB4/HER4 (кодирующем часть рецептора эпидермального фактора роста); FSHB; RAD50; KRR1 [472]. Локус FSHB был связан с увеличением соотношения циркулирующего ЛГ и ФСГ, что позволяет предположить его возможную роль в нейроэндокринном патогенезе заболевания [472].

На сегодняшний день несколько генетических вариантов, соответствующих локусам LHCGR, THADA, DENND1A, FSHR, c9orf3, YAP1, RAB5B/ SUOX и SUMO1P1 у китаянок с СПКЯ, также были идентифицированы в ходе GWAS у пациенток с СПКЯ североевропейского происхождения, из Нидерландов и Соединенных Штатов [469, 471, 473–477]. Представляющий интерес ген DENND1A кодирует белок, состоящий из 1009 аминокислотных с клатрин-связывающим доменом, который регулирует эндосомно-опосредованный эндоцитоз, цикличность рецепторов и кальцийзависимые сигнальные каскады [478]. Вариант DENND1A (DENND1A вариант 2) кодирует усеченный белок из 559 аминокислот, содержание которого увеличивается в текальных клетках при СПКЯ с повышенным биосинтезом андрогенов [479, 480].

Хотя, вероятно, будут выявлены дополнительные вариабельности отдельных нуклеотидов, связанные с СПКЯ [481, 482], все локусы предрасположенности к СПКЯ, идентифицированные в ходе GWAS, до сих пор составляют < 10% наследуемых факторов СПКЯ [483]. Поэтому оставшуюся часть наследственных факторов, видимо, определяют другие переменные, включая эпигенетические факторы. Например, сверхэкспрессия LHCGR в подкожной абдоминальной жировой ткани у женщин с СПКЯ без ожирения и недостаточная экспрессия INSR в жировой ткани той же локализации у женщин с ожирением и СПКЯ характеризуются наличием реципрокных паттернов метилирования ДНК, связывающих генетические и эпигенетические механизмы с гетерогенностью фенотипа СПКЯ [484]. Другие гены-кандидаты GWAS могут содержать иерархические сигнальные сети, в которых нижестоящие сигнальные каскады модифицируются эпигенетическими факторами для влияния на фенотипическую экспрессию СПКЯ.

Отдаленные последствия

- У женщин при СПКЯ повышается риск развития рака эндометрия.
- Подсчитано, что от 5 до 10% женщин при СПКЯ будут страдать сахарным диабетом 2-го типа.
- Метаболический синдром очень распространен у тучных женщин.
- Повышаются факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.
- Распространенность апноэ во сне увеличивается независимо от ожирения.

При СПКЯ репродуктивно-метаболические изменения, которые определяют непосредственно проявление гирсутизма, акне и ановуляторного бесплодия, также могут представлять значительный долгосрочный риск для общего здоровья и благополучия женщины. Эти проблемы в основном объясняются хронической ановуляцией, инсулинорезистентностью и ожирением, которые являются характерными признаками данного заболевания.

Злокачественные новообразования

При СПКЯ, помимо непосредственно проблемы ановуляторного бесплодия, постоянная стимуляция эндометрия неконтролируемыми выбросами эстрогенов может привести к гиперплазии эндометрия или аденокарциноме у некоторых женщин, особенно страдающих ожирением. В длительном наблюдательном исследовании женщин с СПКЯ после клиновидной резекции яичников отношение шансов развития карциномы эндометрия составило 5,3 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,55–18,6) по сравнению с контролем [485]. Связь рака эндометрия с СПКЯ была очевидна в исследовании случай-контроль, которое показало, что повышенные уровни андростендиона были связаны с 3,6-кратным и 2,8-кратным повышением риска развития карциномы у женщин в пременопаузе и постменопаузе соответственно [486]. И наоборот, было зафиксировано, что у молодых женщин с раком эндометрия в анамнезе часто встречаются нарушения менструального цикла, соответствующие ановуляции, и диагноз СПКЯ [487]. Эта проблема усугубляется наличием ожирения и связанным с ним снижением уровня ГСПГ, что приводит к увеличению свободного эстрадиола в циркулирующей крови. В случаях обнаружения рака эндометрия у женщин при СПКЯ опухоль по строению обычно хорошо дифференцирована по сравнению с плохо дифференцированными или недифференцированными формами, которые отмечаются у пожилых женщин в постменопаузе. Неясно, может ли гистологическая картина рака эндометрия у молодых пациенток с СПКЯ изменить рассмотрение вопроса о радикальном лечении. Однако экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона чаще встречалась в тканях эндометрия женщин в пременопаузе по сравнению с женщинами в постменопаузе [487].

Исследования связи между СПКЯ и раком молочной железы в основном не выявили повышенного риска. Однако многие из этих исследований были ограничены условиями планирования или выбора участниц. Например, повышенный риск не был обнаружен среди когорты женщин с хронической ановуляцией из Клиники Мэйо [488]. Предполагалось, что у этих женщин был СПКЯ, и исследование было ретроспективным. Анализ подгрупп постменопаузального рака молочной железы показал значительное повышение риска, хотя целевая группа состояла только из пяти человек. Исследование рака и стероидных гормонов с участием 4730 женщин с раком молочной железы и 4688 в контрольной группе не выявило повышенного риска развития рака молочной железы [489]. Кроме того, фактически на 50% уменьшилась вероятность развития рака молочной железы. К сожалению, диагноз СПКЯ был сообщен участницами самостоятельно и никакой лабораторной верификации не проводилось. Аналогичным образом

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

исследование здоровья женщин штата Айова, которое не продемонстрировало повышенного риска развития рака молочной железы, также опиралось на субъективные сообщения по поводу СПКЯ [490]. В исследовании, в котором диагноз СПКЯ был основан на гистологической верификации и клинических особенностях, в группе из 786 женщин не удалось определить взаимосвязи с раком молочной железы [491]. В 2003 г. появилось сообщение, что у женщин при СПКЯ был обнаружен статистически значимый семейный анамнез рака молочной железы по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о наличии семейного фактора заболевания [492]. Недостатком этого исследования было небольшое число зарегистрированных участниц: 41 женщина с СПКЯ и 66 из группы контроля. Таким образом, из исследований, проведенных для определения связи СПКЯ с раком молочной железы, подавляющее большинство не смогло определить положительную ассоциацию.

Связь между СПКЯ и раком яичников была установлена на основании результатов исследования рака и стероидных гормонов, в котором женщины с эпителиальным раком яичников сообщали о диагнозе СПКЯ со значительно более высокой вероятностью по сравнению с контрольной группой [493]. Кроме того, после корректировки на возраст, паритет основных показателей использования пероральных контрацептивов, бесплодие, отношение рисков [ОР 2,4 (95% ДИ 1,0–5,9)] при наличии в анамнезе СПКЯ оставались статистически значимым. Напротив, длительные последующие исследования не смогли подтвердить повышение риска развития рака яичников у женщин при СПКЯ. В группе из 1270 пациентов с предполагаемым СПКЯ из Клиники Мэйо не выявлено никакого сопутствующего или последующего риска развития рака яичников [488]. Аналогично смертность от рака яичников у 768 женщин с гистологически идентифицированным СПКЯ, наблюдавшимся в среднем в течение 30 лет, была сопоставима с ожидаемым уровнем смертности и составила 2,6 [491]. В недавно проведенном в Австралии крупном популяционном исследовании случай-контроль у женщины с СПКЯ в анамнезе или избыточным воздействием андрогенов не наблюдалось повышение частоты развития рака яичников [494].

Сахарный диабет

Доказательство того, что женщины с СПКЯ страдают инсулинорезистентностью и подвержены риску развития диабета, оказало огромное влияние на долгосрочные последствия этого заболевания для здоровья. Хотя инсулинорезистентность была описана как относительно умеренная, было подсчитано, что от 20 до 40% пациенток с СПКЯ страдают непереносимостью глюкозы или диабетом 2-го типа к четвертому десятилетию жизни. И наоборот, женщины в пременопаузе с сахарным диабетом 2-го типа, по-видимому, подвергаются повышенному риску развития СПКЯ. Из нескольких исследований следует, что СПКЯ является ведущим фактором развития сахарного диабета 2-го типа у женщин [75, 91, 497].

Повышенному риску развития нарушения толерантности к глюкозе и диабета подвергаются не только женщины с СПКЯ: у их родственниц первой линии, как сообщается, часто встречаются повышенные концентрации инсулина в циркулирующей крови [498]. Недавно было установлено, что совокупные показатели распространенности нарушений толерантности к глюкозе и диабета у матерей и отцов женщин с СПКЯ составили 46 и 58% соответственно, что значительно превышает показатели, встречающиеся в семьях без указаний на СПКЯ в анамнезе [29]. Кроме того, было показано, что у сестер женщин с СПКЯ, тоже страдающих этим заболеванием, соотношение инсулина и глюкозы выше, чем у их здоровых братьев и сестер [499]. В совокупности эти результаты проливают свет на тенденцию к развитию нарушений метаболизма глюкозы и диабета у женщин при СПКЯ и их ближайших родственников.

Метаболический синдром

Метаболический синдром включает в себя целый ряд метаболических факторов, связанных с инсулинорезистентностью, которые повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеросклеротической болезни, а также сахарного диабета 2-го типа [500]. Несколько международных и экспертных групп включили в этот синдром различные параметры, причем основными компонентами метаболического синдрома являются повышенное абдоминальное ожирение (определяемое окружностью талии), повышенное систолическое и/или диастолическое артериальное давление, гипертриглицеридемия, гипергликемия и снижение уровня ЛПВП в сыворотке крови натощак. Пороговое значение для увеличения окружности талии варьируется в зависимости от пола и этнической принадлежности из-за риска развития диабета 2-го типа, возникающего при более низком уровне ожирения у азиатов по сравнению с европейцами. Вероятность развития метаболического синдрома возрастает вместе с ИМТ, так что распространенность метаболического синдрома растет в западных обществах как следствие эпидемии ожирения.

Метаболический синдром очень распространен среди женщин с диагнозом СПКЯ, выставленным по системе NIH, по сравнению с контрольными группами с сопоставимым ИМТ, поскольку у них наблюдается преимущественно абдоминальное ожирение с увеличением веса. Отдаленным следствием метаболического синдрома у женщин при СПКЯ является воспалительная атеротромботическая инсулинорезистентность, которая повышает уровень провоспалительных цитокинов, ухудшает функцию эндотелия, снижает реактивность сосудов и способствует развитию субклинического атеросклероза [502, 503]. В США метаболический синдром встречается у 33–47% женщин при СПКЯ, что примерно в 2–3 раза выше, чем у сопоставимых по возрасту женщин из контрольных групп, и почти в 14 раз выше по сравнению с женщинами, у которых ИМТ находится в одном из самых низких квартилей [75, 83, 504–506]. Другие исследователи подтвердили

World peace!

более низкую распространенность метаболического синдрома у женщин при СПКЯ и меньшей выраженностью абдоминального ожирения [83, 504, 505], особенно в странах, где ожирение менее распространено [507, 508].

Таким образом, женщины с СПКЯ должны быть подвержены риску образования бляшек в коронарных сосудах как маркера атеросклероза [509]. В исследовании у женщин с избытком массы тела в возрасте от 30 до 45 лет, страдающих СПКЯ и без него, по критериям NIH, кальцификация коронарных артерий, определяемая с помощью электронно-лучевой компьютерной томографии, была более распространена у женщин при СПКЯ (39%), нежели в контрольной группе с сопоставимым ИМТ (21%; ОШ, 2,4; P = 0,05) или женщин, из этого региона проживания (средний ИМТ 26 кг/м^2: 9,9%; или 5,9; P < 0,001). Важно отметить, что ИМТ, окружность талии и уровень глюкозы натощак, холестерина ЛПВП, а также уровень триглицеридов были предикторами степени кальцификации, в то время как СПКЯ как таковой не был связан с выраженностью кальцификации и был независимым фактором риска.

Сердечно-сосудистые заболевания

Принято считать, что женщины с СПКЯ подвергаются повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. Это основано на наличии нескольких факторов риска, которые предрасполагают к заболеваниям сердца. К ним относятся нарушение толерантности к глюкозе, андроидное ожирение, гиперандрогения, дислипидемия и гипертония. Является ли СПКЯ сам по себе фактором риска, независимым от известных факторов риска, не совсем ясно. Доказательства в поддержку этой связи были представлены в исследовании случай-контроль, в котором сравнивались 206 женщин с СПКЯ и соответствующие контрольные группы, сопоставимые по возрасту и расовой принадлежности. Было обнаружено, что в группе СПКЯ уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов значительно выше, чем в контрольной группе здоровых женщин. С поправкой на смешанные переменные, такие как ИМТ, уровень инсулина натощак, экзогенные гормоны, оральные контрацептивы и возраст с помощью множественного регрессионного анализа, отклонения липидного профиля у женщин с СПКЯ оставались весьма значимыми. Кроме того, в отдельных случаях изучалась дозозависимая реакция между инсулином и СПКЯ, и только около 20% дисперсии можно было отнести к инсулину. Следует отметить, что андрогены также не вносили свой вклад в дисперсию липидов. Эти результаты свидетельствуют о том, что дислипидемия при СПКЯ развивается по механизмам, отличным от механизмов, которые задействуют инсулин и андрогены. Чтобы определить, может ли риск сердечно-сосудистых заболеваний быть показан клинически при СПКЯ, было проведено сравнительное исследование УЗИ сонных артерий у пациенток при СПКЯ и соответствующих контрольных групп [512]. Толщина комплекса интима-медиа, которая непосредственно коррелировала с сердечно-сосудистыми заболеваниями, была значительно больше при СПКЯ, чем в группе контроля. Кроме того, было обнаружено, что образование атеросклеротических бляшек у женщин в группе СПКЯ происходило в 2 раза чаще.

Ретроспективные исследования показали, что у женщин при СПКЯ или по крайней мере при наличии характерных признаков СПКЯ наблюдается повышенное поражение коронарных артерий. В ходе анализа, в котором использовалась статистическая модель факторов риска, было установлено, что женщины с СПКЯ имеют значительно повышенный риск развития инфаркта миокарда по сравнению с контрольной группой. К сожалению, эти исследования были ограничены ретроспективным дизайном, отсутствием контроля над ожирением и недостаточной категоризацией групп пациентов. Тем не менее в современной литературе четко указывается, что СПКЯ у женщин является групповым фактором риска преждевременной заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [515]. Несмотря на достоверные доказательства более высокого сердечно-сосудистого риска, измерение фактической смертности от поражений миокарда еще не установлено. В двух исследованиях, изучавших отдаленные последствия СПКЯ для здоровья у 786 женщин, был выявлен повышенный риск развития ишемической болезни сердца, но смертность и заболеваемость не отличались от таковых в сопоставимой по возрасту контрольной группе [485, 491].

Апноэ сна

У женщин при СПКЯ увеличивается распространенность апноэ во сне [516]. Хотя риск развития апноэ во сне часто ассоциируется с ожирением, он, по-видимому, не зависит от веса при СПКЯ. Исследования показали значительную положительную корреляцию с уровнем андрогенов в сыворотке крови и резистентностью к инсулину [517]. Связь с гиперандрогенемией подтверждается наблюдением, что у женщин при СПКЯ, получавших оральные контрацептивы, показана более низкая вероятность нарушения дыхания во время сна [518]. Однако исследования у мужчин показали, что уровень циркулирующего тестостерона был ниже у лиц с апноэ сна и повышался после применения режима вспомогательного дыхания при создании постоянного положительного давления в дыхательных путях (СИПАП) [519]. Точный механизм связанного с андрогенами апноэ сна остается неясным. Точно так же специфическая связь между инсулинорезистентностью и апноэ сна у женщин при СПКЯ требует дальнейшего изучения. Было показано, что СИПАП-терапия приводит к существенному, хотя и не очень выраженному улучшению чувствительности к инсулину [517]. Однако это исследование было ограничено небольшим числом участников, преобладанием выраженного ожирения и остаточной тяжелой инсулинорезистентностью после лечения.

Артериальная гипертензия

В ретроспективном исследовании было выявлено, что у женщин в постменопаузе при СПКЯ в анамнезе,

World page!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

подтвержденном патологической морфологией, имеется приблизительно четырехкратное увеличение частоты артериальной гипертензии по сравнению с пациентами группы контроля [520]. Кроме того, у женщин при СПКЯ, как правило, регистрируется повышенное артериальное давление по сравнению с сопоставимыми по возрасту контрольными группами. Однако повышение артериального давления как при ожирении, так и при СПКЯ без ожирения, по-видимому, не превышает такового у субъектов группы контроля после корректировки на массу и композицию тела. Таким образом, несмотря на наличие инсулинорезистентности при СПКЯ, особенно у женщин с ожирением, артериальная гипертензия не может считаться распространенным сопутствующим заболеванием. В настоящее время связь артериальной гипертензии и СПКЯ находится в стадии изучения.

Дифференциальная диагностика

- Клинические проявления СПКЯ могут напоминать другие расстройства с избытком андрогенов.

Отсутствие специфического диагностического теста для СПКЯ в сочетании с широким спектром клинических проявлений, возникающих в результате ановуляции и гиперандрогении, требует дифференцировки со схожими состояниями с аналогичными проявлениями. К ним относятся как функциональные, так и опухолевые процессы. Среди функциональных нарушений — гипертекоз яичников, ВГН и болезнь Кушинга. К неопластической группе относятся андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников.

Гипертекоз яичников

Гипертекоз относится к необычному пролиферативному состоянию, при котором яичник содержит группы лютеинизированных текальных клеток, рассеянных по всей строме [523]. Степень вовлечения текальных клеток может варьироваться от минимальной до выраженной. Тяжелый гипертекоз может сопровождаться выраженным и плотным ростом фибробластов, что приводит к увеличению яичника с чрезвычайно плотной текстурой, которая явно отличается от встречающейся при СПКЯ. Интересно, что степень трансформации в яичнике при гипертекозе не коррелирует с тяжестью заболевания [524]. Это наблюдение позволяет предположить, что ткань яичника при гипертекозе может быть гиперчувствительной к стимуляции гонадотропинами, поскольку уровни ЛГ в сыворотке крови обычно находятся в диапазоне нормальных значений. Из-за заметно повышенных концентраций андрогенов в сыворотке крови эти люди страдают от тяжелого гирсутизма и у значительного процента пациентов проявляются симптомы вирилизации, такие как клиторомегалия, височное облысение, габитус по мужскому типу и снижение тембра голоса. Продукция андрогена может быть устойчивой к обычным формам долгосрочного подавления функции яичников, таким как терапия пероральными контрацептивами, хотя введение агонистов ГнРГ показало резкое снижение выработки андрогенов. Обычно наблюдается выраженная инсулинорезистентность с существенным повышением уровня инсулина в циркулирующей крови. Кроме того, эти больные часто страдают ожирением и черным акантозом.

Врожденная гиперплазия надпочечников

Из ряда ферментативных дефектов, приводящих к ВГН, неполная форма дефицита 21-гидроксилазы лучше всего имитирует СПКЯ. Этот дефицит проявляется накоплением 17-ОН-прогестерона, что приводит к аномальному повышению уровня гормона по сравнению со значениями, обнаруживаемыми в фолликулярной фазе менструального цикла. Поскольку 17-ОН-прогестерон является предшественником андрогенов, экспрессия этого дефекта связана с повышением продукции андростендиона и тестостерона и как результатом — гиперандрогенией. Примечательно, что клиническая картина может быть неотличима от таковой при СПКЯ. Однако существует несколько аспектов недостаточности 21-гидроксилазы при ВГН, которые могут указать на диагноз. К ним относятся тяжелый гирсутизм, клиторомегалия, семейный характер заболевания и низкий рост. Это состояние передается по аутосомно-рецессивному механизму наследования, тогда как объяснение низкого роста неизвестно. Сообщается, что морфологически яичники выглядят так же, как и при СПКЯ. Капсула обычно плотная и утолщенная, хотя наличие периферических кистозных фолликулов не было постоянной находкой. Вторым наиболее распространенным ферментативным дефицитом является недостаток 11β-гидроксилазы, которая вызывает умеренный гирсутизм из-за повышения уровня 17-ОН-прогестерона, а также 11-дезоксикортизола, непосредственного предшественника этого фермента. Сопутствующая гипертензия часто отличает это расстройство от 21-гидроксилазной формы ВГН.

Синдром Кушинга

Клинические особенности синдрома Кушинга в основном обусловлены чрезмерной выработкой кортизола новообразованием надпочечников или чрезмерной выработкой АКТГ. В большинстве случаев гиперпродукция АКТГ происходит на фоне опухоли гипофиза, хотя в редких случаях могут встречаться эктопические источники АКТГ, например, при аденокарциноме легкого. Преобладающими признаками являются ожирение, гирсутизм, угревая сыпь и нарушение менструального цикла. Они предполагают диагностику СПКЯ. Однако дополнительные признаки в виде луноподобного лица, «буйволиного» горба, гипертонии, снижения мышечной массы, стрий в области живота и остеопороза указывают на первичную проблему в виде избытка кортизола. Одновременно с повышением уровня андрогенов в циркулирующей крови наблюдается также нарушение секреции кортизола, характеризующееся повышением базального уровня, потерей циркадной ритмичности и недостаточностью подавления в ответ на введение

WorldPeace!

дексаметазона. В отличие от ВГН, тщательное обследование яичников в подавляющем большинстве случаев не выявляет изменений, характерных для СПКЯ.

Андроген-продуцирующие новообразования

Андроген-продуцирующие опухоли могут возникать из яичников и надпочечников. В отличие от постепенно развивающейся клинической картины, связанной с функциональным гиперандрогенизмом, неопластический процесс бывает довольно быстрым. В течение нескольких месяцев эти поражения могут вызвать тяжелый гирсутизм, формирование мужского телосложения и вирилизацию, дополненную клиторомегалией. Кроме того, могут появиться акне и понижение голоса. Несмотря на выраженность андрогенных проявлений, ранние стадии развития этих опухолей могут имитировать СПКЯ или другие функциональные гиперандрогенные синдромы. Иногда выработка гормонов может быть смешанной в виде избыточной продукции кортизола и прогестерона [525]. Нарушения менструального цикла варьируются от нерегулярных кровотечений до аменореи. Быстрое появление симптомов дает важный ключ к постановке диагноза. В некоторых случаях может пальпироваться объемное образование в полости малого таза или в брюшной полости, что позволяет предположить наличие опухоли яичников.

Диагностика

- Необходимо исключить избыток андрогенов другой этиологии, который имитирует СПКЯ.
- Оценка гиперандрогении должна включать обнаружение в сыворотке крови интерферирующего стероида перед измерением тестостерона методом двойной масс-спектрометрии или эквивалентной методикой.
- Подозрение на андроген-продуцирующее новообразование требует визуализации яичников и надпочечников.
- Метаболический скрининг включает в себя 2-часовой пероральный тест на толерантность к глюкозе и липидный профиль натощак.

Лабораторная диагностика

Чтобы правильно диагностировать СПКЯ, необходимо исключить другие эндокринопатии, имитирующие СПКЯ, включая нетипичную ВГН, синдром Кушинга, андроген-продуцирующие опухоли и лекарственно-индуцированный избыток андрогенов [79]. Важно отметить, что из-за этнических различий нормального роста волос даже отсутствие или минимальный гирсутизм у азиатских женщин может указывать на избыточную выработку андрогенов и требовать дальнейшего обследования [34]. Центральное место в лабораторном тестировании на гиперандрогению занимает точное измерение уровня тестостерона в циркулирующей крови. Как циркулирующий андроген тестостерон вырабатывается яичником или надпочечником, либо прямо, либо косвенно через метаболизм секретируемого А4 или ДГЭА (или его сульфата ДГЭА-С) в периферических тканях, таких как жировая ткань и кожа [34]. Уровень тестостерона в сыворотке крови во время середины фолликулярной фазы колеблется в пределах 25% и наиболее высок в ранние утренние часы, в то время как у женщин с сохранной овуляцией его уровень несколько выше в середине цикла [34]. За исключением высоких значений тестостерона в сыворотке крови в диапазоне взрослого мужчины, умеренное увеличение этого андрогена является слабым предиктором андрогенных опухолей. Вместо этого клиническое обнаружение вирилизации (например, изменение голоса, андрогенная алопеция по мужскому типу, клиторомегалия или быстрое появление симптомов) является наиболее точным предиктором этих новообразований [34, 526, 527].

Однако при измерении тестостерона существует ряд ограничений, включая отсутствие стандартизированного анализа; низкую чувствительность и точность в «женском» диапазоне; вариабельность в зависимости от фазы менструального цикла, времени суток, грудного вскармливания [528]; отсутствие стандарта тестостерона [529]. Кроме того, уровни андрогенов в циркулирующей крови у женщин при СПКЯ обычно повышаются в течение репродуктивной жизни, но уменьшаются с возрастом, что делает различия в уровнях андрогенов между СПКЯ и здоровыми женщинами менее выраженными по мере приближения менопаузы [530]. Не менее важно, что наличие стероидов аналогичной структуры в крови делает автоматизированные прямые иммунологические анализы неточными в «женском» диапазоне, вызывая незначительное отклонение концентрации тестостерона в положительную сторону [528, 531, 532]. Во избежание интерференции со стороны стероидов аналогичной конфигурации требуется экстракция и разделение циркулирующих стероидов хроматографическим методом перед тем, как подвергнуть образец иммуноанализу или масс-спектрометрии [528].

Сывороточная экстракционная хроматография с РИА и жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS) дают аналогичные цифры общего тестостерона у женщин при СПКЯ [531], с большей вариабельностью обоих методов в более низком диапазоне тестостерона (< 50 нг/дл) [528, 531, 532]. Уровень общего тестостерона в сыворотке крови превышает верхний предел нормы примерно у 50% женщин с СПКЯ по критериям NIH 1990 г. [114]. Хотя общие значения его перекрываются у пациенток с СПКЯ и здоровых женщин как в РИА (80%), так и в LC-MS/MS (67%), уровни общего тестостерона в сыворотке крови по LC-MS/MS, которые лучше всего отличают СПКЯ от здоровых женщин, составляют приблизительно 50 нг/дл в общей популяции (10% предполагаемой распространенности СПКЯ) и 35 нг/дл при клинической или референтной настройке (70% предполагаемой распространенности СПКЯ) [532]. Кровь для определения тестостерона следует брать ранним утром в фолликулярную фазу у женщин с регулярным менструальным циклом — для этого времени выведены стандартизированные нормальные показатели [34].

Поскольку циркулирующий тестостерон связывается по крайней мере с двумя белками, ГСПГ

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

и альбумином, только от 1 до 3% его циркулирует в свободной форме. Поэтому свободный тестостерон может лучше коррелировать, чем общий, с гиперандрогенным состоянием пациентки при СПКЯ [528]. Равновесный диализ отделяет связанную с белками фракцию тестостерона от свободного тестостерона и является методом «золотого стандарта» по количественному определению свободного тестостерона, но он дорогостоящий, технически сложный и зависит от точности определения общего тестостерона [528]. Значения свободного тестостерона при равновесном диализе перекрываются у пациенток при СПКЯ и здоровых женщин на 42% для РИА и на 52% для LC-MS/MS, что указывает на меньшую зону перекрытия у пациенток при СПКЯ и здоровых женщин при измерении свободного тестостерона, чем общего, независимо от метода анализа общего тестостерона [532].

Как косвенный показатель свободного тестостерона при равновесном диализе индекс свободного андрогена (ИСА) рассчитывается путем измерения ГСПГ и общего тестостерона [533]. Биодоступный тестостерон, представляющий собой связанный с альбумином тестостерон плюс свободный тестостерон, доступный для тканей, определяется путем осаждения ГСПГ сульфатом аммония и умножения неосажденной фракции тестостерона на общую, измеренную в отдельном анализе [528]. Рекомендованные Роттердамским консенсусом 2004 г. для выявления гиперандрогении у женщин с СПКЯ, 6 косвенных показателей свободного тестостерона являются более чувствительными, чем общий тестостерон [528]. ИСА повышается примерно у 54–89% женщин с СПКЯ по критериям NIH 1990 г. [114, 177]. ИСА также повышается у 30% женщин с диагностированным СПКЯ по Роттердамским критериям, у которых имеется нормальный уровень общего тестостерона, таким образом, выявляется подгруппа женщин с СПКЯ, которым должна быть диагностирована гиперандрогения [177].

Значение регулярного измерения циркулирующего А4 как предшественника тестостерона у женщин с гиперандрогенией является более спорным. Комбинированная оценка общего тестостерона, А4 и ИСА позволяет выявить гиперандрогению примерно у 90% больных СПКЯ, причем концентрации А4 в циркулирующей крови увеличиваются по мере нарастания тяжести фенотипических проявлений СПКЯ [177]. Кроме того, в исследовании O'Reilly и др. уровень сывороточного А4 и общего тестостерона был повышен у 88 и 65% женщин с СПКЯ по Роттердамским критериям соответственно, причем одновременно высокие уровни тестостерона и А4 были предикторами инсулинорезистентности [534].

Измерение ДГЭА-С в сыворотке крови для исключения гиперандрогении надпочечникового генеза, как правило, имеет более низкую эффективность, если только клинические данные не указывают на тяжелый гирсутизм и подозрение на новообразование (т.е. > 700 мкг/дл) [34]. Хотя уровень ДГЭА-С в сыворотке крови повышался у 40% женщин с симптомами избытка андрогенов, только у 16% женщин с гиперандрогенией уровень ДГЭА-С в сыворотке крови увеличивался в присутствии нормальных уровней общего и свободного тестостерона [526], что делало небольшое повышение уровня ДГЭА-С в таких условиях менее значимым в плане влияния на лечебную тактику [34].

При подозрении на опухоль яичников или надпочечников, продуцирующую андрогены, необходимо провести УЗИ органов малого таза и МРТ для выявления очага поражения. Тяжелая гиперандрогения иногда может быть связана с двусторонним некистозным увеличением яичников в противоположность локальному поражению. Если этот клинический сценарий сопровождается постепенным появлением симптомов, то он предполагает гипертекоз, состояние, при котором наличие групп лютеинизированных текальных клеток, рассеянных по всей строме яичника, сочетается с выраженной гиперандрогенией, инсулинорезистентностью и черным акантозом.

Неклассическая ВГН, обычно обусловленная дефицитом 21-гидроксилазы, встречается у 1,5–6,8% женщин с избытком андрогенов (у 3,7% евреев-ашкенази, 1,9% латиноамериканцев, 1,6% югославов, 0,3% итальянцев и 0,1% всех кавказцев) [526, 527, 535]. Ее исключают путем измерения сывороточного 17-ОН-прогестерона до 8 ч утра в фолликулярной фазе, потому что уровни повышаются после овуляции [526, 527]. Уровень 17-ОН-прогестерона менее 2 нг/мл в циркулирующей крови в таких условиях исключает диагноз, в то время как значения, превышающие 2 нг/мл, требуют дальнейшей оценки с помощью теста стимуляции АКТГ [536]. После ночного голодания внутривенно вводят АКТГ (от 1 до 24) в дозе 250 мкг, а через час измеряют уровень 17-ОН-прогестерона в сыворотке крови. Увеличение более чем на 10 нг/мл указывает на дефект фермента. Генотипирование может быть выполнено, когда результаты теста со стимуляцией с помощью АКТГ дают неоднозначные результаты или с целью генетического консультирования [527, 536].

Клиническая картина СПКЯ может напоминать синдром Кушинга (например, стрии, ожирение, увеличение дорсоцервикального депо жира, непереносимость глюкозы), особенно когда большое количество признаков и симптомов синдрома Кушинга встречаются вместе (например, проксимальная мышечная слабость, плетора, фиолетовые стрии, малотравматичные кровоизлияния) [527]. 24-часовой свободный кортизол в моче обычно должен быть менее 100 мкг/24 ч. Повышенный уровень 24-часового свободного кортизола в моче требует дальнейшего обследования для определения механизма и места избыточной выработки кортизола. Эти тесты включают в себя низко- и высокодозные тесты на подавление с дексаметазоном, а также рентгенографические исследования для определения наличия гиперплазии надпочечников, болезни Кушинга, аденомы надпочечников или эктопической продукции АКТГ.

Кроме того, необходимо исключить овуляторную дисфункцию вследствие других причин, включая дисфункцию щитовидной железы и гиперпролактинемию, а также беременность у женщин репродуктивного возраста. Сообщалось, что при СПКЯ происходит

WorldPeace!

повышение уровня пролактина в сыворотке крови, которое, вероятно, является результатом лактотропной стимуляции в результате длительного воздействия эстрогенов [537, 538], а не одновременного наличия пролактиномы. Нарушения секреции щитовидной железы были связаны с нерегулярными менструальными кровотечениями, хотя обычно существуют и другие сопутствующие клинические признаки, которые позволяют предположить диагноз.

Несмотря на широко распространенную практику измерения гонадотропинов в сыворотке крови, ни циркулирующие уровни ЛГ и ФСГ, ни соотношение сывороточного ЛГ и ФСГ не вносят существенного вклада в диагностику СПКЯ, особенно учитывая, что у трети больных СПКЯ имеются нормальные уровни циркулирующего ЛГ. Кроме того, секреция ЛГ и амплитуда его пульсовой выработки находятся в обратной связи с ИМТ и процентным содержанием жира в организме, что позволяет предположить, что ожирение у пациенток при СПКЯ дополнительно модифицирует секрецию гонадотропина [210].

Среди женщин с СПКЯ от 60 до 95% имеют инсулинорезистентность, хотя ни инсулинорезистентность, ни избыточное ожирение не являются частью диагностических критериев заболевания [79]. Поэтому установление метаболической дисфункции является оправданным, особенно у лиц высокого риска. Однако способность определять инсулинорезистентность ограничена тестами, которые не обладают чувствительностью или непрактичны для клинического применения, и для прогнозирования инсулинорезистентности было разработано несколько индексов. Тем не менее пероральный тест на толерантность к глюкозе остается простой и лучшей скрининговой методикой для выявления непереносимости глюкозы или диабета у женщин при СПКЯ, у которых часто наблюдается нормальный уровень глюкозы натощак [541]. С точки зрения сердечно-сосудистого риска женщинам при СПКЯ с ИМТ более 30 кг/м^2 и женщинам в возрасте 40 лет при СПКЯ с нормальной массой тела, личным анамнезом гестационного диабета, семейным анамнезом диабета 2-го типа или другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, курение и гипертония) необходимо выполнять 2-часовой пероральный тест на толерантность к глюкозе с нагрузкой 75 г глюкозы и липидный профиль натощак [542].

Женщин с нормальной толерантностью к глюкозе и уровнем липидов можно повторно обследовать каждые 2 года или раньше, если будут выявлены дополнительные факторы риска, в то время как женщины с нарушенной толерантностью к глюкозе должны ежегодно проходить скрининг на предмет развития сахарного диабета 2-го типа [542]. В качестве определяющего критерия для диабета был предложен гемоглобин A1c выше 6,5%, но необходимы дальнейшие исследования у женщин с СПКЯ, чтобы определить, является ли этот критерий подходящим при управлении модификациями образа жизни и медицинскими вмешательствами для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Визуализационные исследования

У женщин при СПКЯ ультразвуковое исследование яичников обычно выявляет их двустороннее или одностороннее увеличение и 12 или более антральных фолликулов на яичник [6]. Такие ультразвуковые признаки поликистоза яичников практически подтверждают диагноз СПКЯ у женщин с ановуляцией и гиперандрогенией. Однако рутинное использование УЗИ органов малого таза для диагностики не является обязательным, тем более что большинство случаев СПКЯ верифицируется с помощью сочетания клинической симптоматики с данными лабораторных исследований, в то время как поликистоз яичников выявляется иногда и у здоровых женщин. Тем не менее с помощью ультразвука может быть получена важная информация о реакции эндометрия на постоянное воздействие эстрогенов.

Лечение

- Терапия первой линии для лечения симптомов избытка андрогенов — это оральные контрацептивы и антиандрогенные препараты.
- Риск развития рака эндометрия может быть снижен при введении прогестина либо самостоятельно, либо в составе орального контрацептива, либо с помощью внутриматочной спирали, содержащей прогестин.
- Лица с непереносимостью глюкозы или манифестным сахарным диабетом 2-го типа могут лечиться препаратом, снижающим уровень инсулина.
- Лечение ановуляторного бесплодия включает в себя препараты, вызывающие овуляцию или хирургическое рассечение капсулы яичника.

Терапия половыми стероидами

Несмотря на бесплодие, самой большой проблемой для женщин при СПКЯ является чрезмерный рост волос. Таким образом, одной из основных целей лечения является устранение клинических эффектов гиперандрогении, которое может быть достигнуто путем подавления стероидогенеза яичников, прекращения действия андрогенов на ткани-мишени и уменьшения гиперинсулинемии. Применение комбинированного перорального контрацептива, содержащего комбинацию эстроген-прогестин, доказало свою эффективность при лечении гирсутизма, хотя выраженность ответа варьируется в зависимости от выраженности роста волос на момент лечения. Пероральная контрацептивная терапия приводит к уменьшению уровня гонадотропина в циркулирующей крови, тем самым снижая выработку андрогенов яичниками. Кроме того, эстрогенный компонент увеличивает уровень ГСПГ для снижения биоактивного тестостерона, в то время как прогестин может способствовать ускорению метаболического клиренса тестостерона, а также конкурировать за 5α-редуктазу и РА. Аналогичный клинический эффект приема комбинированных противозачаточных препаратов может быть достигнут при их трансдермальном или вагинальном применении [527]. У женщин при СПКЯ с нерегулярными менструальными кровотечениями, которые не

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

переносят комбинированные оральные контрацептивы, прием прогестина, содержащего только один контрацептивный компонент, может уменьшить или устранить кровотечение. В качестве альтернативы также используется внутриматочная спираль, содержащая прогестин. Кроме того, применение прогестиновой терапии циклически или непрерывно снижает риск развития рака эндометрия [543]. В качестве первой линии терапии у пациенток с клиническими проявлениями гиперандрогении, согласно клиническим рекомендациям, рассматриваются КОК с антиандрогенным эффектом. Например, дроспиреносодержащие контрацептивы Димиа или Мидиана, (Гедеон Рихтер).

Комплексный механизм воздействия КОК с дроспиреноном на гиперандрогению включает несколько важных эффектов:

- подавление секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и, как следствие, снижение продукции андрогенов яичниками;
- повышение уровня ГСПС (глобулина, связывающего половые гормоны), который связывает свободный тестостерон сыворотки крови, снижая таким образом его биологическую активность. Дроспиренон переносится альбуминами и не вытесняет тестостерон из связи ГСПС;
- блокирование фермента 5α-редуктазы на рецепторном уровне, что снижает переход тестостерона в более активную форму — дигидротестостерон;
- подавление продукции андрогенов надпочечниками за счет снижения продукции адренокортикотропного гормона [Хащенко ЕП, Лисицына ОИ, Уварова ЕВ: Диагностика и тактика ведения пациенток с гиперандрогенией в раннем репродуктивном возрасте. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 20:5, 2021].

Помимо контрацепции препарат Димиа показан к применению с целью терапии акне и предменструального синдрома. 95% молодых женщин, принимающих Димиа в течение 6 циклов, отмечали улучшение состояния кожи, снижение выраженности или полное исчезновение угревой сыпи [Тихомиров АЛ: Гормональная контрацепция молодых женщин. Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. *РМЖ* 33, 2012]. Более того, антиандрогенный эффект дроспиренона улучшает показатели углеводного и липидного обмена, не нарушает толерантность к углеводам и не увеличивает уровень инсулина натощак [Буралкина НА, Батырова ЗК, Кумыкова ЗХ, 2021].

Благодаря оптимальному составу и режиму приема препарат Димиа обеспечивает надежный контрацептивный эффект и купирование клинических проявлений гиперандрогении у молодых женщин (до 25 лет), а препарат Мидиана (дроспиренонсодержащий контрацептив с 30 мкг ЭЭ) — это надежный контрацептив для женщин более старшего возраста.

В качестве альтернативы пероральным контрацептивам была проведена терапия низкими дозами пиоглитазона-флутамида-метформина по сравнению с этинилэстрадиол-ципротерона ацетатом у девочек-подростков с СПКЯ и избытком андрогенов [544]. В исследовании у 34 девочек-подростков с СПКЯ и инсулинорезистентностью оба режима были одинаково эффективны в плане уменьшения гиперандрогенемии. Однако прием комбинации пиоглитазон-флутамид-метформин в низких дозах в течение шести месяцев сопровождался регулярными менструальными циклами у 77% обследованных девочек, а также улучшением показателей в циркулирующей крови С-реактивного белка, лептина, высокомолекулярного адипонектина, холестерина и триглицеридов, толщины интимы сонных артерий, мышечной массы и висцерального ожирения, стеаогепатоза по сравнению с этинилэстрадиол-ципротерона ацетатом [544].

Антиандрогены

Во многих случаях для увеличения клинической эффективности антиандрогенные препараты использовались в сочетании с пероральными контрацептивами. Спиронолактон является антагонистом альдостерона, который вместе со своим основным метаболитом канреноном конкурирует за связывание тестостерона, тем самым оказывая прямое антиандрогенное действие на пилосебацейный комплекс. Кроме того, спиронолактон, по-видимому, меняет активность цитохрома P450, тем самым ингибируя действие стероидных ферментов и опосредованную ими продукцию андрогенов [545]. Раньше он использовался для лечения гипертензии легкой степени и оказывает слабое мочегонное действие. Поскольку этот препарат является антагонистом альдостерона, то уровень калия в сыворотке крови может повышаться, поэтому его следует контролировать.

Антиандрогенами также являются флутамид и финастерид. Флутамид конкурирует за РА, тогда как финастерид ингибирует 5α-редуктазу. Было отмечено, что оба средства эффективны для лечения гирсутизма [546]. Клинические исследования показали, что эти соединения проявляют сопоставимую эффективность в снижении роста волос.

Применение флутамида не одобрено для лечения гирсутизма Управлением по контролю над пищевыми продуктами и лекарствами США и имеет ряд побочных эффектов, включая тошноту, рвоту, дискомфорт в животе и диарею, а также метгемоглобинемию у тех, кто подвержен токсичности анилина и у курильщиков. Поэтому при появлении любого из этих симптомов прием флутамида следует прекратить и провести мониторинг состояния печени, а также гематологические исследования до полного исчезновения симптомов. В нескольких случаях флутамид проявлял печеночную токсичность, особенно у женщин, страдающих ожирением [547, 548]. К счастью, флутамид, назначаемый в дозе от 62,5 до 125 мг ежедневно для перорального приема, не был связан с гепатотоксичностью [549] и так же эффективен, как и в более высоких дозах для снижения симптомов гиперандрогении [550]. Он относится к препаратам категории D, и непреднамеренное назначение флутамида беременной женщине может привести к поражению плода, врожденным дефектам, демаскулинизации плода мужского пола и снижению выживаемости потомства. Женщинам, получающим

World peace!

флутамид, беременность не показана, и в случае сексуальной активности они должны соглашаться на использование приемлемой для них формы контроля рождаемости.

Препараты, снижающие уровень инсулина

Было показано, что инсулиноснижающие препараты улучшают чувствительность к инсулину у женщин при СПКЯ с инсулинорезистентностью, что требует их учета при лечении этого расстройства. Большинство исследований выявили значительное снижение уровня тестостерона в сыворотке крови, в то время как другие, включавшие пациенток с выраженным ожирением, не смогли продемонстрировать аналогичный эффект [98–101, 316, 551]. Метформин — бигуанид, увеличивающий чувствительность печени к инсулину и уменьшающий глюконеогенез и гиперинсулинемию. Клинические исследования показали, что введение метформина женщинам при СПКЯ приводило к снижению уровня андрогенов, увеличению частоты спонтанной овуляции и усилению овуляторных реакций на кломифен [99, 101]. Исследования также показали, что метформин может оказывать прямое влияние на стероидогенез в яичниках, независимо от действия инсулина. Инкубация текомы яичников человека с метформином ингибировала экспрессию мРНК стероидогенного регуляторного белка и 17α-гидроксилазы, тогда как для 3β-гидроксистероиддегидрогеназы (3β-ГСД) или расщепления боковой цепи холестерина эффекта обнаружено не было [552]. Напротив, в исследованиях на дрожжевых клетках метформин не был связан с изменениями в 17α-гидроксилазе или 3β-ГСД [361]. Несоответствие между результатами может отражать различия в используемых клеточных системах. Однако доказательства того, что метформин уменьшает чрезмерный рост волос, отсутствуют. Побочные эффекты метформина включают желудочно-кишечные симптомы, которые имеют дозозависимый характер и склонны исчезать через несколько недель. Редким побочным эффектом терапии метформином является лактоацидоз, который может возникать у лиц с системными и хроническими заболеваниями. Поэтому метформин не следует назначать пациентам с заболеваниями почек, печени или серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями, или гипоксией, поскольку эти пациенты имеют предрасположенность к повышению уровня лактата. Осторожная временная отмена метформина рекомендуется пациентам, проходящим рентгенологические процедуры с внутрисосудистым введением йод-содержащих контрастных веществ и хирургические вмешательства.

Тиазолидиндионы представляют еще одну группу инсулиноснижающих препаратов, к ним относятся росиглитазон и пиоглитазон. Эти препараты действуют путем связывания с пероксисомным активатором пролиферации рецептора гамма, который образует гетеродимер с рецептором ретиноевой кислоты и связывается с промотором для увеличения экспрессии генов, регулирующих гомеостаз глюкозы. Было установлено, что тиазолидиндионы снижают уровень андрогенов у женщин при СПКЯ [316, 318]. Кроме того, в крупном многоцентровом клиническом исследовании было показано, что улучшение чувствительности к инсулину было связано с возобновлением овуляции после длительного лечения троглитазоном [98]. Этот эффект был дозозависимым, поскольку определялся скоростью овуляции и длительностью времени, необходимого для достижения овуляции. Как и метформин, тиазолидиндионы также оказывают прямое влияние на стероидогенез. В исследованиях с использованием дрожжевых клеток троглитазон и в меньшей степени росиглитазон и пиоглитазон ингибировали стероидогенные ферменты 17α-гидроксилаза и 3β-ГСД [361]. Аналогичные результаты были получены на гранулезных клетках человека. Однако исследования по определению влияния троглитазона на фермент ароматазу в гранулезных клетках человека не дали определенных результатов [360, 362]. Гепатотоксичность была свойственна препаратам первого поколения этого класса соединений. Однако и росиглитазон, и пиоглитазон были практически лишены печеночных эффектов. Тем не менее тиазолидиндионы не следует назначать пациентам с признаками заболевания печени. Были некоторые сообщения о повышенном сердечно-сосудистом риске при применении росиглитазона, в то время как другие исследования не смогли обосновать подобные выводы. В настоящее время препарат присутствует на рынках США и Европы.

Принимая во внимание, что СПКЯ — это системное заболевание с вовлечением репродуктивных органов и глубокими метаболическими нарушениями, при этом патогенез его до конца не понятен, ученые продолжают искать новые возможности воздействия на основные патогенетические механизмы. Поиск агентов, стимулирующих овуляцию и снижающих инсулинорезистентность, — важное научное направление. Одной из перспективных молекул является мио-инозитол (предшественник инозитолтрифосфата), действующий как внутриклеточный вторичный мессенджер, регулирующий ряд гормонов, таких как тиреотропный гормон, фолликулостимулирующий гормон и инсулин, обеспечивая утилизацию глюкозы. Ввиду его признанной инсулинсенсибилизирующей активности он используется для профилактики и лечения ряда метаболических нарушений, связанных с инсулинорезистентностью, таких как метаболический синдром, гестационный сахарный диабет и СПКЯ.

Инозитол включен в международное доказательное руководство по оценке и лечению СПКЯ ESHRE от 2018 г. в качестве агента для экспериментальной терапии с указанием на необходимость продолжать накопление научных данных о его эффективности. Компанией Италфармако зарегистрирован мио-инозитол под торговым названием Иноферт®. Накапливается опыт его применения как в терапии СПКЯ, так и в качестве преконцепционной подготовки и при подготовке пациенток к протоколам ЭКО. Вскоре появится Иноферт Форте, формула с мио-инозитолом, усиленная альфа-лактальбумином для повышения эффективности мио-инозитола у пациенток с нарушением микробиома кишечника.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона

Длительно действующие аналоги ГнРГ были использованы для индуцирования гипофизарной десенсибилизации у женщин с СПКЯ, резистентных к терапии. Это связано с тем, что аналог ГнРГ в комбинации с пероральными контрацептивами (или циклической терапией эстрогенами/прогестинами) у женщин с СПКЯ оказывает более выраженное подавляющее действие на секрецию ЛГ и более быстрое и, возможно, выраженное уменьшение гирсутизма, гиперандрогенемии и улучшение морфологии яичников, чем при использовании только пероральных контрацептивов [553–555]. Следовательно, использование аналога ГнРГ длительного действия с замещением гормона может быть полезно при лечении гирсутизма [553] и особенно важно для подавления секреции гонадотропина у пациенток с сильно выраженной гиперандрогенией, а также у пациенток с гиперинсулинемией [556]. Обычно максимальная степень подавления функции яичников достигается через 4 недели после введения агониста ГнРГ, хотя снижение роста волос может не наблюдаться в течение 6 месяцев — предполагается, что этот срок совпадает со сроком роста волос на лице [557].

Аналоги ГнРГ также использовались в качестве альтернативы лапароскопическому перфорированию яичников у женщин с ановуляцией при СПКЯ, резистентных к кломифена цитрату или стимуляции ФСГ [558], в качестве супрессивной дуотерапии с помощью оральных контрацептивов для снижения риска гиперстимуляции яичников у женщин с гиперергической реакцией на терапию гонадотропинами в протоколах ЭКО [559] и монотерапии только у женщин с выраженной андрогенией при СПКЯ при наличии противопоказаний к применению оральных контрацептивов [560].

Подходы к лечению ановуляторного бесплодия

Консервативный подход

СПКЯ как основная причина ановуляторного бесплодия часто сопровождается ожирением [113, 115]. В таких случаях диета и модификация образа жизни, которые способствуют уменьшению массы тела на 5–10%, могут успешно восстановить овуляцию и фертильность [561–563]. Когда требуется лекарственная терапия, цитрат кломифена, селективный модулятор рецептора эстрогена, традиционно считается препаратом первой линии для стимуляции овуляции у женщин при СПКЯ, благодаря его способности блокировать отрицательную обратную связь эстрогена и вызывать длительное увеличение секреции ФСГ (см. главу 30) [115, 564]. В качестве альтернативы для стимуляции овуляции у женщин при СПКЯ может быть использован препарат из группы бигуанидов, метформин, с постепенным началом действия, который снижает уровень инсулина и андрогенов в циркулирующей крови, подавляет выработку глюкозы печенью, уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике и повышает чувствительность периферических тканей к инсулину [565, 566].

В клиническом исследовании наблюдали 626 женщин с СПКЯ, рандомизированных на группы, которые принимали кломифена цитрат, метформин или кломифена цитрат в сочетании с метформином в течение 6 циклов. Кломифена цитрат превосходил метформин по кумулятивным показателям увеличения частоты овуляции (49,0 против 29,0%), зачатия (29,7 против 12,0%) и живорожденности (22,5 против 7,2%), причем частота зачатия и живорожденности в течение овуляторного цикла была выше при использовании кломифена (зачатие — 13,4%; рождение одного живого ребенка — 10,2%), чем при использовании метформина (зачатие — 8,4%; рождение одного живого ребенка — 5,1%) [567]. В шести процентах случаев у пациенток, получавших кломифена цитрат (ни одна из них не получала метформин), имели место роды при многоплодной беременности [567]. Комбинированная терапия не давала никаких преимуществ по сравнению с монотерапией цитратом кломифена, и уровень живорожденности был ниже у женщин с ожирением, чем у женщин без СПКЯ. В другом исследовании у 115 женщин при СПКЯ кумулятивная частота овуляции была значительно выше при применении кломифена цитрата по сравнению с метформином (59,0 против 23,7%), без учета различий в исходах беременности (15,4 против 7,9%) и живорождений (15,4 против 7,9%) [568].

В других исследованиях цитрат кломифена не отличался от метформина по показателям кумулятивной овуляции, беременности или частоты живорождений, возможно, из-за различий в группах испытуемых в отношении этнической принадлежности, распределения ИМТ, предыдущих попыток овуляции и продолжительности медикаментозной терапии [565]. Поэтому решение об использовании метформина, а не цитрата кломифена, в качестве off-label варианта терапии первой линии должно основываться на клинических обстоятельствах, включая риск многоплодных родов, наличие непереносимости глюкозы и желаемую скорость зачатия, после соответствующего обсуждения [566]. Кроме того, метформин можно комбинировать с цитратом кломифена у пациенток при СПКЯ, если овуляцию не удается стимулировать после применения только цитрата кломифена, чтобы улучшить показатели овуляции и беременности, прежде чем перейти к терапии низкими дозами гонадотропина или лапароскопическому перфорированию яичников [565, 566].

Ингибитор ароматазы — летрозол, применяемый в терапии первой линии для индукции овуляции у женщин при СПКЯ, уменьшает гипоталамическую отрицательную обратную связь эстрогена и, как полагают, временно увеличивает высвобождение ФСГ без истощения рецепторов эстрогена [564]. В двойном слепом исследовании 750 женщин с СПКЯ были рандомизированы в группы приема летрозола или кломифена в течение периода до пяти циклов, и летрозол превосходил цитрат кломифена по увеличению кумулятивных показателей овуляции (61,7 против 48,3%), зачатия (41,2 против 27,4%) и живорожденности (27,5 против 19,1%); частота одноплодной беременности в овуляторном цикле при приеме летрозола была выше (34,1%), чем при приеме цитрата кломифена (26%) [569]. Показатели

WorldBrace!

самопроизвольного прерывания беременности и врожденных пороков развития были одинаковыми в разных группах лечения, хотя исследование было недостаточно убедительным, чтобы исключить возможные различия в лечении врожденных аномалий. В другом проспективном рандомизированном исследовании 103 женщин с СПКЯ летрозол превосходил цитрат кломифена в повышении скорости моноовуляции (79,5 против 54,8%) и частоты наступления беременности за цикл (21,6 против 7,8%), при этом аналогичные показатели овуляции между группами лечения (летрозол, 73,1%; цитрат кломифена 60,8%) [570].

Терапия низкодозированными гонадотропинами в качестве лечения второй линии для индукции овуляции направлена на достижение рождения одного живого ребенка путем создания преходящего увеличения ФСГ выше пороговой дозы для отбора ограниченного числа развивающихся фолликулов, с учетом того, что женщины при СПКЯ склонны к чрезмерному развитию фолликулов. Частота овуляции и беременности в течение овуляторного цикла при терапии низкими дозами гонадотропина по схеме эскалации дозы составляет приблизительно 70% (в основном монофолликулярная, 73%) и от 15 до 20% соответственно, что указывает на кумулятивную частоту беременности между 55 и 73%. Из 240 женщин с ановуляцией, прошедших индукцию овуляции цитратом кломифена с последующим введением экзогенных гонадотропинов, кумулятивная частота рождения одного живого ребенка в течение 24 месяцев составила 71% [571]. Применение экзогенных гонадотропинов связано с повышенным риском многоплодной беременности (5,7%) и тяжелым синдромом гиперстимуляции яичников (СГЯ) (< 1%). Кроме того, женщинам при ожирении требуется большее количество гонадотропинов для преодоления ингибирующего влияния лептина, вырабатываемого жировой тканью, на стероидогенез гранулезных клеток, который стимулируют ФСГ и/или ИФР-1 [73, 572, 573].

Хирургическая тактика

В официальном описании СПКЯ в 1935 г. сообщалось, что у нескольких женщин, перенесших клиновидную резекцию, возобновилась овуляция, предположительно из-за удаления гиперплазированной центральной стромы. В результате клиновидная резекция использовалась в течение многих лет для лечения ановуляторного бесплодия у женщин с СПКЯ вплоть до разработки медицинских препаратов, способных стимулировать овуляцию. Соответственно, энтузиазм по поводу клиновидной резекции уменьшился. В 1984 г. было сообщено, что у женщин при СПКЯ электрокоагуляция капсулы яичника во время лапароскопии (т.е. лапароскопическая перфорация яичников) провоцирует высокие показатели овуляции и беременности [574]. Это привело к появлению многочисленных работ, показавших, что лапароскопическая перфорация яичников ассоциировалась с частотой овуляции от 70 до 90% и частотой беременности от 50 до 70% [575], хотя продолжительность самопроизвольной овуляции в последующем может быть различной, иногда сохраняться в течение многих лет [576]. Например, в ретроспективном исследовании 200 женщин с СПКЯ, перенесших лапароскопическую перфорацию яичников, частота овуляции и беременности составила 57% (78%, если также добавлялся прием цитрата кломифена) и 50% в течение 1 года [577].

Прободение капсулы яичника при его лапароскопической перфорации достигается либо прижиганием, либо с помощью лазера. Первый метод включает прокалывание капсулы яичника униполярным коагулирующим током примерно в 3–6 различных областях на глубину от 4 до 10 мм. Особенность состоит в том, чтобы выполнять эту технику на обоих яичниках, хотя одно сообщение показало, что одностороннее и двустороннее прободение капсулы яичников демонстрировало сходные показатели овуляции [578]. После процедуры наблюдается снижение уровней андрогенов и стероидных гормонов в циркулирующей крови, что привело к появлению нескольких механистических теорий, включая нарушение отрицательной обратной связи эстрогенов и секреции гонадотропинов, снижение концентрации внутриовариальных андрогенов, ингибирующих развитие фолликулов, или активацию яичниковых факторов роста, стимулирующих рост фолликулов.

Лапароскопическая перфорация капсулы яичников (laparoscopic ovarian drilling, LOD) лучше всего подходит для женщин с СПКЯ и ановуляцией, которые устойчивы к лечению цитратом кломифена. В одном из исследований, однако, у женщин, резистентных к кломифену, наблюдались несколько более высокие показатели овуляции при терапии летрозолом по сравнению с LOD [579], а это подчеркивает, что для первоначальных попыток индукции овуляции у женщин с СПКЯ и ановуляцией, ранее не получавших лечение, предпочтительнее консервативный подход и медикаментозная терапия, а не хирургическое вмешательство.

Сравнение LOD и терапии гонадотропинами по данным пяти рандомизированных контролируемых исследований не выявило различий в частоте продолжающейся беременности (ОР 1,01; 0,72–1,42), живорожденности (ОР 0,98; 95% ДИ 0,78–1,25), выкидышей (ОР 0,73; 95% ДИ 0,40–1,33) или СГСЯ (ОР 0,08; 95% ДИ 0,00–1,61), хотя частота многоплодной беременности была значительно ниже при применении LOD и терапии гонадотропинами (ОР 0,13; 95% ДИ, 0,03–0,52) [580]. Выраженное ожирение, выраженная гиперандрогения и/или большая продолжительность бесплодия у женщин при СПКЯ были предикторами неэффективности LOD [577]. Недостатки LOD включают хирургические осложнения, образование спаек и преждевременную менопаузу, особенно при совершении большого количества проколов, хотя длительное наблюдение за женщинами с СПКЯ, перенесшими LOD, дало обнадеживающие результаты [115].

ЭКО показано женщинам при СПКЯ, имеющим сопутствующие бесплодию заболевания, включая поражение маточных труб, тяжелый эндометриоз и бесплодие по причине мужского фактора, или тем, кто нуждается в генетическом тестировании перед наступлением беременности [115]. Кроме того, ЭКО

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

также разумно рассмотреть женщинам при СПКЯ, когда терапия кломифеном неэффективна, возрастным женщинам или женщинам с повышенным риском многоплодной беременности в результате терапии гонадотропинами, поскольку количество плодов может быть снижено путем переноса одного эмбриона за одну процедуру [581].

Основная библиография

Apter D, Butzow T, Laughlin GA, et al: Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 119, 1994.

Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR, et al: Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropinreleasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 897, 1983.

Coffl er MS, Patel KS, Dahan MH, et al: Enhanced granulosa cell responsiveness to follicle stimulating hormone during insulin infusion in women with polycystic ovary syndrome treated with pioglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5624, 2003.

Dumesic DA, Richards JS: Ontogeny of the ovary in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 100: 23, 2013.

Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, et al: Polycystic ovarian syndrome: evidence that fl utamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasinghormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4047, 2000.

Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, et al: Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 47: 93, 1997.

Hayes MG, Urbanek M, Ehrmann DA, et al: Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *Nat Commun* 6: 7502, 2015.

McCartney CR, Blank SK, Prendergast KA, et al: Obesity and sex steroid changes across puberty: evidence for marked hyperandrogenemia in pre- and early pubertal obese girls. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 430, 2007.

Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, 3rd, et al: Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol* 13: 946, 1999.

Pasquali R, Patton L, Pocognoli P, et al: 17-Hydroxyprogesterone responses to gonadotropin-releasing hormone disclose distinct phenotypes of functional ovarian hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4208, 2007.

Pigny P, Jonard S, Robert Y, et al: Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for defi nition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 941, 2006.

Rebar R, Judd HL, Yen SS, et al: Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 57: 1320, 1976.

Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, et al: Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest* 101: 2622, 1998.

Willis DS, Watson H, Mason HD, et al: Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3984, 1998.

Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R: Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 162, 2008.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World peace!

ГЛАВА 22

Женское бесплодие

Роберт Л. Барбьери

Под фертильностью понимают способность к зачатию и деторождению. Бесплодие — это снижение способности зачать и произвести потомство. В отличие от стерильности, бесплодие не является необратимым состоянием. В современной клинической практике бесплодие определяется как отсутствие беременности после 12 месяцев при регулярной половой жизни без контрацепции. Распространенность бесплодия составляет примерно 13% среди женщин и 10% среди мужчин [1]. Установлено, что 57% женщин и 53% мужчин, страдающих бесплодием, обращаются за лечением [1]. Женщины с более высоким доходом и частыми обращениями за медицинской помощью в большей степени склоняются к лечению бесплодия [2]. Частота бесплодия среди женщин увеличивается с возрастом. В одном из исследований среди женщин в возрасте 32 и 38 лет жаловались на бесплодие 12 и 21% соответственно [3]. Так как детородный потенциал у женщин снижается после 35 лет, есть указания считать бесплодием отсутствие зачатия по истечении 6 месяцев попыток у женщин с 35 до 40 лет и после 3 месяцев у женщин старше 40 лет [4, 5]. При наличии установленной причины бесплодия, такой как аменорея, женщине следует немедленно начать поиск причины и планирование терапии.

Статистическая модель бесплодия

- Общая вероятность зачатия F через месяц N вычисляется следующим образом: $F = 1 - (1 - f)^N$, где f — частота наступления беременностей на цикл.

Клиническое определение бесплодия является относительно общим, потому что не отражает широту потенциала деторождения у пар при отсутствии зачатия по истечении 12 месяцев. По клиническому определению бесплодия возможны лишь два варианта: либо беременность наступает в течение 12 месяцев, либо нет, и тогда констатируется бесплодие. Современное клиническое определение бесплодия напоминает характеристику переменной на непрерывном множестве, например высоты, с помощью только двух определений: «высокий» и «низкий». Гораздо лучше идентифицируют высоту единицы измерения, скажем, сантиметры, а не однозначные определения «высокий» и «низкий».

Наш клинический подход к фертильности и бесплодию может совершенствоваться за счет более адекватного применения статистической модели способности к зачатию в литературе по фертильности. *Способность к зачатию* — это вероятность наступления беременности за один менструальный цикл. Она составляет примерно 0,25 у здоровых молодых пар, только начинающих попытки зачать ребенка. Смежное понятие — *репродуктивная способность* — это способность забеременеть и родить жизнеспособное потомство при попытках зачатия в одном менструальном цикле. Способность к зачатию — популяционная оценка вероятности наступления беременности в течение одного менструального цикла — является ценным клиническим и научным понятием, поскольку создает основу для количественного анализа потенциала фертильности. По данным клинических параметров в популяции бесплодных пар, расчетная способность к зачатию может варьироваться от 0,00 у пар с азооспермией у партнера мужского пола до приблизительно 0,04 у пар, где женщина страдает ранней стадией эндометриоза.

Способность к зачатию обеспечивает удобную количественную оценку эффективности различных методов лечения бесплодия. Бесплодная пара с предполагаемой способностью к зачатию 0,04 (без лечения) стоит перед выбором из двух подходов к терапии: недорогое лечение (кломифен и внутриматочная инсеминация), которое повысит способность к зачатию до 0,08, или дорогостоящее лечение (ЭКО), которое повысит способность к зачатию до 0,30. Четкое количественное представление потенциального влияния каждого вида лечения на способность к зачатию должно помочь паре при выборе оптимального плана лечения. Практическая проблема использования способности к зачатию в лечении бесплодия в качестве основного понятия заключается в том, что модели прогнозирования для оценки способности пары к зачатию недостаточно хорошо разработаны или валидированы. Факторы, которые важны для оценки способности к зачатию у пары, — это возраст партнерши, количество подвижных сперматозоидов, длительность периода сниженной фертильности и первичный либо вторичный генез бесплодия [6].

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Понятие способности к зачатию может быть использовано для получения простого статистического описания фертильности. Способность к зачатию (f) определяется как вероятность зачатия в течение какого-либо одного цикла. Вероятность отсутствия наступления беременности в течение какого-либо одного цикла составляет 1 – f. В короткий промежуток времени способность к зачатию популяции чаще стабильна [7]. Для большой выборки пар вероятность зачатия равна f в первый месяц, f × (1 – f) — во второй месяц, $f \times (1 - f)^2$ — на третий месяц и $f \times (1 - f)^{n-1}$ — на n-й месяц.

При использовании этой модели среднее число месяцев, необходимых для зачатия, равно 1/f. Кумулятивная вероятность зачатия F через месяц N рассчитывается следующим образом: $F = 1 - (1 - f)^N$. На основе этой простой статистической модели, предполагающей нормальную способность к зачатию в менструальном цикле 0,25 и начиная с выборки в 100 пар, приблизительно у 98 пар зачатие должно произойти в течение 13 циклов. Если каждый цикл составляет 28 дней, то 98% пар должны зачать ребенка в течение одного календарного года (13 циклов × 28 дней/цикл = 364 дня).

В течение короткого периода наблюдения в популяции пар, пытающихся забеременеть, наблюдаются одни и те же статистические закономерности, когда с каждым дополнительным циклом наблюдения у фиксированного процента выборки наступает беременность. Однако по мере продолжения наблюдения способность к зачатию у оставшихся пар снижается и совокупная частота наступления беременности приближается к асимптоте, которая составляет менее 100%. Концептуально этот момент можно объяснить предположением, что существует асимптота кумулятивного показателя беременности в популяции, или сложным математическим моделированием способности к зачатию в популяции, основанным на гипотезе, что пары в популяции имеют диапазон показателей беременности за цикл. Этот вопрос имеет особое значение при анализе коэффициентов рождаемости в популяциях на протяжении длительных периодов времени, таких как 2 года. Данный момент имеет меньшее практическое значение в исследованиях, где анализируемый период времени составляет от 3 до 6 циклов.

Многие исследования показывают, что способность к зачатию в популяции снижается при длительном наблюдении. Например, Guttmacher [8] оценил количество месяцев до зачатия у 5574 женщин, у которых беременности наступили между 1946 и 1956 гг. В течение первых 3 месяцев наблюдения способность к зачатию составила 0,25. В течение следующих 9 месяцев наблюдения — 0,15 [9]. Zinaman и др. изучили 200 здоровых пар, которые стремились к наступлению беременности. В первые 3 месяца наблюдения способность к зачатию составила 0,25. В течение следующих 9 месяцев наблюдения она составила 0,11 (*табл. 22.1*). Другие исследователи сообщили о сходных результатах [10]. Снижение способности к зачатию со временем предполагает, что каждая большая популяция состоит из гетерогенной комбинации пар. Некоторые пары имеют полностью нормальную фертильность, и у них беременность наступает быстро (0,25 за цикл). Остальные пары имеют более низкую способность к зачатию (от 0,00 до 0,15). Некоторые пары из этой группы в конечном итоге предстанут перед клиницистом для лечения бесплодия. По истечении 12 месяцев способность к зачатию у пар, у которых беременность так и не наступила, колеблется в диапазоне от 0,00 до 0,04 в отсутствии лечения (см. табл. 22.1).

Успешные вмешательства по повышению фертильности должны приводить к увеличению частоты наступления беременности за цикл по сравнению со спонтанной беременностью.

К сожалению, не все беременности приводят к рождению жизнеспособного потомства. Нередко беременность прерывается вскоре после имплантации. Для описания этих ранних прерываний используются термины «скрытая беременность» и «гормональная беременность». Скрытая беременность была охарактеризована Bloch [11] как беременность, которая заканчивается после имплантации столь быстро, что не появляется никаких клинических признаков ее наступления. В одном из недавних исследований приблизительно 13% беременностей были скрытыми [11]. В отличие от скрытых беременностей, гормональная беременность обычно возникает при наличии клинических признаков ее наступления. Анализ крови или мочи человека на ХГЧ показывает наличие беременности, но на ультразвуковом исследовании плодное яйцо не визуализируется. Из всех клинически явных беременностей приблизительно 20% заканчиваются самопроизвольными абортами. Из всех беременностей приблизительно 30% прерываются как скрытые, гормональные или самопроизвольные выкидыши (*табл. 22.2*) [9]. Среди беременных старше 40 лет частота самопроизвольных абортов более чем в 2 раза выше, чем у женщин моложе 30 лет [12].

Табл. 22.1. Обсервационные исследования часто показывают, что способность к зачатию в выборке снижается с течением времени наблюдения (По: Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG: Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 65:503–509, 1996)

Цикл	Число женщин, доступных для наблюдения в начале цикла	Число беременностей в цикле	Частота беременностей на цикл
1	200	59	0,30
2	137	41	0,30
3	95	16	0,17
4	78	12	0,15
5	66	14	0,21
6	52	4	0,08
7	48	5	0,10
8	43	3	0,07
9	40	2	0,05
10	38	1	0,03
11	37	2	0,05
12	35	1	0,03

World peace!

Табл. 22.2. Наступление и исход беременности в течение трех последовательных менструальных циклов у 200 здоровых пар, стремящихся к беременности

Исход цикла	Число циклов			Всего
	1	2	3	
На начало цикла беременности нет	200	137	95	
Беременность в течение цикла	59	41	16	116
Гормональная беременность	7	7	1	15
Самопроизвольный выкидыш	12	5	4	21
Рождение живого потомства	40	29	10	79
Выбыли, не беременны	4	1	1	6
Недоступны для дальнейшего наблюдения			1	

Возраст партнерши 30,6 ± 3,3 года (средний ± стандартное отклонение). (По: Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG: Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 65:503– 509, 1996.)

Заболевания, ассоциированные с бесплодием

- Наиболее распространенными причинами женского бесплодия являются ановуляция, заболевания маточных труб, спайки в малом тазу и эндометриоз. У многих пар причины бесплодия не выявляются, и это состояние называют бесплодием неясного генеза.

Беременность является результатом успешного завершения сложной серии физиологических событий, происходящих как у мужчины, так и у женщины, что позволяет осуществить имплантацию эмбриона в эндометрий (*рис. 22.1*). Для наступления беременности требуются как минимум овуляция и выход качественного ооцита, выработка качественного сперматозоида, сближение сперматозоида и ооцита в половом тракте, транспортировка эмбриона в полость матки и имплантация эмбриона в эндометрий.

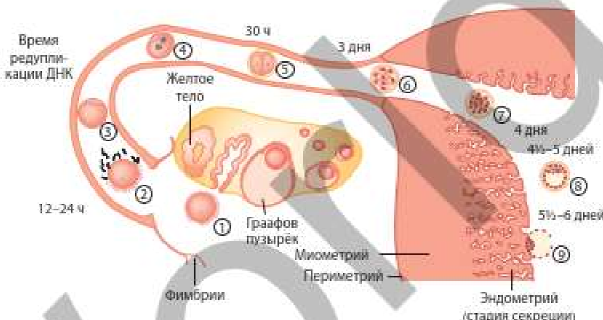


РИС. 22.1. Схематическое изображение транспорта яйцеклетки, сперматозоида и эмбриона в женской репродуктивной системе

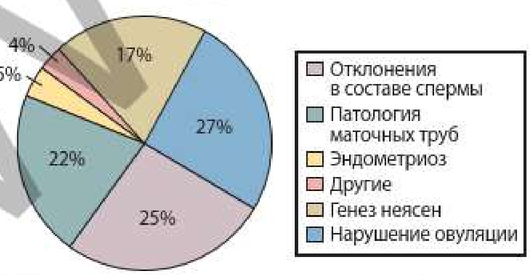


РИС. 22.2. Первичные клинические диагнозы у бесплодных пар (Из: Collins JA: Unexplained infertility. В кн.: Keye WE, Chang RJ, Rebar RW, Soules MR, editors: Infertility: evaluation and treatment. Philadelphia, 1995, WB Saunders, p 250, согласие автора получено)

При некоторых заболеваниях, например, вызывающих азооспермию, прослеживается явная причинно-следственная связь с бесплодием. При других заболеваниях, таких как эндометриоз I стадии, нет четкой причинно-следственной связи между болезнью и бесплодием. В таких случаях лучше говорить, что существует взаимосвязь между болезнью и бесплодием, но причинно-следственные отношения не были точно установлены. Из-за ограничений современного понимания фертильности у человека часто бывает трудно отнести заболевание к вызывающим бесплодие (например, азооспермия) или связанным с бесплодием (например, эндометриоз I стадии). Следовательно, классификация заболеваний репродуктивной сферы, которые диагностируются у бесплодных пар, не обязательно основана на доказательных научных данных — скорее на описательных наблюдениях и предположениях о состояниях, которые вызывают или могут быть связаны с бесплодием.

Большинство классификаций медицинских состояний, якобы вызывающих бесплодие, разделяют факторы на мужской и женский. Рабочая группа Всемирной организации здравоохранения по диагностике и лечению бесплодия провела исследование 8500 бесплодных пар с применением стандартизированного диагностического протокола [13]. В развитых странах заболевания, которые признаны способствующими бесплодию, были отнесены к женскому фактору у 37% пар, к мужскому у 8% пар, выявлялись у обоих партнеров у 35% пар. У 5% пар причины бесплодия не были выявлены (бесплодие неясного генеза), и у 15% пар во время исследования наступила беременность. Наиболее часто выявляемыми заболеваниями у женщин были нарушения овуляции (25%), бесплодие неясного генеза (20%), эндометриоз (15%), спайки в малом тазу (12%), непроходимость маточных труб (11%), другие патологии маточных труб (11%) и гиперпролактинемия (7%).

В обзоре 21 опубликованного отчета с данными в общей сложности по 14 141 бесплодной паре, Collins [14] сообщил, что первичными диагнозами у пар были: нарушения овуляции (27%), изменения показателей спермы (25%), заболевания маточных труб (22%), неясные нарушения (17%), эндометриоз (5%) и другие причины (4%), как показано на *рис. 22.2*. В другом анализе данных по 2198 бесплодным парам распределение первичных диагнозов было таким: бесплодие неясного генеза (26%), изменения показателей спермы (24%), заболевания маточных труб (23%), нарушения овуляции (18%), эндометриоз (6%) и другие (3%) [15]. На основе этих наблюдений можно сформировать пять основных условий, влияющих на способность к зачатию.

1. Нарушения выработки качественного ооцита (ановуляция, истощение пула ооцитов или плохая функция/качество ооцитов).
2. Нарушения транспорта сперматозоидов, яйцеклеток и эмбрионов в половом тракте (трубные, маточные, шейные и перитонеальные факторы).

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Вставка 22.1. Первичная лабораторная диагностика бесплодия у пары

Первичные тесты на бесплодие
Установление факта адекватной овуляции:
- Уровень прогестерона в середину лютеиновой фазы > 3 нг/мл.
- Уровень ФСГ на 3-й день цикла или нагрузочный тест с кломифеном (если женщине > 35 лет).

Анализ спермы:
- Объем ≥ 1,5 мл.
- Концентрация ≥ 15 млн/мл.
- Подвижность ≥ 32%.
- Морфология ≥ 4% (с использованием «жестких» критериев).
- Терминология, используемая для описания нарушений в анализе спермы: низкая концентрация сперматозоидов — олигоспермия; низкая подвижность сперматозоидов — астеноспермия; нарушение морфологии сперматозоидов — тератоспермия; повышенное содержание лейкоцитов — лейкоцитоспермия.

Установление проходимости маточных труб:
- Гистеросальпингография или УЗ-гистеросальпингография с контрастом.
- Оценка состояния полости матки.
- Гистеросальпингография, УЗ-гистеросальпингография с контрастом или гистероскопия.

Вторичные тесты на бесплодие
Лапароскопия.
Гистероскопия.

3. Нарушения процесса имплантации, включая ранние дефекты развития эмбриона и взаимодействия эмбриона и эндометрия (факторы, зависящие от качества эмбриона и эндометрия).
4. Нарушения выработки спермы (мужской фактор).
5. Другие условия, включая иммунологические факторы, которые могут влиять на несколько звеньев процесса.

Первичная диагностика бесплодия основывается на этих пяти основных процессах (*вставка 22.1*). Нарушения взаимодействия эмбриона и эндометрия рассматриваются в главе 9, мужское бесплодие — в главе 23.

Первичная диагностика бесплодия

- На ранних этапах диагностики бесплодия должны быть проведены три исследования: анализ спермы, установление факта овуляции и подтверждение проходимости маточных труб.

Стандартная процедура диагностики бесплодия включает тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр (*табл. 22.3*), исследование спермы (см. вставку 22.1), установление факта адекватной овуляции, установление проходимости женского репродуктивного тракта и маточных труб, а также оценку состояния полости матки [16]. Оценка исследования спермы обсуждается в главе 23. Далее предлагается более подробное обсуждение того, что предположить факт овуляции можно на основании указаний на регулярные менструации каждые 28 дней или регистрации пика ЛГ в моче с помощью иммунохимического метода и точно установить его с помощью выявления концентрации сывороточного прогестерона более 3 нг/мл или гистологических изменений эндометрия в секреторной фазе при биопсии. Для женщин в возрасте старше 35 лет требуется проверка полноты пула фолликулов яичников, также известного как овуляторный резерв яичников. Методики оценки пула фолликулов яичников включают измерение: 1) АМГ; 2) ФСГ и эстрадиола на 3-й день менструального цикла; 3) количества антральных фолликулов яичников (КАФ) с помощью ультразвука; 4) ФСГ и эстрадиола на 3-й и 10-й дни цикла в пробе с кломифена цитратом (ПКЦ).

Подтверждение проходимости маточных труб должно быть получено на ранних этапах диагностики бесплодия с помощью гистеросальпингографии (ГСГ), УЗ-гистеросальпингографии с контрастом (УЗ-ГСГ) или лапароскопии. Выявить патологию матки можно с помощью ГСГ, УЗ-ГСГ или гистероскопии.

ГСГ характеризуется высокой чувствительностью и низкой частотой ложноположительных результатов при диагностике заболеваний дистальных отделов маточных труб, но приблизительно 15% результатов при диагностике непроходимости проксимальных отделов труб являются ложноположительными [17]. Это означает, что если при ГСГ выявлена проксимальная непроходимость маточных труб, то результат должен быть подтвержден вторым исследованием (селективная интервенционная рентгенологическая катетеризация каждой трубы, гистероскопическая канюляция или лапароскопия с хромогидротубацией маточных труб). ГСГ также показывает форму

Табл. 22.3. Ключевые данные анамнеза и физикального обследования при диагностике бесплодия у женщины

Анамнез	Физикальное обследование
Продолжительность бесплодия и результаты предыдущих обследований и лечения. Предшествующие беременности и их исходы. События пубертата: адренархе, телархе и менархе. Анамнез менструального цикла от менархе до настоящего времени. Признаки нерегулярности цикла. Предыдущие гинекологические и полостные операции. Предшествующее применение контрацептивов. Регулярность половой жизни и сексуальная функция. Соответствующий анамнез партнера. Прием лекарственных препаратов и аллергия. Гирсутизм, боли в области таза или живота, диспареуния, заболевания щитовидной железы, галакторея в анамнезе. Профессия и воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды. Употребление табака, алкоголя и наркотиков. Физическая активность в анамнезе и на текущий момент . Стресс, тревога, депрессия в анамнезе	Вес, рост, индекс массы тела. Признаки гирсутизма, черного акантоза. Размер щитовидной железы. Наличие узлов в щитовидной железе. Мануальное исследование молочных желез, включающее пальпацию на предмет объемных образований и стимуляцию выделений из сосков. Оценка зрелости молочных желез по шкале Таннера. Оценка анатомии клитора, гименального кольца, влагалища и шейки матки. Оценка наличия влагалищной перегородки. Наличие цервикального стеноза или смещения шейки матки от средней линии. Исследование положения, и размеров и подвижности матки. Исследование придатков на наличие объемных образований или болезненности. Исследование крестцово-маточных связок и дугласова пространства

World peace!

полости матки и выявляет большие внутриматочные дефекты.

Как сказано ниже (анатомические факторы у женщин), УЗ-ГСГ приобретает все большую популярность в качестве первого теста при подтверждении фертильности, поскольку она может выявить непроходимость маточных труб и очень чувствительна для выявления небольших дефектов в полости матки [18, 19]. Для обнаружения аномалий развития матки золотым стандартом остается гистероскопия [20].

Перечень исследований, которые, вероятно, не являются необходимыми в рамках первичной диагностики бесплодия, включает посткоитальный тест, биопсию эндометрия для выявления нарушений лютеиновой фазы, тест пенетрации прозрачной зоны ооцитов хомяка человеческой спермой, рутинные исследования на микоплазму и антиспермальные антитела. Основные минусы посткоитального теста заключаются в том, что он обладает низкой воспроизводимостью. Низкий коэффициент согласия между наблюдателями не показал достоверного влияния на рекомендации по лечению [21–23]. Кроме того, нет единого мнения о том, что представляет собой посткоитальный тест с отклонениями от нормы. С учетом этих ограничений для выполнения посткоитального теста недостаточно научных обоснований.

На биопсии эндометрия у многих женщин с бесплодием выявляются отклонения, и раньше клиницисты считали ее золотым стандартом для подтверждения факта овуляции и оценки готовности эндометрия к имплантации. Однако исследования показали, что частота внефазных гистологических отклоний в эндометрии одинакова у фертильных и бесплодных женщин [24]. Учитывая слабую корреляцию между отклонениями на биопсии (внефазовыми) и фертильностью, большинство клиницистов не проводят биопсию эндометрия в качестве диагностической пробы первой линии при бесплодии.

Перед попыткой забеременеть женщины должны пройти предварительное лабораторное обследование, включая определение титров антител к вирусам краснухи, ветряной оспы, гепатиту B и вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ), развернутый анализ крови для оценки наличия гемоглобинопатий и соответствующее генетическое тестирование. Женщинам, планирующим беременность, рекомендуется начать прием фолиевой кислоты, чтобы снизить риск врожденных дефектов, в том числе spina bifida, и пройти вакцинацию против гриппа [25].

Нарушения оогенеза

Нарушения оогенеза являются частой причиной женского бесплодия. Наиболее распространенными нарушениями оогенеза являются ановуляция, олигоовуляция, истощение пула фолликулов и старение фолликулов яичника, что приводит к ухудшению качества яйцеклеток. Истощение пула фолликулов и старение фолликулов яичников связано с плохой функцией ооцитов. Для описания этого состояния часто используется термин «истощение овариального резерва». Ановуляция обычно ассоциируется с аменореей или тяжелой олигоменореей. Олигоовуляция обычно ассоциируется с олигоменореей (продолжительность цикла > 35 дней). Истощенный пул фолликулов яичников обычно обнаруживается путем измерения АМГ, ФСГ и эстрадиола на 3-й день менструального цикла, овариального КАФ с помощью ультразвука и/или измерения ФСГ и эстрадиола в пробе с кломифена цитратом. Качество ооцитов трудно оценить. Следует заподозрить плохое качество ооцитов, если возраст женщины больше 40 лет, даже если пробы на сохранность пула фолликулов яичников указывают на хороший овариальный резерв [26].

У женщин с регулярными менструациями и предменструальными симптомами, такими как нагрубание молочных желез и болезненные менструации, как правило, есть овуляции [27]. При небольших возможностях для идентификации овуляции может использоваться измерение базальной температуры (БТ). У большинства женщин утренняя базальная температура, полученная до подъема с постели, составляет менее 36,6 °C до овуляции и более 36,6 °C после овуляции. Вероятно, выработка прогестерона яичниками повышает базальную температуру, определяемую гипоталамусом, приблизительно на 0,6 °C. Повышение базальной температуры наблюдается через 1 или 2 дня после овуляции. Нормальная лютеиновая фаза обычно связана с повышением температуры выше 36,6 °C в течение по крайней мере 10 дней. Иногда кривые БТ могут выглядеть как монофазные даже в присутствии овуляции. Двухфазность почти всегда связана с овуляцией. Если кривая двухфазная, то в день овуляции и за 5 дней до нее рекомендован половой акт (*рис. 22.3*) [28]. В большинстве развитых стран наиболее распространенным методом выявления приближающейся овуляции служит регулярное ежедневное измерение уровня ЛГ мочи в периовуляторном интервале в домашних

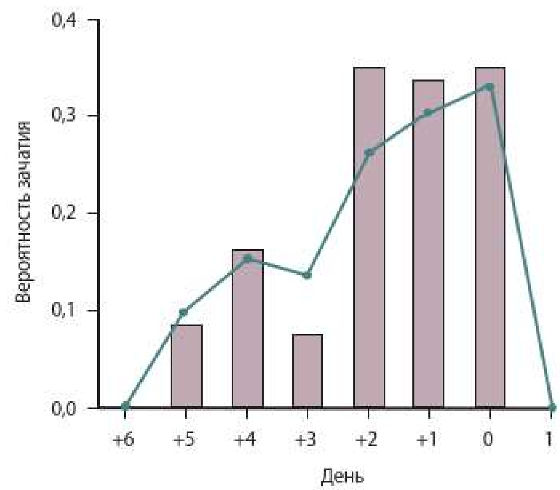


РИС. 22.3. Вероятность зачатия в определенные дни, близкие к дню овуляции. *Столбики* представляют собой данные, полученные от 129 женщин, имевших половой акт только в один из дней в 6-дневном интервале, заканчивающемся днем овуляции (день 0). *Сплошная линия* показывает вероятность зачатия на основе статистического анализа данных 625 циклов (Из: Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD: Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. *N Engl J Med* 333:1517–1521, 1995, согласие авторов получено)

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

условиях. Повышение содержания ЛГ в моче регистрируется за 1 или 2 дня до овуляции.

Уровень прогестерона в сыворотке крови более 3 нг/мл является диагностическим признаком овуляции. В средней и поздней лютеиновой фазе секреция прогестерона носит пульсирующий характер из-за пульсирующей выработки ЛГ [29]. Теоретически пульсирующая секреция прогестерона может делать недостаточным использование одного измерения прогестерона в качестве маркера адекватной овуляции. Однако в большинстве клинических ситуаций однократное измерение среднего уровня прогестерона является значимым маркером адекватной овуляции. Hull и др. предположили, что средняя концентрация прогестерона менее 10 нг/мл связана с более низкой частотой наступления беременности за цикл, чем при уровнях прогестерона выше 10 нг/мл [30].

Биопсия эндометрия с гистологическим определением секреторной фазы является стопроцентным исследованием, подтверждающим овуляцию (см. главу 9). Хотя в настоящее время она не используется для диагностики при бесплодии, вполне вероятно, что в будущем биопсия эндометрия будет применяться для выявления белков эндометрия, которые служат маркерами восприимчивости эндометрия к имплантации. Валидация обнаружения маркеров имплантации в биоптатах эндометрия требует дальнейших исследований [31].

Для мониторинга роста доминантного фолликула, который является необходимым предшествующим условием для овуляции, можно использовать ультразвуковое исследование яичника и курсовое измерение ЛГ мочи или эстрон-3-глюкуронида [32]. Во время менструации фолликулы в яичнике имеют диаметр приблизительно 4–9 мм. До овуляции доминирующий фолликул достигает от 20 до 25 мм в диаметре. Отслеживание роста фолликула и разрыва доминирующего фолликула является предполагаемым доказательством того, что овуляция произошла. Овуляция обычно происходит в течение примерно 36–44 ч после нарастания концентрации ЛГ в моче и приблизительно через 24 ч после достижения пиковой концентрации ЛГ в моче. В крупном проспективном исследовании связь подъема концентрации ЛГ в моче с помощью тест-системы для домашнего применения и овуляции была подтверждена биопсией эндометрия в фазе секреции в 93% циклов [33].

Многие заболевания могут вызвать ановуляторное бесплодие. Наиболее распространенными причинами ановуляции у взрослых являются дисфункция гипоталамуса (35% случаев), заболевания гипофиза (15%) и дисфункция яичников (50%) [34, 35]. Наиболее распространенными причинами гипоталамической дисфункции являются изменения массы тела и комплекции, стресс и интенсивные физические нагрузки (см. главы 18 и 19). Менее распространенными причинами гипоталамической дисфункции являются инфильтративные поражения гипоталамуса, такие как лимфома и гистиоцитоз. Патологии гипофиза, вызывающие ановуляцию (см. главы 3 и 20), — это пролактинома, синдром пустого турецкого седла, синдром Шихана, болезнь Кушинга, акромегалия и опухоли гипофиза. Наиболее распространенными причинами ановуляции со стороны яичников являются недостаточность яичников (истощение пула ооцитов) и гиперандрогения яичников (например, СПКЯ). Заболевание щитовидной железы иногда может быть связано с ановуляцией.

Оценка различных причин ановуляции может быть сложной. Как правило, измерение массы тела и роста, а также измерение сывороточного ФСГ, пролактина, ТТГ и андрогенов при наличии может помочь определить причину ановуляции. Проба на выведение прогестинов может способствовать оценке степени гипогонадизма и помочь в выборе лечения.

У пациенток с ановуляцией лечение бесплодия наиболее эффективно (см. главу 30). Лечение ановуляторных расстройств может привести к уровню способности к оплодотворению, аналогичному таковой у нормальных пар (от 0,15 до 0,25). Выбор метода лечения зависит от причины развития ановуляции. В целом, варианты лечения включают в себя:

- мероприятия по коррекции массы тела;
- летрозол;
- кломифена цитрат (КЦ);
- кломифен плюс другие гормональные адъюванты;
- лечение гонадотропинами (см. главу 30);
- хирургические вмешательства на яичниках;
- пульсовое введение ГнРГ;
- бромокриптин и каберголин.

Мероприятия по коррекции массы тела и стимуляции овуляции

- Многие женщины с ановуляцией и ожирением могут забеременеть после изменения образа жизни, в том числе ограничения калоража рациона и умеренной физической активности. Многие женщины с ановуляцией и дефицитом массы тела могут забеременеть, набрав вес, особенно за счет увеличения жировых отложений.

Ановуляция, олигоовуляция и снижение фертильности нередко наблюдаются у женщин с отклонениями массы тела выше или ниже их индивидуальной нормы (см. также главу 18) [36]. В исследовании 597 женщин с ановуляторным бесплодием и группой контроля из 1695 фертильных женщин участницы с избытком массы тела (индекс массы тела больше 27 кг/м^2) имели относительный риск (ОР) ановуляторного бесплодия 3,1 по сравнению с женщинами с ИМТ от 20 до 25 кг/м^2. Чрезмерно худощавые женщины с ИМТ менее 17 кг/м^2 имели ОР ановуляторного бесплодия 1,6. Исследователи пришли к выводу, что риск овуляторного бесплодия наиболее высок у женщин с избыточным весом, но также повышен у женщин с недостатком массы тела [37]. У женщин с отклонениями массы тела существенно выше или ниже их индивидуальной нормы соответствующая коррекция рациона может привести к возобновлению овуляции и наступлению беременности [38]. Например, Паскуали и др. [39] показали, что ановуляцию у тучных женщин с СПКЯ можно успешно лечить с помощью снижения веса. Женщинам с избытком массы тела, ановуляцией и СПКЯ была рекомендована диета с суточным калоражем 1000–1500 ккал в течение

World peace!

6 месяцев. Средняя потеря веса составила 10 кг. После снижения веса наблюдалось снижение базальной концентрации ЛГ на 45% и снижение сывороточного тестостерона на 35%. У многих женщин в этом исследовании наступила беременность. Большинство исследований влияния снижения массы тела на репродуктивную функцию не включало контрольную группу. Guzick и др. представили результаты рандомизированного контролируемого исследования влияния снижения веса на репродуктивную функцию [40]. Двенадцать участниц с избытком массы тела, гиперандрогенией, олигоовуляцией были рандомизированы либо в группу снижения веса, либо в контрольную группу наблюдения «лист ожидания». Шесть женщин, рандомизированных в программу снижения веса, снизили вес в среднем на 16 кг, у них значительно уменьшился уровень тестостерона, инсулина натощак, а частота и амплитуда повышений ЛГ не изменились. В группе снижения веса у четырех из шести женщин возобновились овуляции. У всех женщин в контрольной группе овуляция отсутствовала как до исследования, так и во время него.

Увеличение ИМТ и малоподвижный образ жизни снижают способность к зачатию (см. главу 18). Снижение массы тела и умеренное увеличение физической активности может увеличить потенциал фертильности. В исследовании с участием 574 женщин с бесплодием и ИМТ 29 кг/м^2 и более (медиана ИМТ 36 кг/м^2) они были рандомизированы в группу модификации образа жизни в течение 6-месячного периода либо в контрольную группу. Модификация образа жизни включала снижение потребления калорий на 600 ккал в день с целью снижения массы тела на ≥ 5% и увеличение физической активности, включая 10 000 шагов в день плюс 30 минут умеренной физической нагрузки 2–3 раза в неделю. Естественное зачатие было достигнуто у 26% женщин в группе модификации образа жизни и у 16% женщин в контрольной группе (ОР 1,61; 95% ДИ, 1,16–2,24) [41]. Снижение веса перед стимуляцией овуляции может привести к увеличению вероятности рождения живого ребенка у женщин с СПКЯ [42]. Избыточный вес и ожирение связаны с повышенным риском спонтанного выкидыша и потери плода, что делает нормализацию веса важной целью подготовки к беременности [43, 44]. Снизить вес непросто. Самыми эффективными консервативными методиками, которые способствуют снижению веса, могут стать консультация диетолога, одобрительная реакция врача, гипокалорийная диета и приобщение к физическим упражнениям. Весьма эффективными могут быть хирургические методы снижения веса, особенно у женщин с ИМТ свыше 40 кг/м^2 [45].

У женщин с дефицитом массы тела повышен риск ановуляторного бесплодия. В экспериментальных моделях после мероприятий, которые приводят к ежедневным затратам энергии, превышающим суточное потребление калорий, наступает олигоовуляция. У самки обезьяны наблюдаются регулярные овуляторные циклы при обычной активности и постоянным потреблением калорий на уровне 300 ккал в день. Когда потребление калорий поддерживается на уровне 300 ккал в день, но активность увеличивается до 6 миль дополнительной ходьбы ежедневно, возникают ановуляция и аменорея. Увеличение потребления калорий до 600 ккал в день при сохранении нагрузки в виде ходьбы на 6 миль ежедневно приводит к возобновлению овуляции и менструации. У тренирующейся обезьяны возобновление овуляции также может быть инициировано без увеличения потребления калорий путем пульсового введения ГнРГ [46]. В исследовании с участием женщин, ведущих малоподвижный образ жизни, при выполнении физических упражнений плюс ограничении калоража пищи или физических упражнений на фоне нормокалорийной диеты, в первой группе наблюдалось более значимое снижение выработки стероидов в яичниках, чем во второй [47].

Головной мозг оценивает относительные уровни потребления калорий и расхода энергии с помощью гормонов, в том числе лептина, инсулина, тиреоидных гормонов (тироксина и трийодтиронина), гормона роста, ИФР-1, холецистокинина, глюкагоноподобного пептида-1 и грелина. У женщин с гипоталамической аменореей (гипоталамическим гипогонадизмом) часто наблюдается низкий уровень лептина. В двух клинических исследованиях сообщалось, что введение экзогенного лептина или декапептида лептина (метрелептина) женщинам с гипоталамической аменореей приводило к возобновлению овуляторных менструаций у некоторых испытуемых [48, 49]. Кроме того, введение метрелептина в течение 36 недель увеличивало концентрацию свободного трийодтиронина, ИФР-1 и остеокальцина. Лептин может оказывать свое действие на секрецию ГнРГ путем прямого влияния на нейроны, экспрессирующие кисспептин [50].

Женщины с дефицитом массы тела и ановуляторным бесплодием часто плохо набирают вес, меняют свой рацион или сокращают режим физических упражнений. Тем не менее в исследовании с участием 26 женщин с недостатком массы тела, которые практиковали строгую диету и страдали бесплодием, испытуемых проконсультировал диетолог, они получили рекомендации врача по увеличению ИМТ. После модификации женщины набрали в среднем 3,7 кг, и у 73% из них наступила беременность [51]. Межличностная психодинамическая психотерапия или когнитивно-поведенческая терапия может способствовать возобновлению овуляций у женщин с ановуляцией [52]. У женщин с дефицитом массы тела и ановуляцией важно попытаться достичь нормального ИМТ до начала индукции овуляции, потому что у беременной женщины с низким ИМТ существует повышенный риск рождения ребенка с низкой массой тела при рождении, малой окружностью головы и микроцефалией [53].

На риск ановуляторного бесплодия могут влиять специфические диетические факторы. Например, в проспективном исследовании сообщалось, что у женщин, принимавших добавки железа, риск ановуляторного бесплодия был на 40% ниже [54]. В другом проспективном исследовании диеты с высоким потреблением мононенасыщенных жиров, а не трансжиров, растительных, а не животных белков, углеводов с низким гликемическим индексом, молочных продуктов

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

6 месяцев. Средняя потеря веса составила 10 кг. После снижения веса наблюдалось снижение базальной концентрации ЛГ на 45% и снижение сывороточного тестостерона на 35%. У многих женщин в этом исследовании наступила беременность. Большинство исследований влияния снижения массы тела на репродуктивную функцию не включало контрольную группу. Guzick и др. представили результаты рандомизированного контролируемого исследования влияния снижения веса на репродуктивную функцию [40]. Двенадцать участниц с избытком массы тела, гиперандрогенией, олигоовуляцией были рандомизированы либо в группу снижения веса, либо в контрольную группу наблюдения «лист ожидания». Шесть женщин, рандомизированных в программу снижения веса, снизили вес в среднем на 16 кг, у них значительно уменьшился уровень тестостерона, инсулина натощак, а частота и амплитуда повышений ЛГ не изменились. В группе снижения веса у четырех из шести женщин возобновились овуляции. У всех женщин в контрольной группе овуляция отсутствовала как до исследования, так и во время него.

Увеличение ИМТ и малоподвижный образ жизни снижают способность к зачатию (см. главу 18). Снижение массы тела и умеренное увеличение физической активности может увеличить потенциал фертильности. В исследовании с участием 574 женщин с бесплодием и ИМТ 29 кг/м^2 и более (медиана ИМТ 36 кг/м^2) они были рандомизированы в группу модификации образа жизни в течение 6-месячного периода либо в контрольную группу. Модификация образа жизни включала снижение потребления калорий на 600 ккал в день с целью снижения массы тела на ≥ 5% и увеличение физической активности, включая 10 000 шагов в день плюс 30 минут умеренной физической нагрузки 2–3 раза в неделю. Естественное зачатие было достигнуто у 26% женщин в группе модификации образа жизни и у 16% женщин в контрольной группе (ОР 1,61; 95% ДИ, 1,16–2,24) [41]. Снижение веса перед стимуляцией овуляции может привести к увеличению вероятности рождения живого ребенка у женщин с СПКЯ [42]. Избыточный вес и ожирение связаны с повышенным риском спонтанного выкидыша и потери плода, что делает нормализацию веса важной целью подготовки к беременности [43, 44]. Снизить вес непросто. Самыми эффективными консервативными методиками, которые способствуют снижению веса, могут стать консультация диетолога, одобрительная реакция врача, гипокалорийная диета и приобщение к физическим упражнениям. Весьма эффективными могут быть хирургические методы снижения веса, особенно у женщин с ИМТ свыше 40 кг/м^2 [45].

У женщин с дефицитом массы тела повышен риск ановуляторного бесплодия. В экспериментальных моделях после мероприятий, которые приводят к ежедневным затратам энергии, превышающим суточное потребление калорий, наступает олигоовуляция. У самки обезьяны наблюдаются регулярные овуляторные циклы при обычной активности и постоянным потреблением калорий на уровне 300 ккал в день. Когда потребление калорий поддерживается на уровне 300 ккал в день, но активность увеличивается до 6 миль дополнительной ходьбы ежедневно, возникают ановуляция и аменорея. Увеличение потребления калорий до 600 ккал в день при сохранении нагрузки в виде ходьбы на 6 миль ежедневно приводит к возобновлению овуляции и менструации. У тренирующейся обезьяны возобновление овуляции также может быть инициировано без увеличения потребления калорий путем пульсового введения ГнРГ [46]. В исследовании с участием женщин, ведущих малоподвижный образ жизни, при выполнении физических упражнений плюс ограничении калоража пищи или физических упражнений на фоне нормокалорийной диеты, в первой группе наблюдалось более значимое снижение выработки стероидов в яичниках, чем во второй [47].

Головной мозг оценивает относительные уровни потребления калорий и расхода энергии с помощью гормонов, в том числе лептина, инсулина, тиреоидных гормонов (тироксина и трийодтиронина), гормона роста, ИФР-1, холецистокинина, глюкагоноподобного пептида-1 и грелина. У женщин с гипоталамической аменореей (гипоталамическим гипогонадизмом) часто наблюдается низкий уровень лептина. В двух клинических исследованиях сообщалось, что введение экзогенного лептина или декапептида лептина (метрелептина) женщинам с гипоталамической аменореей приводило к возобновлению овуляторных менструаций у некоторых испытуемых [48, 49]. Кроме того, введение метрелептина в течение 36 недель увеличивало концентрацию свободного трийодтиронина, ИФР-1 и остеокальцина. Лептин может оказывать свое действие на секрецию ГнРГ путем прямого влияния на нейроны, экспрессирующие кисспептин [50].

Женщины с дефицитом массы тела и ановуляторным бесплодием часто плохо набирают вес, меняют свой рацион или сокращают режим физических упражнений. Тем не менее в исследовании с участием 26 женщин с недостатком массы тела, которые практиковали строгую диету и страдали бесплодием, испытуемых проконсультировал диетолог, они получили рекомендации врача по увеличению ИМТ. После модификации женщины набрали в среднем 3,7 кг, и у 73% из них наступила беременность [51]. Межличностная психодинамическая психотерапия или когнитивно-поведенческая терапия может способствовать возобновлению овуляций у женщин с ановуляцией [52]. У женщин с дефицитом массы тела и ановуляцией важно попытаться достичь нормального ИМТ до начала индукции овуляции, потому что у беременной женщины с низким ИМТ существует повышенный риск рождения ребенка с низкой массой тела при рождении, малой окружностью головы и микроцефалией [53].

На риск ановуляторного бесплодия могут влиять специфические диетические факторы. Например, в проспективном исследовании сообщалось, что у женщин, принимавших добавки железа, риск ановуляторного бесплодия был на 40% ниже [54]. В другом проспективном исследовании диеты с высоким потреблением мононенасыщенных жиров, а не трансжиров, растительных, а не животных белков, углеводов с низким гликемическим индексом, молочных продуктов

World peace!

с высоким содержанием жиров и поливитаминов были связаны со снижением риска овуляторного бесплодия [55]. Для женщин с низким или нормальным весом и ановуляторным бесплодием одной из практических рекомендаций по увеличению потребления молочных продуктов с высоким содержанием жиров является употребление мороженого и овощей с маслом. Мио-инозитол — это пищевая добавка, которая является предшественником D-хироинозитола, который участвует в контроле метаболизма глюкозы и реакции клеток на стимуляцию инсулином. В небольшом наблюдательном исследовании без контрольной группы женщины с олигоовуляцией и СПКЯ, принимавшие мио-инозитол по 2 г 2 раза в день, сообщили об увеличении спонтанных менструальных циклов. У 40% испытуемых наступила беременность в течение 6 месяцев приема мио-инозитола [56].

Летрозол

- Летрозол постепенно заменяет кломифен в качестве первой линии терапии ановуляторного бесплодия, вызванного СПКЯ.

Ингибиторы ароматазы, в том числе летрозол и анастрозол, блокируют синтез эстрадиола, уменьшают обратную связь эстрадиола с гипоталамо-гипофизарной системой и увеличивают выработку ФСГ у женщин с СПКЯ. Было показано, что летрозол в дозе 2,5–7,5 мг ежедневно в течение 5 дней и анастрозол в дозе 1 мг ежедневно в течение 5 дней индуцируют овуляцию у женщин с СПКЯ. Кроме того, клинические исследования показали, что летрозол превосходит кломифен для индукции овуляции, но анастразол не превосходит кломифен по эффективности. Эти данные позволяют предположить, что летрозол может быть препаратом первой линии терапии ановуляторного бесплодия вследствие СПКЯ, но анастрозол не должен широко использоваться по этим показаниям. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило летрозол для химиотерапии рака молочной железы в постменопаузе, но для индукции овуляции одобрения нет. Используя летрозол для стимуляции овуляции, женщины с бесплодием должны соблюдать осторожность, применяя летрозол *off-label*.

В исследовании Legro и др. 750 женщин с ановуляторным бесплодием и СПКЯ были рандомизированы в группы приема кломифена или летрозола для стимуляции овуляции [57]. Препараты применялись по схеме пошаговой эскалации дозы. Дозы кломифена составляли 50, 100 и 150 мг/сут. Дозы летрозола составляли 2,5, 5 и 7,5 мг/сут. Самая низкая доза, которая индуцировала овуляцию по данным измерения уровня прогестерона, применялась в течение 5 циклов. Препараты применялись в течение 5 дней с 3-го по 7-й дни цикла после спонтанной менструации или кровотечения на фоне отмены медроксипрогестерона ацетата. Показатели овуляции для летрозола и кломифена составили 62 и 48% соответственно ($P < 0{,}001$). Показатели живорожденности для летрозола и кломифена составили 28 и 19% соответственно ($P < 0{,}007$). Среди женщин с ИМТ менее 30,3 кг/м^2 показатели живорожденности для групп летрозола и кломифена были схожими, 35 и 30% соответственно. Среди женщин с ИМТ более 30,3 кг/м^2 показатели живорожденности для групп летрозола и кломифена составили 20 и 10% соответственно. Для групп летрозола и кломифена частота спонтанных выкидышей (32 и 29%) и частота появления двойни (3,4 и 7,4%) статистически не различались. Эти результаты показывают чрезвычайную важность достижения ИМТ менее 30 кг/м^2 перед стимуляцией овуляции. Это исследование также показывает, что при СПКЯ летрозол показывает лучшие результаты стимуляции овуляции, чем кломифен, особенно у женщин с ИМТ более 30,3 кг/м^2.

В отличие от летрозола, анастрозол не превосходит кломифен по эффективности. В клинических испытаниях анастрозол в дозах 1, 5 и 10 мг ежедневно в течение 5 дней был менее эффективен для индукции овуляции в первом цикле лечения, чем кломифен в дозе 50 мг [58, 59]. Летрозол и анастрозол не одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов для стимуляции овуляции. Регистры беременности и родов показывают хороший исход беременности после индукции овуляции ингибиторами ароматазы [60]. В одном из регистров риск врожденных пороков сердца был выше при беременности, вызванной кломифеном, чем при беременности, вызванной летрозолом [61]. Однако по-прежнему вызывает озабоченность потенциальное неблагоприятное воздействие этих молекул на беременность, особенно с учетом известных неблагоприятных эффектов ингибиторов ароматазы на беременность у кроликов и грызунов.

Индукция овуляции и стимуляция яичников у женщин с эстроген-чувствительными опухолями, такими как рак молочной железы, представляет собой особую ситуацию, в которой использование ингибиторов ароматазы должно быть приоритетным [62]. Ингибиторы ароматазы повышают уровень ФСГ, но блокируют выработку эстрадиола, что приводит к фолликулогенезу с относительно сниженными уровнями циркулирующего эстрадиола по сравнению с лечением кломифеном или гонадотропином. Теоретически стимуляция фолликулогенеза и овуляции при сохранении относительно низких уровней циркулирующего эстрадиола у женщин с эстроген-чувствительными опухолями в анамнезе предпочтительна [63]. Этот факт может быть особенно важен для женщин с анамнестическим раком молочной железы, планирующих ЭКО [64].

Ингибиторы ароматазы могут стать эффективным вариантом монотерапии для женщин с устойчивостью к кломифену. В исследовании 250 женщин с ановуляцией и СПКЯ, у которых овуляция не наступала при назначении стандартных доз кломифена, были рандомизированы в группы лечения летрозолом 2,5 мг ежедневно в течение 5 дней или метформином 1500 мг плюс кломифен 150 мг ежедневно в течение 5 дней. Частота овуляции составила 65% в группе летрозола и 70% в группе метформина-кломифена [65]. Частота наступления беременности составила 15 и 14% в группах летрозола и метформина-кломифена соответственно

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

[65]. Учитывая преимущество летрозола по сравнению с кломифеном или анастрозолом, терапия первой линии летрозолом признана оправданным вариантом, хотя летрозол и не одобрен FDA по данным показания [65].

Кломифен

- У многих женщин с ановуляцией и СПКЯ на фоне приема кломифена беременность не наступает. Если применение кломифена с эскалацией дозы не привело к овуляции в 3 циклах, то следует рассмотреть применение альтернативных препаратов, таких как летрозол, или других химических соединений, таких как глюкокортикоиды или метформин.

Кломифен, нестероидное производное трифенилэтилена, агонист-антагонист эстрогенов, родственный тамоксифену и диэтилстильбэстролу, был впервые синтезирован в 1956 г. В 1961 г. Greenblatt и др. [67] сообщили, что кломифен эффективен для индукции овуляции, и препарат был одобрен FDA в 1967 г. (см. также главу 30). Препарат присутствует на рынке в рацемической смеси энкломифена (E, трансизомер) и зукломифена (Z, цис-изомер) в соотношении приблизительно 3:2. Z-изомер может иметь более высокую эффективность в отношении стимуляции овуляции, чем трансизомер. Важным наблюдением недавнего времени является то, что нестероидные трифенилэтиленовые соединения, такие как тамоксифен и кломифен, могут требовать биоактивации ферментом 2D6 цитохрома P450 печени. В исследовании микросомы печени, содержащие CYP2D6, метаболизировали кломифен до двух высокоактивных соединений-антагонистов эстрогенов, (E)-4-гидроксициклoмифена и (E)-4-гидроксиндезетилкломифена [68]. Два упомянутых соединения показали снижение функции рецепторов эстрогена на 50% в концентрациях 2,5 и 1,4 нмоль соответственно. Активность CYP2D6 у женщин весьма вариабельна, что позволяет предположить, что аллели этого фермента могут определять разный ответ на кломифен.

Период полураспада кломифена составляет приблизительно 5 дней. Он метаболизируется печенью и выводится с фекалиями. Кломифен обнаруживается в каловых массах до 6 недель после окончания приема. У женщин с нормальным циклом прием кломифена цитрата по 150 мг ежедневно в течение 3 дней приводил к увеличению сывороточной концентрации ЛГ и ФСГ на 40 и 50% соответственно [69]. Кроме того, частота выбросов ЛГ увеличилась с 3,3 до 6,8 за 8 ч. Вызванное кломифеном увеличение частоты выбросов ЛГ свидетельствует о том, что кломифен оказывает действие на гипоталамус. У женщин с СПКЯ и уже имеющимися частыми выбросами ЛГ кломифен более не увеличивает частоту выбросов ЛГ но повышает их амплитуду и содержание ЛГ и ФСГ в сыворотке крови [70]. Успешная стимуляция овуляции с помощью кломифена требует наличия интактной гипоталамо-гипофизарной оси яичников. И напротив, лечение экзогенным гонадотропином эффективно даже при отсутствии функционирующего гипоталамуса или гипофиза.

Кломифен провоцирует вазомоторные симптомы, увеличивает частоту выбросов ЛГ и частично блокирует контрацептивную потенцию эстрогена — это доказывает его влияние на центральную нервную систему [72]. Исследования на лабораторных животных показывают, что кломифен может снижать стимулированную эстрогенами гипоталамическую активность тирозинксилазы [73], увеличивает секрецию ГнРГ в медиобазальных отделах гипоталамуса крысы [74].

Кроме гипоталамуса кломифен также оказывает биологическое действие на гипофиз, яичник, эндометрий и шейку матки. В культуре клеток гипофиза крысы и эстрадиол, и кломифен увеличивали ГнРГ-индуцированный синтез ФСГ и ЛГ. Zhuang и др. [75] показали, что кломифен, эстрадиол и диэтилстильбэстрол усиливают индукцию гонадотропином ароматазной активности в гранулезных клетках крысы. У женщин с гипоэстрогенией, получающих экзогенный эстроген, кломифен может вызывать атрофию эндометрия [76]. Кломифен может уменьшить эстроген-индуцированное количество и изменить качество цервикальной слизи, что подтверждается снижением ее арборизации и вязкости [77, 78]. Хотя кломифен стимулирует овуляцию, его отрицательное влияние на эндометрий и шейку матки снижает частоту наступления беременности на овуляторный цикл.

Кломифен наиболее эффективен при стимуляции овуляции у женщин с ановуляцией на фоне нормального содержания эстрогенов, в том числе у женщин с СПКЯ. У женщин с выраженной гипоэстрогенией и гипогонадотропным гипогонадизмом кломифен в индукции овуляции обычно неэффективен. Наоборот, женщины с гипогонадотропным гипогонадизмом хорошо реагируют на инъекции гонадотропина или пульс-терапию ГнРГ. Отсутствие маточного кровотечения отмены после введения прогестерона является предполагаемым признаком тяжелой гипоэстрогении у женщин с ановуляцией и анатомически нормальной маткой [79]. В такой ситуации кломифен вряд ли будет эффективен в стимуляции овуляции. Maruo и др. [80] сообщали, что индукция овуляции кломифеном имеет невысокие шансы на успех у женщин с уровнем трийодтиронина около 80 нг/мл, что иногда наблюдается при гипотиреозе, недостаточном питании или пищевых расстройствах. Маловероятно также, что кломифена цитрат будет эффективен у женщин с постоянно повышенной концентрацией ФСГ (истощение пула ооцитов). Хотя опухоли гипофиза являются относительным противопоказанием к назначению кломифена у женщин, есть данные о его эффективности при стимуляции овуляции у женщин с пролактиномой, у которых прием бромкриптина не привел к появлению овуляций [81].

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов одобрены дозировки кломифена 50 или 100 мг ежедневно максимум на 5 дней на цикл. После самопроизвольной менструации или индуцированного отменой прогестина кровотечения кломифен начинают на 3-й, 4-й или 5-й день цикла по 50 мг ежедневно в течение 5 дней. Начало приема кломифена на 3-й или 5-й дни цикла, очевидно, не влияет на частоту беременности на цикл [82]. У правильно

отобранных женщин приблизительно в 50% случаев наблюдаются овуляции при приеме 50 мг препарата ежедневно; еще у 25% при увеличении суточной дозы до 100 мг [83]. Во время каждого цикла следует пытаться определить овуляцию. У большинства пациенток овуляция наступает примерно через 5–12 дней после приема последней дозы кломифена. Измерение пиков концентрации ЛГ в моче рекомендуется для оказания помощи паре в перспективном определении преовуляторного интервала, который является оптимальным временем для наступления беременности.

Хотя максимальной одобренной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов суточной дозой кломифена является 100 мг, если отсутствует овуляция на этой дозировке после приема в течение 5 дней, при увеличении суточной дозы до 150 мг на 5 дней может наступить овуляция. До 70% женщин с отсутствием овуляции на дозе 100 мг в день при повышении дозы регистрируется овуляция, но беременность наступает менее чем в 30% случаев [84].

При ановуляции способность к зачатию у женщин составляет 0,00 при отсутствии лечения. В течение первых 3–6 циклов терапии кломифеном способность к зачатию находится в пределах от 0,08 до 0,25. В тех случаях, когда единственным фактором ограничения фертильности является ановуляция у партнерши, способность к зачатию при лечении кломифеном находится в диапазоне от 0,15 до 0,25 (*рис. 22.4*) [85]. Кломифен является одним из немногих методов лечения бесплодия, который обходится менее чем в 100 долларов и может значительно повысить способность к зачатию. Кломифен реже вызывает овуляцию у женщин с гиперандрогенемией, существенным увеличением ИМТ, аменореей или солидным возрастом [86]. Очевидно, по прошествии 3–6 месяцев терапии кломифеном способность к зачатию снижается. Если после приема кломифена в 3 циклах есть документированная овуляция, но беременность не наступает, специалисты рекомендуют рассмотреть новый подход к лечению.

Перед началом приема кломифена многие специалисты проводят тест на беременность, для того чтобы исключить развивающуюся беременность, когда назначают отмену прогестина. Обычно используемый для отмены прогестин — медроксипрогестерона ацетат (провера) в дозе 10 мг в день в течение 5 дней. Первый день полной отмены препарата после прекращения лечения прогестином — это 1-й день цикла.

Во время курса лечения кломифеном пациентка может дома измерять уровень ЛГ в моче, чтобы определить преовуляторное повышение ЛГ. Подъем ЛГ обычно происходит от 5 до 12 дней после последнего дня приема кломифена. Момент максимальной фертильности у женщины — это день до повышения ЛГ в моче, день повышения ЛГ в моче и день после повышения содержания ЛГ в моче. По крайней мере в 2 из этих 3 дней должен случаться половой акт. В качестве альтернативы, если женщина предпочитает не измерять уровень ЛГ мочи, она может иметь сношения с партнером через день в течение 8 дней, начиная с 5 дней после приема последней таблетки кломифена.

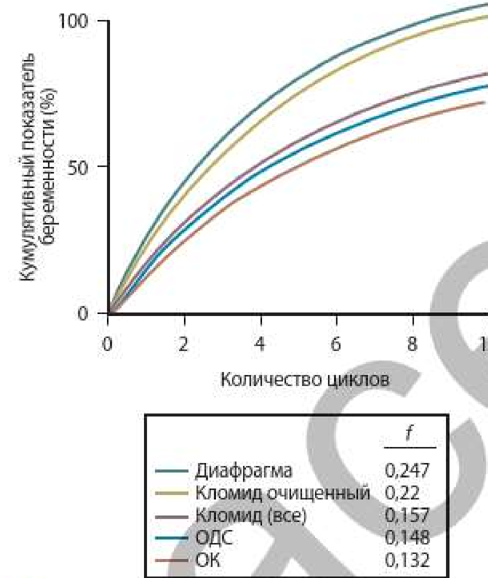


РИС. 22.4. Кумулятивные показатели беременности у женщин, получавших кломифен в качестве терапии бесплодия, у женщин, прекративших контрацепцию диафрагмой или оральными контрацептивами (ОК), и у женщин, которым проведено оплодотворение донорской спермой (ОДС) (Из: Hammond MC: Monitoring techniques for improved pregnancy rates during clomiphene ovulation induction. *Fertil Steril* 42:503, 1984, согласие авторов получено)

Доказательством успешной кломифен-индуцированной овуляции является соответствующий уровень сывороточного прогестерона, превышающий 8 нг/мл. В большинстве циклов приема кломифена, приводящих к успешной овуляции и беременности, уровень прогестерона в сыворотке крови превышает 20 нг/мл. Если менструация не наступает в течение 17 дней после повышения ЛГ, можно проводить тест на беременность.

Ряд эпидемиологических исследований показал, что кломифен может повышать риск развития опухолей яичников, в том числе пограничных опухолей и рака яичников. Однако в большинстве недавних исследований не обнаруживалось увеличения частоты пограничных опухолей и рака яичников у женщин, которые принимали кломифен [87–90].

Значение приема ХГЧ в увеличении частоты наступления беременности при применении кломифена противоречиво. Некоторые лидеры мнения полагают, что комбинация кломифена с разовой дозой ХГЧ может повысить эффективность стимуляции овуляции кломифеном, когда у женщин нет овуляций на стандартных дозах кломифена [91]. Однако в большинстве исследований последовательное назначение ХГЧ не повышает частоту наступления беременности в сравнении с женщинами, которые используют определение ЛГ в моче для обнаружения преовуляторного окна [92].

В исследовании 2369 беременностей, спровоцированных приемом кломифена, в 7% были двойни, в 0,5% — тройни, 0,3% — четверни и 0,13% — пятерни [76]. Наиболее распространенными симптомами, с которыми сталкиваются женщины, принимающие кломифен, являются: вазомоторные симптомы (20%), болезненность в проекции придатков (5%), тошнота (3%), головная боль (1%) и реже нечеткость зрения или

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

скотома. Большинство клиницистов навсегда отменяют кломифен у женщин с заметными кломифен-индуцированными изменениями.

Кломифен и стимуляция овуляции глюкокортикоидами

Женщин с СПКЯ, у которых овуляция не произошла при использовании стандартных доз кломифена, считают устойчивыми к кломифену. Консенсусная группа экспертов по фертильности рекомендовала для женщин с СПКЯ, устойчивых к кломифену, в качестве наиболее рациональной тактики последующего лечения инъекции гонадотропина или лапароскопическую фенестрацию яичников [93]. Однако для многих женщин эти варианты могут оказаться слишком дорогостоящими. Какое доступное лечение назначить женщине с СПКЯ и устойчивостью к кломифену?

У многих женщин с устойчивостью к кломифену овуляция наступает при назначении комбинации кломифена и дексаметазона. Перед началом комбинированной терапии кломифеном и дексаметазоном следует пересмотреть результаты диагностики бесплодия, чтобы убедиться, что трубные и мужские факторы не препятствуют фертильности. Два рандомизированных клинических исследования показали, что у кломифен-резистентных женщин лечение дексаметазоном и кломифеном приводит к увеличению частоты овуляции и наступления беременности по сравнению с терапией одним только кломифеном [94, 95]. Одна из успешных схем представляла собой лечение кломифеном 100 мг ежедневно в течение 3–7 дней цикла и *одновременном* применении дексаметазона в дозе 2 мг ежедневно в течение 3–12 дней цикла (*рис. 22.5*) [94]. Назначение дексаметазона снижает концентрацию андрогенов в сыворотке крови, тем самым повышая эффективность кломифена. В рандомизированном исследовании, в котором эта схема использовалась у женщин с устойчивостью к кломифену, частота овуляции составила 75% в группе кломифена и дексаметазона и 15% в группе кломифена ($P < 0,001$). Частота наступления беременности составила 40% в группе кломифена и дексаметазона и 5% в группе кломифена ($P < 0,05$). Другие исследователи также сообщали, что у некоторых женщин глюкокортикоид является эффективным адъювантом к лечению кломифеном [96–98].

Многие врачи рекомендуют своим пациентам принимать дексаметазон ночью, чтобы максимально сгладить повышения концентрации АКТГ ранним утром, который стимулирует выработку андрогенов надпочечниками. Однако опытные клиницисты обнаружили, что у многих женщин применение дексаметазона на ночь оказывает активирующий эффект и провоцирует трудности при засыпании. Некоторые специалисты рекомендуют пациентам принимать дексаметазон утром. Если комбинация кломифена (100 мг ежедневно в течение 5 дней) и дексаметазона не вызывает овуляции, можно назначить цикл с дозой кломифена 150 мг ежедневно в течение 3–7 дней цикла плюс дексаметазон. Если этот режим не вызывает овуляцию, пациентка должна рассмотреть другие варианты индукции овуляции, такие как снижение веса, инъекции гонадотропина, лапароскопическая фенестрация яичников или ЭКО.

Предварительное лечение кломифеном и эстроген-прогестиновыми контрацептивами

Фактором риска отсутствия овуляции при приеме кломифена является повышение уровня свободного тестостерона в циркулирующей крови. Предварительное лечение эстроген-прогестинами перед приемом кломифена может улучшить показатели овуляции путем снижения свободного тестостерона до начала схемы применения кломифена. В небольшой серии исследований, в том числе одном рандомизированном, сообщалось, что после 2 месяцев непрерывного приема эстроген-прогестинового контрацептива до лечения кломифеном уменьшилась концентрация свободного тестостерона и улучшались показатели овуляции и частота наступления беременности у женщин с СПКЯ, у которых не удалось достичь появления овуляции при приеме 150 мг кломифена ежедневно в течение 5 дней [99]. В рандомизированном исследовании 48 женщин, которым не получилось достичь овуляции при приеме 150 мг кломифена ежедневно в течение 5 дней, были рандомизированы на 42–50 дней предварительного лечения эстроген-прогестиновым контрацептивом (этинилэстрадиол 0,03 мг плюс дезогестрел 0,15 мг



РИС. 22.5. Схематичное изображение курса комбинированной терапии кломифеном и дексаметазоном у женщин с отсутствием овуляции на монотерапии кломифеном

World peace!

ежедневно без перерыва) с последующим приемом кломифена в дозе 100 мг ежедневно в течение 5 дней или только кломифена [100]. Схема с оральным контрацептивом (ОК) значительно снижает уровень свободного тестостерона перед началом приема кломифена. Частота овуляции составила 65 и 11% в группе ОК-кломифена цитрата по сравнению с группой кломифена цитрата соответственно.

Частота наступления беременности за цикл составила 54 и 4% соответственно. Режим приема ОК и затем кломифена может быть показан для женщин, которым не удалось индуцировать овуляцию с помощью применения кломифена или у которых имеется повышение общего тестостерона. Целесообразно провести крупномасштабное рандомизированное исследование этой схемы последовательного приема препаратов.

Кломифен и неклассическая форма гиперплазии надпочечников

Многие руководства рекомендуют назначать глюкокортикоиды, такие как преднизолон, в дозе от 5 до 7,5 мг в день для стимуляции овуляции у женщин с ановуляторным бесплодием и неклассической гиперплазией надпочечников (НГН) из-за мутации в гене 21-гидроксилазы. Тем не менее у некоторых женщин с длительным течением НГН также имеются признаки гиперандрогении и поликистозной морфологии яичников на УЗИ. Для стимуляции овуляции и наступления беременности у женщин с бесплодием и НГН можно использовать кломифен самостоятельно или в комбинации с глюкокортикоидами [101, 102].

Кломифен и индукция овуляции гонадотропинами

Для стимуляции овуляции у женщин, устойчивых к кломифена цитрату, можно назначение кломифена комбинировать с введениями гонадотропного гормона для провокации овуляции [103]. Основное преимущество этого подхода к стимуляции овуляции состоит в том, что он подразумевает тенденцию к уменьшению доз гонадотропинов, необходимых для индукции овуляции во время каждого цикла. Первичный подъем ЛГ и ФСГ, вызванный кломифеном, увеличивает чувствительность фолликулов к гонадотропному гормону. Как правило, кломифен в дозах от 100 до 200 мг ежедневно вводят в течение 5 дней с последующим началом инъекций ФСГ или ЛГ-ФСГ. Исследователи сообщили, что этот режим подразумевает 50% снижение дозы гонадотропина, необходимой для стимуляции овуляции [104, 105].

Кломифен и метформин

Гиперинсулинемия является распространенной эндокринной проблемой, наблюдаемой у женщин с СПКЯ (см. главу 21). Повышенные уровни инсулина способствуют репродуктивной дисфункции, подавляя выработку печенью глобулинов, связывающих половые гормоны, и, возможно, работают с ЛГ как когонадотропин, что приводит к стимуляции синтеза андрогенов в клетках печени. Таким образом, снижение уровня инсулина является целью терапии у женщин с СПКЯ.

Метформин является пероральным антигипергликемическим средством класса бигуанидов, одобренным для лечения сахарного диабета 2-го типа. Метформин снижает уровень глюкозы в крови путем подавления высвобождения глюкозы из печени и повышения периферического поглощения глюкозы, возможно, взаимодействуя с геном-супрессором опухоли синдрома Пейтца–Егерса (LKB1), который активирует аденозинмонофосфат-активированную протеинкиназу [106]. Метформин повышает чувствительность к инсулину на пострецепторном уровне и стимулирует инсулинопосредованную утилизацию глюкозы. Общий метформин пролонгированного высвобождения доступен в дозах 500, 750 и 1000 мг таблеток. Целевая доза метформина находится в диапазоне от 1500 до 2550 мг/сут. При использовании таблеток с пролонгированным высвобождением вся суточная доза метформина назначается во время ужина. Для минимизации желудочно-кишечных побочных эффектов, таких как тошнота, многие клиницисты рекомендуют начинать прием метформина в дозе 500 или 750 мг ежедневно в течение 1 недели с последующим увеличением дозы до целевой. Если метформин используется в качестве монотерапии, уровень прогестерона можно периодически измерять в соответствующие дни, чтобы определить, произошла ли овуляция, или пациентка может вести дневник базальной температуры. Если овуляция не произошла после 5–10 недель монотерапии метформином, то можно вводить кломифен, 50 мг ежедневно в течение 5 дней совместно с метформином. Если пациентка забеременела, терапию метформином можно прекратить. Метформин является препаратом категории B для беременных женщин и был использован некоторыми клиницистами для лечения диабета 2-го типа и гестационного диабета у беременных женщин.

Наиболее распространенными побочными эффектами, связанными с приемом метформина, являются расстройства желудочно-кишечного тракта, включая диарею, тошноту, рвоту и вздутие живота. В редких случаях лечение метформином приводило к летальному исходу вследствие развития лактоацидоза. В большинстве этих случаев имелась определенная степень почечной недостаточности. Хотя лактоацидоз, вызванный метформином, встречается редко, FDA рекомендует, чтобы перед началом лечения метформином была измерена и подтверждена на уровне менее 1,4 мг/дл концентрация креатинина в сыворотке крови пациента. Другие сенситайзеры инсулина могут также быть эффективны в индукции овуляции, в режиме монотерапии или в комбинации с кломифеном или гонадотропинами.

Клинические испытания показали противоречивые результаты относительной эффективности метформина по сравнению с кломифеном. В целом большинство крупномасштабных клинических испытаний показали, что монотерапия метформином и кломифеном эффективна при стимуляции овуляции у женщин с СПКЯ, но кломифен чаще приводит к появлению овуляции, зачатию и рождению за цикл, чем метформин. В исследовании 626 женщин с ановуляторным бесплодием, вызванным СПКЯ, были рандомизированы для приема

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

только кломифена, только метформина или комбинации кломифена и метформина [107]. Коэффициент живорожденности составил 27% в группе кломифена и метформина, 23% в группе кломифена и 7% в группе монотерапии метформином. Другие исследователи, напротив, сообщили, что лечение одним препаратом — кломифеном или метформином — приводит к одинаковым показателям по беременности [108]. В некоторых исследованиях метформин очевидно более эффективен в провокации овуляции у женщин с соотношением окружности талии и бедер выше среднего, что является маркером повышенного содержания висцерального жира [109]. У женщины с ановуляторным бесплодием вследствие СПКЯ, у которой беременность после приема кломифена не наступила, назначение ФСГ или дриллинг яичников с большей степенью вероятности приведет к беременности, чем лечение кломифеном и метформином [110]. Однако, если введение ФСГ или диатермия яичников недоступны пациентке из-за высокой стоимости, недорогой альтернативой являются присоединение метформина к кломифену или переход на стимуляцию овуляции летрозолом.

Кломифен против тамоксифена или ралоксифена для провокации овуляции

Кломифен, тамоксифен и ралоксифен представляют собой смешанные агонисты-антагонисты эстрогенов с различной степенью агонизма или антагонизма в различных органах-мишенях. В рандомизированном исследовании участвовала 371 женщина с ановуляторным бесплодием и СПКЯ, участницы была рандомизированы для получения 100 мг кломифена цитрата ежедневно или тамоксифена 20 мг ежедневно в течение 5 дней. Частота овуляции составила 64% в группе кломифена и 52% в группе тамоксифена (P = 0,01), а частота наступления беременности составила 19 и 11% в группах кломифена и тамоксифена соответственно (P = 0,04) [111]. Кломифен в дозе 100 мг/сут, по-видимому, превосходит тамоксифен в дозе 20 мг/сут для индукции овуляции у женщин с СПКЯ. В небольшом клиническом исследовании, у курса приема 100 мг кломифена в течение 5 дней или ралоксифена в суточной дозе 100 мг была одинаковая эффективность в отношении стимуляции овуляции, а частота наступления беременности в этом исследовании не изучалась [112].

Стимуляция овуляции гонадотропином

- Ахиллесова пята индукции овуляции гонадотропином — высокий риск многоплодной беременности.

Применение гонадотропинов, гонадотропинов плюс антагонистов ГнРГ и гонадотропинов совместно с гормоном роста для лечения бесплодия, а также профилактика и лечение синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) подробно обсуждаются в главе 30. Важным моментом, связанным с применением гонадотропинов для лечения ановуляторного бесплодия, является то, что женщины с наилучшим прогнозируемым результатом имеют гипогонадотропный гипогонадизм (ВИЗ I) (*рис. 22.6*) и возраст моложе 35 лет (*рис. 22.7, 22.8*).

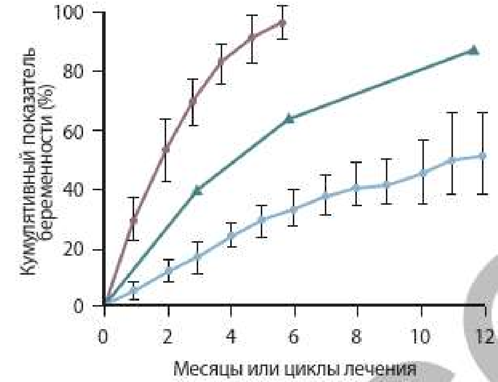


РИС. 22.6. Кумулятивные показатели беременности у женщин с бесплодием и ановуляцией, получавших гонадотропины для стимуляции овуляции. *Розовая линия* показывает общую частоту наступления беременности у женщин группы I по классификации Всемирной организации здравоохранения (*ВОЗ*). *Синяя линия* показывает общую частоту наступления беременности у женщин в группе II ВОЗ, которым не удалось индуцировать овуляцию с помощью кломифена. Для сравнения, *треугольники* представляют общую частоту наступления беременности у здоровых женщин (Из: Dor I, Itzkowic D, Mashiach S: Cumulative pregnancy rates following gonadotropin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 136:102–105, 1980, согласие авторов получено)

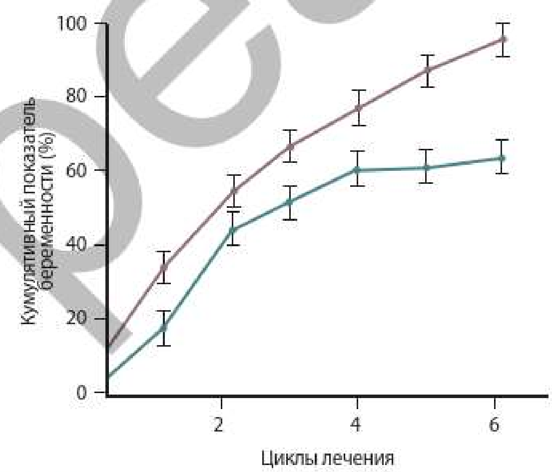


РИС. 22.7. Кумулятивные показатели беременности у женщин с гипогонадизмом и ановуляцией (группа I по классификации ВОЗ), получивших лечение гонадотропинами. *Розовая линия* отражает общую частоту наступления беременности у женщин в возрасте до 35 лет. *Бирюзовая линия* отражает общую частоту наступления беременности у женщин старше 35 лет (Из: Lunenfeld B, Insler V: Human gonadotropins. In: Wallach EE, Zacur HA, editors: Reproductive medicine and surgery. St. Louis, 1995, Mosby, p 617)

Хирургические вмешательства на яичниках для провокации овуляции при синдроме поликистозных яичников

Клиновидная резекция яичника была одним из первых методов лечения, использованных для индукции овуляции у женщин с СПКЯ. Однако классическая клиновидная резекция яичников провоцировала яичниковые и трубные спайки. Сообщается, что лапароскопический дриллинг яичников с использованием изолированного игольчатого электрода приводит к повышению частоты овуляции до 70% и наступления беременности — 50% [113].

Следует отметить, что дриллинг яичников — это терапия ановуляторного бесплодия вследствие СПКЯ

Wolfbook please!

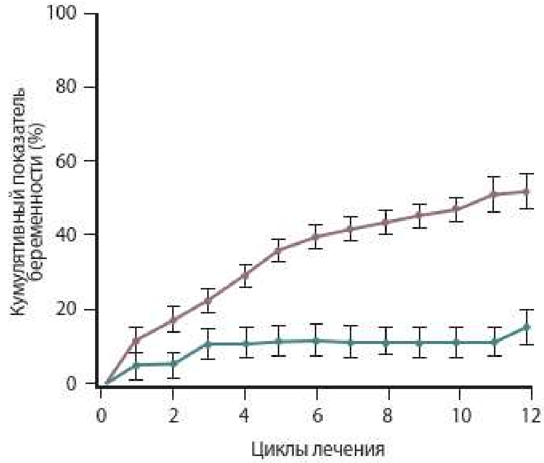


РИС. 22.8. Кумулятивные показатели беременности после лечения гонадотропинами у женщин с ановуляцией, которым не удалось индуцировать овуляцию с помощью кломифена (группа II по классификации ВОЗ). *Розовая линия* отражает общую частоту наступления беременности у женщин в возрасте до 35 лет. *Бирюзовая линия* отражает общую частоту наступления беременности у женщин старше 35 лет (Из: Lunenfeld B, Insler V: Human gonadotropins. In: Wallach EE, Zacur HA, editors: Reproductive medicine and surgery. St. Louis, 1995, Mosby, p 617)

второй линии, предварительно всегда необходимо рассмотреть терапию первой линии, включающую кломифен и летрозол [114]. Процедура может быть выполнена путем иммобилизации яичника зондом и введения изолированного игольчатого электрода в яичник. Для облегчения введения иглы в кору яичников может быть использован режущий ток мощностью 100 Вт. После введения иглы в яичник в каждую точку прокола в течение 2 секунд подается коагулирующий ток мощностью 40 Вт. В каждом яичнике можно сделать от 5 до 10 проколов; в яичниках более малых размеров следует делать меньше проколов. Как правило, одного или двух проколов недостаточно для обеспечения овуляции в послеоперационном периоде [115]. По завершении вмешательства в малом тазу можно оставить 1000 мл раствора кристаллоида.

В клиническом исследовании 88 женщин с ановуляторным бесплодием и СПКЯ, у которых не удалось достичь появления овуляции при приеме кломифена, были случайным образом распределены для проведения оперативного вмешательства на яичниках, введения ФСГ или ЛГ и ФСГ. Частота овуляции (70%) и частота наступления беременности (50%) были одинаковыми во всех трех группах. Частота самопроизвольных прерываний была выше в двух группах, получавших гонадотропины. Исследователи пришли к выводу, что операция на яичниках была столь же эффективна, как инъекции гонадотропина для индукции овуляции у женщин с СПКЯ при неэффективности кломифена [116]. В другом клиническом исследовании женщины с СПКЯ, у которых не удалось достичь овуляции при приеме 150 мг кломифена ежедневно в течение 5 дней, были рандомизированы для введения гонадотропина или лапароскопического дриллинга яичников. Через 6 месяцев после операции суммарная частота спонтанного наступления беременности составила 28%. После 3 циклов инъекций гонадотропина суммарная частота наступления беременности составила 33% [117].

При гирсутизме риски оперативного вмешательства на яичниках больше, чем потенциальная польза. Однако у женщин с СПКЯ и бесплодием, у которых беременность не наступила после снижения веса, приема кломифена и метформина, вариант хирургического вмешательства на яичниках с целью индукции овуляции может быть оправдан перед проведением стимуляции овуляции с помощью ФСГ. Данные обследования показывают, что многие пациенты предпочитают одно хирургическое вмешательство по сравнению с провокацией овуляции с помощью инъекций ФСГ, если два вида лечения имеют сопоставимые показатели эффективности [118].

Анализ затрат и выгод показывает, что лапароскопическая хирургия для индукции овуляции связана с меньшими медицинскими затратами, чем инъекции ФСГ [119]. Другие специалисты считают, что редкие серьезные риски хирургического лечения делают инъекции ФСГ предпочтительным вариантом [120].

Пульс-терапия гонадотропин-рилизинг-гормоном

Пульс-терапия ГнРГ для стимуляции овуляции в США и России не проводится, но ее применяют во многих европейских странах.

Ключевой особенностью работы гипоталамуса является пульсовое высвобождение декапептида ГнРГ из медиобазальных отделов гипоталамуса в портальную венозную систему гипофиза. Пульсовой выход ГнРГ стимулирует пульсовую выработку гипофизом ЛГ и ФСГ. В свою очередь, секреция гипофизарного гонадотропина стимулирует развитие фолликула, овуляцию и секрецию прогестерона в лютеиновой фазе. У женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом и ановуляцией (низкими уровнями эндогенных гонадотропинов и снижением эндогенной продукции эстрогенов) пульсирующее введение ГнРГ эффективно провоцирует овуляцию (*рис. 22.9*). Преимущества индукции овуляции с помощью ГнРГ заключаются в уменьшении потребности в контроле над циклом и невысоком риске многоплодной беременности благодаря отсутствию влияния на систему обратной связи гипофиза. Основным недостатком пульс-терапии ГнРГ является сложность ухода за инфузионной помпой и подкожной терапевтической системой.

Santoro и др. [121] предложили 8 критериев для выявления женщин с наиболее благоприятным прогнозом в плане овуляции при пульс-терапии ГнРГ.

1. Первичная или вторичная аменорея в течение не менее 6 месяцев.
2. Отсутствие гирсутизма, галактореи или увеличения яичников.
3. Вес не менее 90% от идеальной массы тела.
4. Отсутствие чрезмерных физических нагрузок или стресса.
5. Нормальные концентрации пролактина, ТТГ, ДГЭА-С и тестостерона в сыворотке крови.
6. Низкая концентрация гонадотропина.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

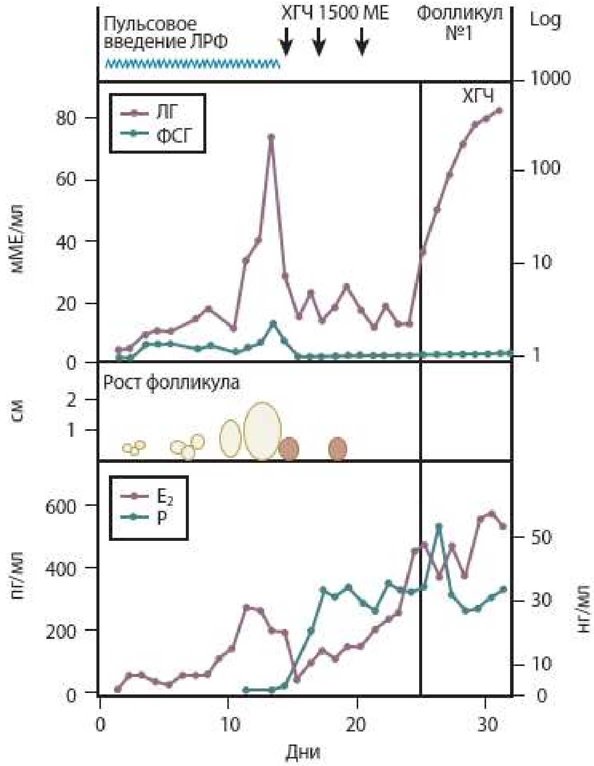


РИС. 22.9. Гормональный ответ и реакция фолликулов яичников на стимуляцию овуляции ГнРГ, 5 мкг внутривенно болюсно в течение 2 ч. ЛРФ — рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона (более известный как гонадотропин-рилизинг-гормон); мМЕ — милли-международные единицы; мл — миллилитры; нг — нанограммы; пг — пикограммы (Из: Reid RL, Leopold GR, Yen SSC: Induction of ovulation and pregnancy with pulsatile luteinizing hormone releasing factor: dosage and mode of delivery. *Fertil Steril* 36:565, 1981, согласие авторов получено)

7. Отсутствие признаков структурного поражения ЦНС.
8. Отсутствие предшествующей гормональной терапии.

ГнРГ вводится с использованием помпы с компьютерным управлением. Она вводит ГнРГ 1 раз каждые 90 минут в дозе от 75 до 100 нг/кг массы тела. В Европе обычно используются дозы от 10 до 30 мкг на одно введение. Успешно расставлялись межимпульсные интервалы длиной до 1 ч [121] или до 2 ч [122]. Столь низкие дозы ГнРГ, как 25 нг/кг на введение, могут успешно вызывать овуляцию, но связаны со сниженной выработкой прогестерона в лютеиновую фазу [121]. И внутривенное, и подкожное введение ГнРГ успешно использовались для стимуляции овуляции. Внутривенное введение, вероятно, приводит к более эффективной стимуляции овуляции, но этот способ технически более сложен (повторное использование внутривенного катетера) и связан с риском инфекции, в сравнении с подкожным введением. Тщательность клинического наблюдения может варьироваться от регулярного мониторинга фолликулов с помощью УЗИ и измерения уровня эстрадиола в сыворотке крови до измерения базальной температуры с использованием домашних средств. Менее строгий мониторинг тоже приемлем, поскольку риск многоплодной беременности или гиперстимуляции яичников при пульс-терапии ГнРГ низкий.

В исследованиях, которые сравнивают эффективность гонадотропина с пульс-терапией ГнРГ для стимуляции овуляции, отмечается, что показатели овуляции и беременности при пульс-терапии ГнРГ могут быть лучше, чем при лечении гонадотропином [123, 124]. Риск многоплодной беременности выше при лечении гонадотропинами (14%), чем при пульс-терапии ГнРГ (8%) [125]. Такой повышенный риск обусловлен более высокой частотой развития нескольких фолликулов при лечении гонадотропинами (48% циклов), чем при пульс-терапии ГнРГ (19% циклов). Пульс-терапия ГнРГ приводит к снижению риска многоплодной беременности с большим количеством плодов по сравнению с лечением гонадотропинами [126].

Гиперпролактинемия

У женщин при бесплодии с гиперпролактинемией и ановуляцией часто наступает беременность после лечения агонистами дофамина, такими как бромокриптин или каберголин. Лечение гиперпролактинемии обсуждается в главе 3.

Недостаточность лютеиновой фазы

Недостаточность лютеиновой фазы характеризуется как состояние, при котором секреция прогестерона яичниками недостаточна для поддержания функционального секреторного эндометрия, обеспечивающего имплантацию и рост эмбриона. Золотой стандарт диагностики для выявления недостаточности лютеиновой фазы — это гистологическое исследование биоптатов эндометрия, которое демонстрирует отставание в созревании не менее чем на 2 дня. Однако самые последние исследования показывают, что замедленное созревание эндометрия наблюдается с одинаковой скоростью как у женщин с сохранной фертильностью, так и при бесплодии. Большинство специалистов считают, что недостаточность лютеиновой фазы не является основной независимой причиной бесплодия [128].

С точки зрения гормонального фона значимые нарушения фолликулярной или лютеиновой фаз, вероятно, связаны со снижением фертильности. По крайней мере, известно, что резекция желтого тела и связанное с этим уменьшение секреции прогестерона снижает фертильность и вызывает прерывание беременности у женщин примерно до 49 дней беременности [129]. Кроме того, многочисленные клинические исследования показали, что прогестерон лютеиновой фазы улучшает показатели беременности после циклов ЭКО, включающих контролируемую гиперстимуляцию яичников и пункцию фолликулов для получения яйцеклеток [130]. Вероятно, в некоторых случаях бесплодие может быть вызвано нарушением развития фолликулов и недостаточной секрецией прогестерона желтым телом или относительной резистентностью эндометрия к прогестерону. Однако маловероятно, что недостаточность лютеиновой фазы является распространенной причиной бесплодия.

World peace!

Старение яичников и фолликулов

- Современные методы лечения бесплодия не могут нивелировать негативное влияние старения яичников на способность к зачатию.

Неизменной особенностью физиологии яичников является экспоненциальное (в математике: аналогично кривой распада радиоактивного материала) уменьшение количества заложенных внутриутробно яйцеклеток и фолликулов со второго триместра развития, как показано на *рис. 22.10* (см. также главы 8 и 14). При рождении число яйцеклеток и фолликулов в двух человеческих яичниках составляет примерно 2 млн. По завершении полового созревания количество ооцитов в двух человеческих яичниках колеблется в пределах 250 000. После 35–37 лет скорость потери яйцеклеток и фолликулов, по-видимому, увеличивается [131, 132]. В репродуктивный период взрослой жизни на роль доминантных фолликулов отбираются в первую очередь наиболее чувствительные к стимулирующему влиянию ФСГ. По мере старения яичника и остаточного фолликулярного пула оставшиеся фолликулы оказываются относительно устойчивыми к ФСГ. Стареющий фолликул содержит ооцит, который с меньшей вероятностью станет источником беременности. Снижение способности к зачатию на фоне старения, вероятно, связано со снижением количества и качества фолликулов и яйцеклеток. Снижение качества, по-видимому, связано с дисфункцией внутриклеточных механизмов, необходимых для мейоза ооцитов, оплодотворения и роста эмбрионов. Данные, подтверждающие, что стареющий ооцит с меньшей вероятностью приведет к наступлению беременности, поступают из нескольких источников (см. рис. 22.7 и 22.8).

У большинства видов млекопитающих в яичниках взрослых самок гистологически не выявляются митотические оогонии или зародышевые стволовые клетки. Однако недавние исследования на грызунах и людях показали, что во взрослом яичнике есть стволовые клетки, которые могут быть собраны, стимулированы для митотической репликации, а затем активированы для формирования качественных ооцитов [134]. Лучше всего была описана генерация функциональных ооцитов из примордиальных зародышевых клеток в модели мышей. *In vitro* из примордиальных зародышевых клеток мышей были получены функциональные ооциты, после оплодотворения произошли живорождение и внутриутробный перенос оплодотворенной яйцеклетки. Было выдвинуто предположение, что основной причиной возрастного снижения функции ооцитов является митохондриальная дисфункция. В попытке омолодить ооциты у пожилых женщин исследователи изучили возможности аутотрансплантации митохондрий (АМ). При этом с помощью лапароскопии берут корковый слой яичников, из ткани получают очищенные клетки-предшественники оогонии (КПО). Митохондрии выделяют из КПО и вводят в стареющие ооциты во время цикла ЭКО в ходе интрацитоплазматической инъекции спермы. Сообщалось, что процедура АМ связана с хорошими показателями оплодотворения яйцеклеток (78%) и в некоторых случаях с наступлением беременности [135]. Для определения эффективности этого инновационного метода лечения и оценки его влияния на исходы у новорожденных, включая врожденные пороки развития, требуется проведение крупного рандомизированного исследования.

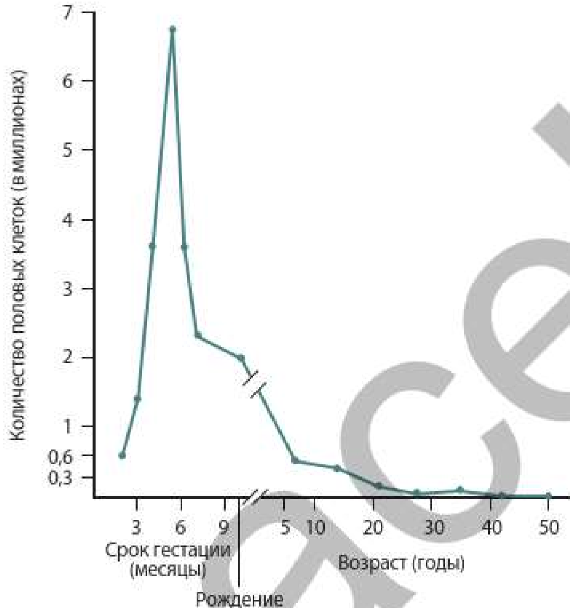


РИС. 22.10. Изменение общего количества ооцитов (и фолликулов) в яичниках человека до и после рождения. Количество половых клеток в яичнике достигает максимума в утробе матери во втором триместре (Из: Baker TC: Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human female. *Am J Obstet Gynecol* 110:746–761,1971)

Математические описания уменьшения количества фолликулов и яйцеклеток яичников укладываются в одну из трех моделей: 1) экспоненциальную скорость спада с фиксированным «периодом полураспада», аналогичную моделям, описывающим распад радиоактивного материала; 2) экспоненциальную скорость спада с двумя различными фазами: медленной в начале жизни и более быстрой в более позднем репродуктивном периоде; 3) модель ускорения, где скорость спада ускоряется в течение всей жизни женщины [136]. Темп снижения АМГ, биохимического маркера числа фолликулов яичников, и АФК, оцениваемая с помощью УЗИ, также, по-видимому, ускоряются по мере старения женщины, что свидетельствует в пользу модели ускорения [137].

Крайне важно выявление мероприятий, которые могли бы предотвратить снижение количества ооцитов и фолликулов в яичниках взрослых женщин. Сообщалось, что у мышей ограничение калорийности или отключение активированного пролифератором пероксисом рецептора γ коактиватора-1α, компонента метаболического регуляторного пути, замедляет скорость утраты ооцитов [138].

У бесплодных пар, когда причиной бесплодия является азооспермия у партнера мужского пола, результат оплодотворения донорской спермой напрямую связан с возрастом женщины. В исследовании 1654 женщин, подвергшихся донорскому оплодотворению, совокупный коэффициент живорожденности после 12 циклов

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

снизился с 87% у женщин в возрасте от 20 до 29 лет до 66% и 52% у женщин в возрасте от 38 до 39 лет и от 40 до 45 лет соответственно [139]. Данные программ ЭКО показывают, что возраст партнерши является важным фактором, определяющим частоту наступления беременности. В 2014 г. для женщин моложе 35 лет коэффициент живорожденности за цикл составил 49% по сравнению с 20% у женщин в возрасте от 38 до 40 лет и 11% у женщин в возрасте от 41 до 42 лет [140]. Основной причиной взаимосвязи между старением женщины и снижением способности к оплодотворению является плохое функциональное состояние ооцитов в терминальном пуле фолликулов. Низкое качество этих ооцитов подтверждается высоким уровнем анеуплоидий и трисомий после их оплодотворения [141, 142] и плохими показателями в процессе ЭКО, включая оплодотворение, рост эмбриона, низкую частоту имплантации и наступления беременности.

Для оценки пула фолликулов и яйцеклеток у женщин при бесплодии используются четыре основных показателя: 1) концентрация АМГ, измеренная в любой день менструального цикла; 2) концентрация ФСГ и эстрадиола на 3-й день менструального цикла; 3) КАФ на трансвагинальном УЗИ; 4) ПКЦ [143, 144]. Для оценки пула фолликулов и яйцеклеток может также использоваться измерение концентрации ингибина В на 3-й день, но этот анализ редко применяется в клинической практике из-за технических трудностей в определении этого показателя. При нормальном менструальном цикле снижение уровня эстрадиола и ингибина А во время менструации связано с увеличением продукции ФСГ в течение первых 5 дней менструального цикла (см. главы 7 и 8). Уровень повышения ФСГ во время менструации зависит от выраженности отрицательной обратной связи, обеспечиваемой циркулирующей концентрацией ингибина В — гормона, который физиологически вырабатывается в мелких фолликулах. Чем больше число мелких фолликулов, тем больше концентрация ингибина В во время менструации, тем больше отрицательная обратная связь ингибина В с ФСГ и тем меньше рост ФСГ во время менструации. Увеличение ФСГ во время менструации стимулирует рост фолликула яичника, который станет доминирующим в данном цикле. По мере того как выбранный фолликул растет, он секретирует все больше эстрадиола, ингибина В и ингибина А, таким образом подавляя продукцию ФСГ до низких значений. По мере истощения фолликулярного пула уровни ингибина В во время менструаций падают, а выраженность повышения ФСГ во время менструаций увеличивается, что приводит к повышению концентрации ФСГ в сыворотке крови во 2-й, 3-й и 4-й дни цикла. Уровень ФСГ больше чем 10 мМЕ/мл на 3-й день цикла связан со сниженной способностью к зачатию, которая, вероятно, связана со старением пула фолликулов яичников. Отмечено, что у некоторых женщин с уменьшенным овариальным резервом уровень эстрадиола на 3-й день цикла превышает 80 пг/мл. Это вывод говорит о повышении уровня ФСГ в конце лютеиновой фазы, ускоряющем рост фолликулов во время менструации. Следовательно, концентрация эстрадиола более 80 пг/мл является признаком снижения овариального резерва [145, 146]. АМГ вырабатывается гранулезными клетками мелких фолликулов, и по мере того, как пул фолликулов уменьшается, сывороточный АМГ снижается [147, 148]. Уровень АМГ на протяжении всего менструального цикла сохраняется относительно постоянным, что повышает удобство проведения его измерения по сравнению с конкретными временными интервалами, необходимыми для интерпретации значений ФСГ. Повышенный уровень ФСГ в сыворотке крови на 3-й день цикла, или сниженный уровень ингибина В на 3-й день цикла, или пониженный уровень АМГ в любое время цикла являются информативными биохимическими маркерами истощения фолликулярного резерва. Истощенный пул фолликулов и ооцитов связан со снижением способности к зачатию, увеличением частоты спонтанных прерываний беременности и повышением частоты анеуплоидий. В частности у женщин старше 35 лет и страдающих бесплодием весьма информативно определять АМГ на 3-й день цикла ФСГ, ПКЦ или КАФ с целью выявления пациенток с истощением фолликулярного резерва. У молодых здоровых фертильных женщин исследование на предмет истощения фолликулярного резерва вообще не информативно для расчета момента, благоприятного для наступления беременности или способности к зачатию [149, 150].

КАФ представляет собой совокупность антральных фолликулов диаметром от 2 до 10 мм в каждом яичнике, оцененных в двухмерном срезе яичника с наибольшей площадью методом трансвагинального УЗИ с высоким разрешением. КАФ обычно оценивается в период ранней фолликулярной фазы менструального цикла, но некоторые специалисты считают, что она может быть выполнена в любое время менструального цикла [151]. Значение КАФ 4 или менее ассоциируется с плохим ответом фолликулов на гиперстимуляцию яичников, что приводит к развитию малого количества крупных антральных фолликулов, а в циклах ЭКО — к получению малого количества ооцитов. КАФ 10 или менее также ассоциируется со снижением реакции яичников по сравнению с КАФ более 10 [152, 153]. КАФ показывает хороший коэффициент согласия наблюдателей, его значения у разных женщин различаются больше, чем у одной и той же женщины при повторных измерениях [154].

Во время менструаций отрицательная обратная связь ФСГ с ингибином В выше, чем с эстрадиолом. После введения антагониста эстрогена, такого как кломифен, отрицательная обратная связь эстрадиола блокируется и отрицательная обратная связь ФСГ происходит только от ингибина В, что приводит к большему повышению ФСГ. Это может увеличить чувствительность измерения ФСГ для обнаружения истощения фолликулярного резерва. ПКЦ выполняется путем введения кломифена, 100 мг ежедневно в течение 5 дней с 5-го по 9-й день цикла. Уровни ФСГ фиксируются на 3-й и 10-й дни цикла. Повышенный уровень ФСГ в любой день цикла, 3-й или 10-й, связан с истощением фолликулярного резерва яичников и снижением способности к зачатию. В некоторых наблюдениях на каждые 100 женщин с повышенным уровнем ФСГ на 10-й день (постkломифеновый феномен) приходится

только 40 женщин с повышенным уровнем ФСГ на 3-й день (преккломифеновый феномен). Кандидатами на проведение ПКЦ могут быть женщины старше 35 лет, курильщицы сигарет и женщины с бесплодием неясного генеза, эндометриозом III или IV стадий, предшествующей двусторонней операцией на яичниках или плохим ответом на стимуляцию ФСГ в анамнезе. По данным исследований, измерение ФСГ после курса КЦ является более чувствительным для выявления женщин с истощением овариального резерва, чем тест ФСГ на 3-й день цикла [155, 156]. Другие исследователи сообщали, что базальный уровень ФСГ и ПКЦ имеют схожую эффективность при выявлении пациенток со снижением способности к зачатию из-за истощения фолликулярного резерва [157].

Биологические маркеры истощения овариального резерва могут быть противоречивыми. Например, среди 5354 женщин в возрасте от 20 до 45 лет, проходивших лечение в центрах по лечению бесплодия, у 20% уровень АМГ и ФСГ на 3-й день измерения показывали разные результаты. У 9% женщин в возрасте до 35 лет и у 33% женщин старше 40 лет с обнадеживающими результатами измерения ФСГ на 3-й день (ФСГ < 10 мМЕ/мл) уровень АМГ был низким (< 0,8 нг/мл) [158]. Необходимы дополнительные данные для полного понимания клинического значения противоречивых данных о биологических маркерах истощения овариального резерва.

Десятки исследований в ЭКО показали, что количество стимулированных зрелых фолликулов и количество полученных ооцитов связано с базальным уровнем ФСГ, ингибином В, АМГ и КАФ [159–161]. В классическом исследовании взаимосвязи между ФСГ на 3-й день цикла и частотой наступления беременности в программе ЭКО у женщин с концентрацией ФСГ на 3-й день менее 10 мМЕ/мл частота наступления беременности составила 0,18. Напротив, у женщин с уровнем ФСГ на 3-й день цикла более 25 мМЕ/мл частота развивающихся беременностей составляла 0,00 [162]. ФСГ на 3-й день цикла является предиктором интенсивности ответа яичников на экзогенную стимуляцию гонадотропинами, включая пиковую концентрацию эстрадиола, количество фолликулов и количество ооцитов, полученных при аспирации фолликулов. Поскольку измерения размера фолликулярного резерва яичников предопределяют интенсивность реакции яичников на стимуляцию, они могут использоваться в качестве руководства выбором режимов стимуляции. Например, при использовании определения базального уровня АМГ в качестве фактора выбора схемы стимуляции женщинам с низким уровнем АМГ (истощением фолликулярного резерва) целесообразно проводить стимуляцию более высокими дозами гонадотропинов, а женщинам с более высоким уровнем АМГ (большой фолликулярный резерв) — более низкими дозами гонадотропинов [163]. Такие показатели степени истощения фолликулярного резерва, как АМГ, также могут быть использованы для оценки степени истощения фолликулярного резерва яичников после удаления кист яичников при таких заболеваниях, как эндометриоз [164, 165] или при проведении химиотерапии [166].

Скорость потери фолликулов и возраст, в котором начинает расти уровень ФСГ в сыворотке крови во время менструации, определяют несколько условий образа жизни и генетических факторов. Например, курение сигарет, по-видимому, ускоряет темпы истощения фолликулярного резерва. Менопауза у курящих женщин наступает значительно раньше. Из 167 женщин на 4-м десятке лет у курильщиц уровень ФСГ на 3-й день цикла поднимается на 25% выше, чем у некурящих [168]. Очевидно, у курильщиц снижается количество яйцеклеток в обоих яичниках.

Облучение органов малого таза и химиотерапия алкилирующими агентами — это два мощных воздействия, которые связаны с истощением фолликулярного резерва. Женщины старше 30 лет, прошедшие шесть курсов химиотерапии по поводу болезни Ходжкина, как правило, теряют более 90% своих фолликулов, и многие вступают в менопаузу сразу после химиотерапии [170]. Доза облучения по меньшей мере 400 рад в яичнике вызовет менопаузу у женщин старше 35 лет. Девочки гораздо более устойчивы к индукции менопаузы химиотерапией или облучением органов малого таза, вероятно, из-за их большого фолликулярного резерва.

Лечение рака и бесплодия

Вопросы лечения рака и бесплодия, связанные с сохранением фертильности и лечением бесплодия у онкологических больных, включая криоконсервацию ооцитов и коры яичников, рассматриваются в главе 33 «Сохранение фертильности».

Анатомические особенности у женщин

Патология маточных труб как причина бесплодия у женщин

- Патология маточных труб является основной причиной женского бесплодия.
- Профилактика хламидийной инфекции позволяет снизить распространенность непроходимости маточных труб в дистальных отделах.

Для наступления беременности требуется непосредственное сближение сперматозоида и яйцеклетки, а также перемещение эмбриона в полость матки. Аномалии маточной трубы, матки, шейки матки или влагалища могут отрицательно влиять на фертильность женщины, делая невозможным слияние сперматозоида и яйцеклетки и/или препятствуя транспортировке эмбриона в матку. Трубные или перитонеальные факторы выявляются примерно у 20% женщин в бесплодных парах. С появлением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для лечения трубных причин женского бесплодия существуют ограниченные, но важные показания, при которых может выполняться хирургическое лечение патологий маточных труб: 1) двусторонняя непроходимость маточных труб в дистальных отделах; 2) непроходимость маточных труб в проксимальных отделах; 3) обнаружение гидросальпинкса перед началом

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

протокола ЭКО; 4) оценка состояния маточных труб перед микрохирургическим восстановлением проходимости маточных труб после их предшествующего лигирования [171, 172]. Причины патологий маточных труб, диагностика и лечение рассматриваются ниже.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), инфицирование *Chlamydia trachomatis*, аппендицит, септический аборт и предшествующие операции на органах малого таза или маточных трубах являются основными факторами, способствующими развитию заболеваний маточных труб. Эндометриоз обычно вызывает спаечный процесс на брюшине и яичниках и искажает анатомию маточных труб, но почти у всех женщин с эндометриозом маточные трубы проходимы. Сообщалось, что частота трубного бесплодия составляет 12%, 23% и 54% после одного, двух и трех эпизодов ВЗОМТ соответственно [173]. Субклинические инфекции органов малого таза и хламидиоз являются основными причинами заболеваний маточных труб, связанных с бесплодием. Patton и др. [174] исследовали образцы биоптатов маточных труб 25 женщин с ВЗОМТ и трубным бесплодием. *Chlamydia trachomatis* была обнаружена в 3 из 25 образцов методом культивирования, в 12 из 24 образцов гибридизацией *in situ*, в 15 из 22 образцов при окрашивании иммунопероксидазой и 2 из 10 образцов с помощью трансмиссионной электронной микроскопии. Антитела к хламидиям в сыворотке крови выявлены у 15 из 21 испытуемых. В этой группе хламидиоз был выявлен у 19 из 24 женщин с ВЗОМТ и бесплодием [174]. Многочисленные последующие исследования показали, что высокие титры циркулирующих антител к хламидиям ассоциированы с заболеванием маточных труб, обнаруженным во время лапароскопии [175]. В одном крупном популяционном исследовании наличие антител к хламидиям было тесно связано с трубным фактором бесплодия [176]. Примерно от 1 до 4% женщин в возрасте от 18 до 26 лет инфицированы хламидиозом [177]. Если хламидиоз является наиболее распространенной причиной поражения маточных труб в Северной Америке и Европе, то туберкулез является распространенной причиной непроходимости маточных труб в дистальных отделах у женщин из Северной Индии и Непала [178]. В районах с высокой распространенностью туберкулеза диагностика партнера-женщины на туберкулез с использованием теста полимеразной цепной реакции биоптата эндометрия выявила женщин, которым целесообразно пройти антибиотикотерапию [179]. Наличие в анамнезе разрыва аппендикса повышает риск развития трубного фактора бесплодия. В исследовании случай-контроль разрыв аппендикса в анамнезе был связан с 4,8-кратным увеличением риска трубного бесплодия. Аппендицит без разрыва не был связан с повышенным риском трубного бесплодия [180].

Как отмечалось выше, тремя наиболее часто используемыми исследованиями проходимости маточных труб являются ГСГ, УЗ-ГСГ и лапароскопия. Американский колледж радиологов рекомендует ГСГ для диагностики заболевания маточных труб [181]. Преимущества ГСГ заключаются в том, что она не требует больших затрат ресурсов, позволяет описать форму полости матки и может повысить способность к зачатию за счет изменения перитонеальной среды. Основные недостатки ГСГ заключаются в том, что для ее проведения требуется устройство для визуализации, пациентки испытывают боль во время выполнения процедуры, и она не дает никакой информации о наличии патологий брюшины, таких как эндометриоз и спайки яичников. Кроме того, если ГСГ показывает непроходимость маточных труб в проксимальных отделах, необходимо провести подтверждающее исследование (селективную катетеризацию маточных труб или лапароскопию). Это дополнительное исследование необходимо, потому что около 15% случаев, когда ГСГ показывает непроходимость маточных труб в проксимальных отделах, на самом деле непроходимость вызвана «спазмом труб» физиологической природы, а не анатомическим строением. ГСГ обычно выполняется между 5-м и 12-м днями цикла. Во многих медицинских учреждениях проводится подготовка, когда женщина принимает ингибитор антипростагландинов, например ибупрофен, непосредственно перед процедурой. Риск инфицирования после ГСГ находится в пределах 1% [182]. Если на ГСГ выявляется гидросальпинкс, то пациентке должен быть назначен курс доксициклина.

Многие исследования показывают, что в течение 12–24 месяцев после ГСГ рождаемость увеличивается. Например, в одном клиническом исследовании женщины с бесплодием были рандомизированы на проведение ГСГ с использованием контрастного вещества на масляной основе либо оставались без вмешательства. Через 24 месяца частота наступления беременности составила 58 и 41% в группах ГСГ и без вмешательства соответственно ($P = 0,03$) [183]. Способность к зачатию после ГСГ при использовании масляных и водорастворимых контрастирующих препаратов, по-видимому, одинакова. В исследовании 175 женщин были рандомизированы для проведения ГСГ с использованием либо масляных, либо водорастворимых контрастных веществ. Контрастное вещество на масляной основе давало лучшее изображение полости матки, а средство на водной основе — слизистой оболочки маточных труб. Частота наступления беременности после процедуры была одинаковой в обеих группах [184]. Основное диагностическое преимущество лапароскопии перед ГСГ заключается в том, что она обладает лучшей чувствительностью и специфичностью для диагностики заболеваний яичников и брюшины, чем ГСГ. Кроме того, в ходе лапароскопии может быть диагностирован эндометриоз, и лечение тогда проводится прямо во время вмешательства.

УЗ-ГСГ выполняют путем канюлирования шейки матки и под контролем ультразвукового исследования введения в матку ультразвукового контрастного вещества или раствора кристаллоида [185]. Для улучшения интерпретации результатов существуют специализированные ультразвуковые устройства, использующие контрастно настроенную визуализацию, но для проведения процедуры могут использоваться и обычные ультразвуковые аппараты [186]. Ультразвуковые контрастные среды представляют собой микропузырьки, взвешенные в растворе. Стенка микропузырька состоит

World Peace!

из альбумина, галактозы, липидов или полимеров. Пузырек содержит газ, который имеет низкую растворимость в водных жидких средах, такой как гексафлуорид серы или октафлуоропропан. Газ в пузырьке генерирует сильный уникальный сигнал во время ультразвуковой визуализации. Среда заполняет полость матки, давая изображение формы полости, и может выявлять небольшие внутриполостные дефекты заполнения, возникающие из-за наличия полипов или субсерозных миом. Если проксимальный и дистальный отделы фаллопиевых труб проходимы, контрастное вещество поступает в проксимальный отдел и из дистального в брюшную полость. Альтернативой ультразвуковому контрастному средству является использование кристаллоида, такого как физиологический раствор, который энергично встряхивают, чтобы вызвать образование множества пузырьков воздуха в физиологическом растворе. УЗ-ГСГ — это процедура, которая официально рекомендована для проведения в ранней фолликулярной фазе. УЗ-ГСГ менее болезненна, чем ГСГ [187]. УЗ-ГСГ обладает схожей с ГСГ чувствительностью к выявлению заболеваний маточных труб, но превосходит ГСГ при обнаружении небольших внутриполостных образований [19].

Как отмечалось выше, хламидийная инфекция является распространенной причиной поражения маточных труб. Одной из новых стратегий разделения бесплодных женщин на группы высокого и низкого риска непроходимости маточных труб является определение циркулирующих антител к хламидиям. При бесплодии у женщин с нулевым или низким титром антител к хламидиям частота повреждения маточных труб при лапароскопии или ГСГ составляет около 5%. При бесплодии у женщин с высоким титром антител к хламидиям частота повреждения маточных труб при лапароскопии или ГСГ составляет около 35% [188]. У женщин с высоким титром антител к хламидиям наблюдается более тяжелое поражение маточных труб, чем у женщин с низким титром или отсутствием антител [189]. Большой интерес представляют женщины с интактными маточными трубами и серопозитивные к хламидиям, с пониженной способностью к зачатию по сравнению с серонегативными к хламидиям женщинами [190]. Пока исследование на антихламидийные антитела в качестве стратегии скрининга для выявления женщин с заболеваниями маточных труб и бесплодием не стандартизировано, ГСГ или УЗ-ГСГ остаются методами выбора для оценки проходимости маточных труб [191].

Оперативное лечение бесплодия, обусловленного трубным фактором, наиболее успешно, если проблема локализуется в дистальном отделе трубы. *Фимбриопластика* — это разрушение межбахромных спаек или дилатация межбахромных стриктур. *Неосальпингостомия* — это создание нового трубного отверстия в маточной трубе при дистальной непроходимости. Dlugi и др. [192] оценивали успешность односторонней и двусторонней фимбриопластики или неосальпингостомии у 113 женщин с трубным фактором бесплодия. В целом эти процедуры были связаны с послеоперационной ежемесячной частотой беременности 0,026. Аналогичные ежемесячные показатели беременности после фимбриопластики или неосальпингостомии были зарегистрированы *Canis* и др. [193]. В исследовании 434 последовательных случаев лапароскопических операций для лечения дистальных трубных заболеваний совокупная частота беременности через 2 года после операции составила 28%. Это значит, что ежемесячный показатель беременности составляет менее 0,015, что больше 0,00, но значительно ниже показателя беременности 0,30, ожидаемого после одного цикла ЭКО [194]. В данном исследовании факторы, которые снижали успех хирургического лечения, включали повторные операции, предшествующую внематочную беременность, наличие выраженного спаечного процесса в малом тазу и положительную серологию на хламидии. После хирургических вмешательств на трубах пары могут попытаться достичь зачатия естественным путем в течение нескольких менструальных циклов. В целом приблизительно у 50% пациенток с хорошим прогнозом после оперативного лечения непроходимости труб в дистальном отделе наступила беременность, приблизительно 10% наступивших беременностей были внематочными.

Клинические предикторы успешного хирургического лечения патологий дистальных отделов маточных труб включают диаметр маточных труб менее 30 мм, видимые фимбрии, отсутствие плотных тазовых спаек, отсутствие спаек на яичниках, возраст партнерши менее 35 лет и хороший овариальный резерв (*рис. 22.11*) [195]. Женщины с бесплодием и двусторонним поражением проксимальных и дистальных отделов труб имеют очень низкие шансы забеременеть после хирургического лечения [196]. У этих женщин ЭКО является гораздо более эффективным методом, чем хирургическое лечение.

У женщин с трубным бесплодием около 20% случаев составляет непроходимость маточных труб в проксимальных отделах. Причинами непроходимости маточных труб в проксимальных отделах являются остатки слизи, спазм в маточно-трубном сегменте или

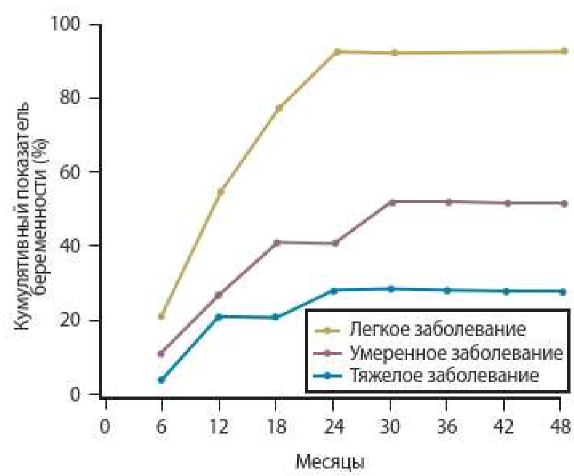


РИС. 22.11. График актуарной таблицы исхода беременности после сальпингонеостомии в зависимости от степени тяжести заболевания (Из: Schlaff WE, Dassiakos D, Damewood MD, Rock JA: Neosalpingostomy for distal tubal obstruction: prognostic factors and impact of surgical technique. *Fertil Steril* 54:984, 1990, согласие авторов получено)

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

окклюзия. Окклюзия обычно вызвана фиброзом, связанным с узловым сальпингитом, ВЗОМТ, аденомиозом или фиброзом. Важным достижением в лечении непроходимости маточных труб в проксимальных отделах, связанной с бесплодием, является разработка проводника с гибким наконечником для восстановления проходимости проксимальной части маточной трубы [197]. В исследовании трансцервикальной флюороскопической катетерной реканализации проксимальной окклюзии труб успешная реканализация была достигнута в 47 из 65 случаев (72%). Из 41 женщины с реканализированными трубами после процедуры у 9 произошло живорождение (22%), у 4 внематочная беременность (10%) и у 1 женщины беременность закончилась выкидышем. У 11 женщин, у которых реканализация маточных труб не была успешной, беременность отсутствовала [198]. В крупном метаанализе канюляция маточных труб была успешной в 85% случаев, и у 50% успешно пролеченных женщин наступила беременность [199]. Если канюляция труб не может быть выполнена, стратегией выбора является ЭКО, а не хирургическая реимплантация труб в матку [200].

Одним из наиболее успешных хирургических вмешательств при бесплодии является микрохирургический реанастомоз маточных труб после хирургической стерилизации. Клинические факторы, которые связаны с высоким процентом успеха хирургического реанастомоза, включают: 1) возраст пациентки менее 40 лет; 2) длина маточных труб более 4 см; 3) выполнение стерилизации с помощью кольца Falope, клипсы или методом лигирования маточных труб по Pomeroy; 4) отсутствие сопутствующей тазовой патологии.

Совокупные показатели беременности в течение года после процедуры находятся в диапазоне от 50 до 80%. В большой серии наблюдений, когда изучалось влияние возраста женщины на частоту беременности после наложения реанастомоза, суммарные показатели внутриутробной беременности составили 81%, 67%, 50% и 13% для партнерш моложе 36, 36–40, 40–43 и старше 43 лет соответственно [201]. В другой серии наблюдений 1898 женщин, перенесших лигирование маточных труб, показатели 5-летней живорожденности составили 50%, 56%, 51% и 26% для женщин в возрасте от 20 до 29, от 30 до 34, от 35 до 39 и от 40 до 44 лет соответственно [202].

Лапароскопическая и роботизированная лапароскопическая техника наложения хирургического реанастомоза заменили традиционные лапаротомные подходы к трубному реанастомозированию [203–205]. В когортном исследовании эффективности ЭКО и наложения хирургического реанастомоза у женщин после трубной стерилизации, которые хотели забеременеть, при условии возраста менее 41 года кумулятивные показатели беременности после хирургического лечения и после ЭКО были сходными, но хирургический реанастомоз, как сообщалось, был экономически более выгодным, нежели ЭКО [206]. Немаловажно, что после формирования трубного реанастомоза частота беременности за месяц приближается к значению 0,02 (2%), а один цикл ЭКО связан с частотой наступления беременности 0,30 (30%). Следовательно, если важно наступление беременности в кратчайшие сроки, то ЭКО предпочтительнее хирургического реанастомозирования.

При бесплодии у женщин с заболеваниями маточных труб беременность с помощью ЭКО наступает в первом цикле примерно в 30% случаев. Несколько исследований показывают, что гидросальпинкс снижает частоту наступления беременности в циклах ЭКО. Жидкость гидросальпинкса может содержать токсические факторы, которые снижают скорость имплантации эмбрионов или обладают прямой эмбриотоксичностью [209]. Метаанализ трех контролируемых исследований показал, что лапароскопическая сальпингэктомия по поводу гидросальпинкса перед включением в протокол ЭКО увеличила частоту наступления беременности на 75% по сравнению с женщинами, которым операция не проводилась [210]. 204 женщины были рандомизированы для проведения сальпингэктомии до ЭКО или для включения в программу ЭКО без предварительной сальпингэктомии [211]. Коэффициент живорожденности составил 29% у женщин, перенесших сальпингэктомию с последующим ЭКО, и 16% у женщин, сразу направленных на ЭКО ($P < 0,05$). У всех женщин с гидросальпинксом следует рассматривать лапароскопическую сальпингэктомию перед проведением ЭКО. Интересно, что у женщин с бесплодием, одной сохранной трубой нормального диаметра и одной непроходимой трубой вследствие гидросальпинкса хирургическое удаление одной непроходимой трубы приводит к высокой частоте наступления самопроизвольной беременности [212]. Альтернативой сальпингэктомии при гидросальпинксе перед ЭКО является лигирование трубы в проксимальном отделе для предотвращения оттока содержимого гидросальпинкса в полость матки и нарушения взаимодействия эмбриона и эндометрия [213, 214]. Некоторые клиницисты во избежание попадания содержимого гидросальпинкса в трубу рекомендуют широкую фенестрацию дистального отдела трубы, если ее проксимальный отдел клиппирован.

Спайки в малом тазу

Спайки после операции на органах малого таза развиваются примерно у 75% женщин [215]. Механизм формирования послеоперационного спаечного процесса до конца не изучен, но он включает миграцию фибробластов в послеоперационные фиброзные тяжи. В результате разрастается соединительная ткань, скрепляющая две в норме не связанные структуры или покрывающая поверхность органа новыми спайками (*рис. 22.12*). При нормальной регенерации брюшины из участка повреждения выделяется серозно-желтая белковая жидкость и образует сгустки фибрина. Посредством физиологического эндогенного фибринолиза они разрушаются в течение 4 дней. Если фибриновые сгустки захватываются фибробластами, начинается ангиогенез и создается постоянный тканевой тяж (спайка). Факторы, снижающие фибринолитическую активность (ишемия, инфекция, сухость перитонеальных поверхностей) или стимулирующие фибробластную инфильтрацию фибринового сгустка, увеличивают

World peace!

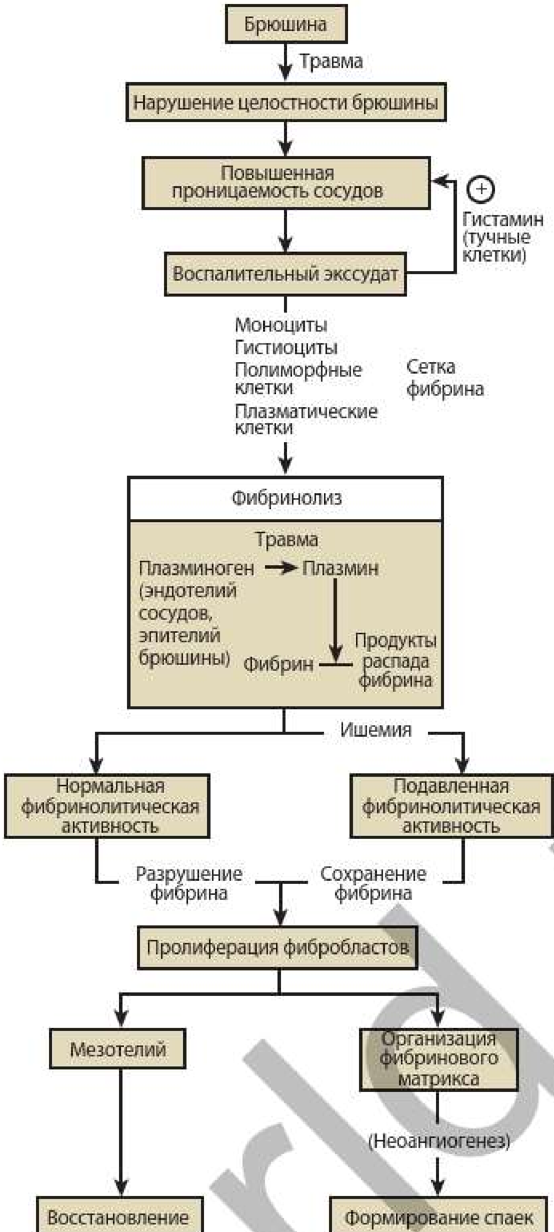


РИС. 22.12. Схема нормального каскада заживления брюшины малого таза после хирургического вмешательства (Из: Montz FJ, Shimanuki J, DiZerega CS: Postsurgical mesothelial re-epitheliazation. In: DeCherney AH, Polan ML, editors: Reproductive surgery. Chicago,1987, Mosby Year Book)

вероятность развития спаек [216]. Факторы, повышающие фибринолитическую активность, такие как препараты плазмина (плазмин и фибринолизин) или активаторы плазмина (стрептокиназа, урокиназа и тканевый активатор плазминогена), эффективны в предотвращении образования послеоперационных спаек [217]. Есть данные о минимизации послеоперационных спаек посредством использования декстрана, барьеров адгезии, таких как восстановленная окисленная целлюлоза (Interceed) и вспененный политетрафторэтилен (PTFE, Gore-Tex), гепарин, глюкокортикоиды, фибринолитики, жидкие препараты на основе гиалуроновой кислоты, гидрогель полиэтиленгликоля и НПВС. Было показано, что большинство этих веществ эффективны на лабораторных моделях спаечного процесса [218–220]. У людей окисленная восстановленная целлюлоза (Interceed), вспененный ПТФЭ (Gore-Tex), и гиалуронат натрия с карбоксиметилцеллюлозой (Seprafilm) могут все быть более эффективны, чем отсутствие лечения при формировании спаечного процесса после операций на тазовых органах [221].

Окисленная восстановленная целлюлоза (Interceed) — одно из самых хорошо изученных средств для профилактики спаек, приобретает гелеобразную консистенцию вскоре после попадания на травмированную во время операции поверхность брюшины. Гель снижает вероятность образования фибриновых сгустков между двумя различными структурами и тем самым снижает вероятность образования спаек. Вещество рассасывается в течение 1 недели, поскольку метаболизируется в глюкозу и глюкуроновую кислоту. В ходе качественных контролируемых рандомизированных проспективных исследований показано, что окисленная восстановленная целлюлоза снижает образование спаек у женщин. В одном из них использование Interceed у 66 женщин с двусторонней спаечной болезнью придатков привело к снижению показателей послеоперационных спаек на 39% по сравнению с придатками, которые не обрабатывали Interceed. При повторной лапароскопии применение Interceed увеличивало количество придатков без спаек двукратно [222]. Аналогичные результаты были получены при использовании окисленной восстановленной целлюлозы для уменьшения спаек после операции на яичниках [223].

Маточный фактор бесплодия

Врожденные аномалии матки влияют на репродуктивные и акушерские исходы. В систематическом обзоре и метаанализе 21 ретроспективного и 4 проспективных исследований с участием 3477 женщин только перегородчатая матка ассоциировалась со снижением частоты спонтанной беременности (ОР 0,89; 95% ДИ 0,77–0,96). Вероятность наступления беременности после ЭКО не зависела от распространенных врожденных аномалий матки. Риск самопроизвольного прерывания беременности был достоверно увеличен у женщин с перегородчатой (ОР 2,81), двурогой (ОР 2,40), и однорогой (ОР 2,10) маткой. Риск преждевременных родов до 37 недель был повышен при всех врожденных аномалиях, за исключением дугообразной матки. Риск неправильного предлежания, например тазового, в родах был достоверно выше при всех аномалиях развития матки, но наиболее часто при перегородчатой (ОР 4,35) или двурогой (ОР 4,65) матке. Риск задержки роста плода был максимальным при наличии удвоения матки, двурогой или однорогой матки. Риск отслойки плаценты повышен при дугообразной (ОР 6,60) и перегородчатой (ОР 4,37) матках. Гистероскопическая резекция перегородки матки снижает риск выкидыша (ОР 0,37) по сравнению с женщинами с перегородчатой маткой [224]. Считается, что при бесплодии у женщин подслизистые миомы и крупные полипы эндометрия снижают способность к зачатию и, как правило, удаляются

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

гистероскопически [225]. Маточный фактор бесплодия подробно обсуждается в главах 13 и 26.

Шеечный фактор бесплодия

Шейка матки является активным участником процесса транспорта спермы из влагалища в верхние отделы половых путей. В норме цервикальная слизь обладает физико-химическими свойствами, которые облегчают транспортировку спермы. Врожденные пороки развития и травмы шейки матки могут нарушать способность шейки матки вырабатывать нормальный секрет.

Исторически для оценки взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью использовался посткоитальный тест, но в современной диагностике фертильности он редко выполняется. Не существует единого мнения о том, как интерпретировать результаты теста. Некоторые авторитетные источники предполагают, что для нормального теста требуется более 20 сперматозоидов в поле зрения [226]. Другие авторитетные источники заключают, что достаточно наличия одного сперматозоида, и это указывает на нормальный тест [227]. Связь между результатами посткоитального теста и потенциалом фертильности слабая. В одном исследовании взаимосвязи между посткоитальным тестом и способностью к зачатию было отмечено, что у 20% фертильных женщин имелся один сперматозоид или менее в поле зрения [228]. В другом исследовании способность к зачатию, по-видимому, не снижалась при наличии от 0 до 11 сперматозоидов в поле зрения [21].

Дисплазия шейки матки — распространенное состояние, которое часто лечится путем иссечения ткани шейки матки, инфицированной вирусом папилломы человека. Недавние эпидемиологические исследования показали, что петлевая электроэксцизия (LEEP) ткани шейки матки ассоциирована с цервикальным стенозом, преждевременными родами и рождением детей с низкой массой тела [230].

Эндометриоз

Взаимосвязь между эндометриозом и бесплодием, а также лечение бесплодия, вызванного эндометриозом, рассматриваются в главе 25.

Лейомиома матки

Влияние лейомиомы матки на фертильность рассматривается в главе 26.

Иммунологические факторы и привычные выкидыши

В главе 13 обсуждаются привычные выкидыши, вызванные аутоиммунными заболеваниями, коагулопатиями и инфекциями.

Генетические причины бесплодия

На протяжении многих десятилетий было известно, что основные хромосомные аномалии часто связаны с бесплодием. Женщины с кариотипом 45X (синдром Шерешевского–Тёрнера) страдают преждевременным истощением резерва ооцитов и, как правило, стерильны. Транслокации и интерстициальные делеции X-хромосомы связаны с преждевременной недостаточностью яичников, хотя идентичность генов в этих делециях еще предстоит установить. У мужчин с бесплодием примерно в 5% случаев обнаруживаются микроделеции Yq11 [231]. Основная цель ученых-репродуктологов состоит в выявлении отдельных генов, которые связаны с бесплодием. В недавнее время были идентифицированы многие гены, влияющие на плодовитость [232]. Гены, в которых были выявлены мутации, влияющие на женскую фертильность и репродуктивную способность, включают ген галактоза-1-фосфат уридилтрансферазы (GALT) [233], рецептора FSH [234–236], рецептора LH [237], премутации в гене FMR1 (синдром ломкой X-хромосомы) [238, 239], генов BMP15 [240], генов NR5A1 (стероидогенный фактор 1) [241] и ген атаксии-телеангиэктазии [242]. Мутации, которые нарушают функцию яйцеклеток и вызывают бесплодие у женщин, включают мутации в ZP1 [243], TUBB8 [244] и STAG3, которые кодируют белки митотического веретена ооцитов (см. главу 8) [245]. Разработка недорогих методов секвенирования нуклеиновых кислот быстро меняет подход к генотип-фенотипическим исследованиям бесплодных пар. Современные методы секвенирования повышают способность находить «неправильные» гены, которые могут вызвать или способствовать бесплодию. В репродуктивной медицине генетическими тестами, наиболее часто используемыми для выявления причины недостаточности яичников, являются молекулярно-генетический анализ количества CGG повторов в гене FMR1 (синдром ломкой X-хромосомы) для выявления носителей премутации ломкой X-хромосомы и кариотипирование лейкоцитов для диагностики синдрома Шерешевского–Тёрнера.

Бесплодие неясного генеза

- У многих пар точные причины бесплодия в ходе диагностики не выявляются. В большинстве пар, если женщина моложе 40 лет, пошаговое лечение бесплодия неясного генеза кломифеном с внутриматочной инсеминацией (ВИ) и ЭКО приводит к наступлению беременности.

Бесплодие неясного генеза диагностируется, когда у супружеской пары после 12 месяцев попыток зачатия не наступает беременность и полная тщательная диагностика не выявляет причины бесплодия [246]. Диагноз бесплодия неясного генеза в значительной степени зависит от определения того, что понимать под тщательной диагностикой фертильности. Для многих репродуктологов она включает в себя следующие результаты обследования:

- адекватная овуляция по данным определения концентрации прогестерона в сыворотке крови в середине лютеиновой фазы более 3 нг/мл;
- проходимость маточных труб и нормальный контур матки, определяемые с помощью ГСГ, УЗ-ГСГ или лапароскопии;

World peace!

- нормальная спермограмма с содержанием 15 млн сперматозоидов на мл, более 32% подвижности и более 4% нормальной морфологии по строгим критериям;
- адекватный резерв яйцеклеток яичников, оцененный либо с помощью определения ФСГ на 3-й день цикла (менее 10 мМЕ/мл), провокационного теста с кломифеном (концентрация ФСГ как на 3-й день цикла, так и на 10-й ниже 10 мМЕ/мл), АМГ выше 0,9 нг/мл, либо КАФ более 4.

Большинство репродуктологов считают, что лапароскопия не является необходимым компонентом диагностики при бесплодии, поскольку она является дорогостоящей, но редко кардинально меняет подход к лечению. Большинство репродуктологов считают, что применение лапароскопии целесообразно в отдельных случаях бесплодия у женщин, в том числе при выраженной тазовой боли в анамнезе, связанной с эндометриозом. Меньшая часть специалистов считают, что лапароскопия является важным компонентом тщательной диагностики бесплодия, поскольку она выявляет перитонеальные спайки и очаги эндометриоза, которые в противном случае могут остаться незамеченными.

В крупном ретроспективном исследовании 495 бесплодных пар с нормальной овуляцией у женщины, нормальным ГСГ и нормальным анализом спермы у мужчины лапароскопия была выполнена всем женщинам, и у 31% были диагностированы либо выраженные спайки в малом тазу и заболевания маточных труб (10%), либо эндометриоз (21%) [247]. В отдельном исследовании анализ затрат и пользы показал, что для пар с нормальными результатами основных исследований фертильности проведение лапароскопии для выявления и лечения эндометриоза и перитонеальных спаек после выжидательной тактики была экономически более эффективна, чем отсутствие лапароскопии плюс искусственное осеменение с последующей стимуляцией суперовуляции, искусственным осеменением и последующим ЭКО [248]. Один из подходов заключается в том, чтобы ограничить использование лапароскопии при диагностике бесплодия у женщин с высокой вероятностью развития эндометриоза или спаек в малом тазу, например у женщин с тазовой болью в анамнезе или инфекцией органов малого таза в анамнезе.

Многие случаи бесплодия неясного генеза, вероятно, вызваны наличием нескольких факторов (например, женщина-партнер в возрасте 37 лет или старше, параметры спермы мужчины-партнера в нижней части нормального диапазона). Каждый из этих факторов сам по себе существенно не снижает фертильность; однако при наличии сочетания фактора способность к зачатию снижается. У пар с бесплодием неясного генеза были выявлены минимальные изменения в развитии фолликулов, овуляции, функции яйцеклеток, лютеиновой фазы и функции сперматозоидов [249]. В некоторых парах с бесплодием неясного генеза у партнера мужского пола содержание сперматозоидов в спермограмме и их подвижность находятся в нижней части нормального диапазона [250].

У пар с бесплодием неясного генеза в протоколах ЭКО регистрируются более низкие показатели оплодотворения яйцеклеток и деления клеток эмбрионов по сравнению с парами, у которых причиной бесплодия является трубный фактор. Например, в одном из исследований частота оплодотворения яйцеклеток при трубном факторном бесплодии и бесплодии неясного генеза составила 60 и 52% соответственно. Когда пары с бесплодием неясного генеза включаются в протокол ЭКО, у них наблюдается более низкая частота удачного оплодотворения, чем у пар с трубным фактором бесплодия (6 против 3%). Как отмечалось ранее, у женщин с сохранными маточными трубами по данным ГСГ, серопозитивных по антителам к хламидиям, регистрируется более низкая способность к зачатию, чем у серонегативных женщин. Эти результаты позволяют предположить, что у пар с бесплодием неясного генеза имеют место минимальные функциональные отклонения в функционировании яйцеклеток, сперматозоидов и маточных труб [251].

Эмпирическое лечение бесплодия неясного генеза

Ведение пар с бесплодием неясного генеза обычно начинается с лечения, которое не требует больших вложений (изменение образа жизни, время полового акта в фертильный момент менструального цикла, выжидательная тактика, интрацервикальное осеменение (ИО), кломифен, кломифен плюс ИО) и последовательно переходит к лечению, требующему пропорционально больших ресурсов (инъекции гонадотропина плюс ИО или ЭКО), как показано на *рис. 22.13* [252], Такая стратегия объясняется тем, что лечение начинается с недорогих вмешательств с низким риском; затем, с каждым шагом программы, начинаются мероприятия, которые используют все больше ресурсов и несут все большие риски. Как сообщается, этот подход, экономически эффективен при лечении бесплодия неясного генеза [253]. Время перехода от одного этапа к другому зависит от многих факторов, включая возраст партнера-женщины, продолжительность периода бесплодия, а также убеждений и этических норм врачей и пациентов.

Модификация образа жизни может повысить фертильность пар [254, 255]. Факторы модификации образа жизни, которые могут повысить фертильность, включают нормализацию ИМТ, прекращение курения,



РИС. 22.13. Ступенчатый подход к эмпирическому лечению бесплодия. У женщин старше 35 лет первые 3 шага этого алгоритма должны быть завершены быстро. У женщин до 30 лет на первые 3 ступени можно потратить больше времени. КЦ — кломифен; ЧМГ-человеческий менопаузальный гонадотропин; ВИ — внутриматочная инсеминация; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

сокращение потребления кофеина и алкоголя, снижение стресса, избегание чрезмерных физических нагрузок, оптимизацию рациона и учащение половых контактов в фертильное время цикла [256, 257]. Эффективность модификации образа жизни в целях повышения фертильности не изучалась в качественных клинических исследованиях. Большинство фактических данных, связывающих модификацию образа жизни и фертильность, получены из эпидемиологических исследований. Большинство эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что степень влияния модификации образа жизни на фертильность у партнера-женщины выше, чем у партнера-мужчины, однако оба партнера должны совместно участвовать в оптимизации своего репродуктивного здоровья. Эпидемиологические исследования показывают, что курение сигарет и чрезмерное потребление кофеина и алкоголя снижают фертильность у женщин. Парам с бесплодием неясного генеза следует рекомендовать отказ от курения сигарет. Женщине следует посоветовать снизить потребление кофеина до уровня не более 250 мг в день (две чашки кофе) и потребление алкоголя до уровня не более четырех доз в неделю. Мужчина и женщина должны быть ориентированы на то, чтобы попытаться достичь оптимального ИМТ в пределах от 19 до 25 кг/м^2 [258, 259].

По данным обсервационных исследований, стиль питания, по-видимому, влияет на частоту овуляции у женщин и качество спермы у мужчин. У женщин наблюдается увеличение частоты нормальных овуляторных циклов при следующих типах питания: высокое потребление пищи с низким гликемическим индексом, низкое потребление животного белка, высокое потребление белка из растительных источников, высокое потребление жира из молочных продуктов и высокое потребление железа [260]. Вероятно, средиземноморский тип питания оптимизирует потенциал фертильности [261].

При лечении бесплодия неясного генеза важным и недорогим мероприятием, способным повысить способность к зачатию, является своевременное вступление в половую связь в той части менструального цикла, когда имеются максимальные шансы на зачатие [262]. Для выявления резкого повышения ЛГ, который происходит за 1–2 дня до овуляции, в домашних условиях обычно используется анализ мочи на ЛГ. Наибольшая вероятность наступления беременности при наличии одного полового акта является день овуляции, а также 2 дня до нее [263, 264]. Так как содержание ЛГ в моче повышается за 1–2 дня до овуляции, этот показатель предсказывает фертильные дни цикла.

У молодых пар с бесплодием неясного генеза и хорошим прогнозом разумным и экономически эффективным подходом к лечению является выжидательная тактика [265–267]. При проспективном наблюдении без активного лечения среди пар с бесплодием неясного генеза примерно у 1–4% каждый месяц наступает беременность. Для пар с бесплодием неясного генеза и способностью к зачатию менее 0,01 (пары с плохим прогнозом) ожидание начала лечения не является экономически эффективным. Для пар с необъяснимым бесплодием и плодовитостью 0,04 (хороший прогноз пар) выжидательная тактика с соблюдением сроков полового акта до фертильной части цикла является экономически эффективной, особенно если женщина молода. Факторы фертильности, улучшающие прогноз у пар с бесплодием неясного генеза, включают в себя возраст партнерши моложе 32 лет, анамнез бесплодия менее 2 лет, наличие у пары предшествующей беременности и подвижность сперматозоидов более 40% на спермограмме [6]. Эффективное лечение при бесплодии неясного генеза должно привести к увеличению частоты наступления беременности выше базовой способности к зачатию примерно на 0,01–0,04. Возраст женщины-партнера влияет на частоту наступления беременности при выжидательной тактике [269]. У женщин старше 37 при бесплодии неясного генеза частота наступления беременности в течение одного цикла при выжидательной тактике составляет менее 1%. У пар, где женщина старше 37 лет, пул яйцеклеток яичников быстро снижается. Задержки в зачатии неизбежно приводят к тому, что старение яичников становится все более актуальной причиной снижения фертильности. Женщинам старше 37 лет выжидательная тактика не рекомендована.

Внутриматочная инсеминация

Процедура ВИ состоит из отмывания эякулята для удаления простагландинов и других примесей, а затем концентрирования спермы в небольшом объеме культуральной среды с высоким содержанием белка для усиления конденсации и акросомной реакции. Затем суспензию сперматозоидов вводят непосредственно в верхние отделы полости матки с помощью небольшого катетера, введенного через шейку матки. В исследовании различных методов, используемых для подготовки спермы к ВИ, методы подготовки материала swim-up и центрифугирование в градиенте перколла приводили к более высоким показателям наступления беременности по сравнению с техниками простого отмывания, осаждения или замораживания/добавления гепарина. ВИ приурочена к овуляции и проводится непосредственно перед ней, как правило, с использованием мониторинга ЛГ в моче в домашних условиях. При мужском бесплодии ВИ увеличивает более чем в 2 раза частоту беременности по сравнению с интрацервикальным оплодотворением или зачатием в естественном цикле (отношение шансов [ОШ] 2,2; 95% ДИ 1,4–3,4) [270]. В одном исследовании пар с легким мужским бесплодием частота наступления беременности за цикл составила 6,5% для ВИ против 3,1% для интрацервикального оплодотворения или зачатия в естественном цикле [271]. Очевидно, ВИ также эффективна у пар с бесплодием неясного генеза.

В масштабном клиническом исследовании, спонсируемом Национальными институтами здравоохранения, 932 бесплодные пары с бесплодием неясного генеза или эндометриозом I или II стадии были рандомизированы в одну из четырех групп лечения: ИО спермой партнера, ВИ, введение ФСГ плюс ИО или инъекции ФСГ плюс ВИ [250]. Цель ИО состояла в том, чтобы сформировать контрольную группу, имитирующую

World peace!

естественную половую жизнь. Целью ВИ было помещение большого количества сперматозоидов глубоко в полость матки, минуя влагалище и шейку матки. Цель введения ФСГ состояла в том, чтобы стимулировать развитие множества фолликулов и овуляцию, тем самым увеличивая количество яйцеклеток, доступных для оплодотворения в одном цикле (этот вид лечения объясняется далее в этой главе). У большинства женщин в этом исследовании было либо бесплодие неясного генеза, либо ранняя стадия эндометриоза. Исследователи сообщили, что частота наступления беременности в течение одного цикла в группе, получавшей контрольную терапию (ИО), составила 2%. Этот показатель беременности аналогичен таковому при выжидательной тактике. Применение ВИ было связано с 5% частотой беременности на цикл. Частота наступления беременности за цикл в группах ФСГ-ИО и ФСГ-ВИ составила 4 и 9% соответственно. В данном исследовании ВИ показала достоверную эффективность при лечении бесплодия неясного генеза [250]. Следует отметить, что способность к зачатию в циклах контрольной группы и ИО составила 0,02 и 0,05 соответственно. Несмотря на то что ВИ повышает способность к зачатию у пар с бесплодием неясного генеза, ее терапевтическое преимущество остается умеренным, особенно по сравнению с ЭКО.

По-видимому, на эффективность ВИ влияют многочисленные факторы, связанные с методикой. Самые последние исследования сообщают, что частота беременности при одной и двух процедурах ВИ за цикл аналогична [272, 273] в парах с умеренной проблемой мужского фактора, двойная ВИ может увеличить частоту беременности [274]. Пребывание в спокойном положении лежа на спине после процедуры ВИ также может быть связано с более высокими показателями частоты наступления беременности по сравнению с пациентками, которым процедура проводилась амбулаторно [275].

Монотерапия кломифена цитратом

Монотерапия кломифеном для лечения бесплодия неясного генеза является предметом споров. У женщин со спонтанной овуляцией кломифен часто стимулирует развитие нескольких фолликулов, овуляцию двух фолликулов и повышенную секрецию прогестерона желтым телом. Мягкая стимуляция яичников может повысить способность к зачатию у пар с бесплодием неясного генеза. Авторы метаанализа 2000 г., включающего 11 исследований лечения кломифеном женщин с бесплодием неясного генеза, пришли к выводу, что кломифен по эффективности превосходит плацебо и показатели у женщин, не получавших лечение. Отношение шансов для наступления беременности за один цикл лечения кломифеном составило 2,5 (95% ДИ 1,35–4,62) [276]. В исследовании, где 118 женщин из пар с бесплодием неясного генеза были рандомизированы в группу лечения плацебо или кломифена цитратом (100 мг ежедневно, дни цикла 2–6-й), частота наступления беременности за цикл составила 5 и 7% соответственно ($P < 0,05$) [277]. В другом исследовании лечение кломифеном привело к значительному увеличению частоты наступления беременности по сравнению с приемом плацебо (19 против 0%) [278]. Однако в метаанализе 2010 г., включавшем 7 исследований, сообщалось, что кломифен не более эффективен, чем показатели у женщин, не получавших лечение (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,45–1,38) [279]. В недавно проведенном рандомизированном исследовании выжидательной тактики и кломифена при бесплодии неясного генеза кумулятивные показатели беременности после 6 месяцев лечения составили 17 и 14% соответственно, не показав преимущества монотерапии кломифеном при бесплодии неясного генеза [28].

Многие специалисты считают, что монотерапию кломифеном не следует использовать при лечении бесплодия неясного генеза [281]. Вероятно, кломифен назначается для лечения бесплодия слишком часто. В проспективном исследовании 10 036 женщин с бесплодием 94% сообщили о приеме кломифена для лечения бесплодия [282]. Учитывая, что более чем у 40% пар бесплодие вызвано патологией маточных труб и мужским фактором, маловероятно, что лечение кломифеном оправданно во всех этих случаях.

Кломифен + внутриматочная инсеминация

Кломифен (увеличивает частоту двойной овуляции) в комбинации с ВИ, в ходе которой в верхние отделы женского репродуктивного тракта помещается большое количество подвижных сперматозоидов, может успешно использоваться при легких нарушениях овуляции, функционирования яйцеклеток и сперматозоидов у пар с бесплодием неясного генеза. 67 пар были рандомизированы в исследовании для лечения кломифеном плюс ВИ, либо плацебо. Частота наступления беременности за цикл составила 3,3% для контрольной группы и 9,5% для группы кломифена и ВИ [283]. В циклах «кломифен-плюс-ВИ» время ВИ обычно основано на измерении концентрации ЛГ в моче в домашних условиях. Совпадение по времени ВИ с домашним измерением ЛГ в моче или экзогенным введением ХГЧ связано с аналогичной частотой беременности, но введение ХГЧ связано с большей стоимостью и повышенным риском СГСЯ [284]. Частота наступления беременности при использовании кломифена и ВИ у женщин уменьшается с возрастом (*рис. 22.14*). Из 4199 циклов с кломифеном и ВИ кумулятивные значения частоты наступления беременности у женщин моложе 35, 35–37, 38–41, 41–42 и старше 42 лет были следующими: 24%, 19%, 15%, 7,4% и 1,8% соответственно [285].

Стимуляция яичников кломифеном, летрозолом и гонадотропином в сочетании с ВИ при лечении бесплодия неясного генеза была изучена в крупном клиническом исследовании с участием 900 пар. После 4 циклов лечения кумулятивная частота живорожденности составила 23%, 19% и 32% для групп лечения кломифеном и ВИ, летрозолом и ВИ и гонадотропином и ВИ соответственно [286]. В показателях живорожденности не было значимой разницы между кломифеном и летрозолом, но введение гонадотропина и применение ВИ приводило к большему количеству живорождений, чем лечение кломифеном и ВИ или летрозолом и ВИ. Рождение близнецов при лечении кломифеном и ВИ,

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

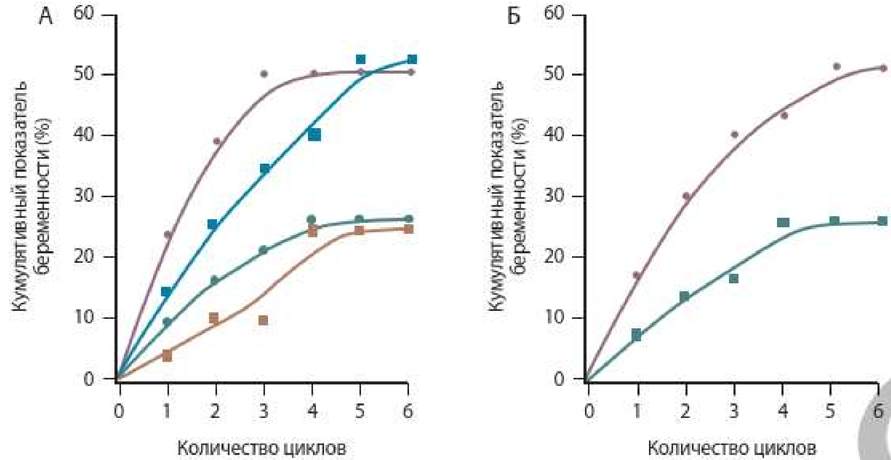


РИС. 22.14. Кумулятивные показатели беременности, стратифицированные по возрасту женщин, по данным актуарной таблицы анализа Каплана–Мейера у 290 бесплодных пар, проходящих терапию кломифеном и внутриматочное оплодотворение: А. Возраст женщин: *фиолетовые кружки* — до 30 лет; *синие квадраты* — от 31 до 35 лет; *зеленые круги* — от 36 до 40 лет; *коричневые квадраты* — 41 год и старше; **Б.** Возраст женщин: *круги* — до 35 лет; *квадраты* — старше 35 лет (Из: Agarwal SK, Buyalos RP: Clomiphene citrate with intrauterine insemination: is it effective therapy in women above the age of 35 years? *Fertil Steril* 65:759–763, 1996, согласие авторов получено)

летрозолом и ВИ и гонадотропина и ВИ составила 6%, 14% и 32% соответственно.

Инъекции гонадотропина отдельно и в сочетании с внутриматочной инсеминацией

Как инъекции гонадотропина изолированно, так и инъекции гонадотропина в сочетании с ВИ увеличивают способность к зачатию у женщин с бесплодием неясного генеза. Введение гонадотропина в сочетании с ВИ также проявляется в увеличении способности к зачатию у женщин при бесплодии, страдающих I или II стадиями эндометриоза и при наличии мужского фактора бесплодия в виде отклонений в составе спермы (*рис. 22.15*) [287]. В исследовании 932 бесплодные пары с бесплодием неясного генеза или эндометриозом I или II стадии были рандомизированы в одну из четырех групп лечения: ИЦИ, ВИ, инъекции ФСГ плюс ИЦИ или инъекции ФСГ плюс ВИ. Частота наступления беременности в контрольной группе, группе ИЦИ составила 2% за цикл. В группах «ФСГ-плюс-ИЦИ» и «ФСГ-плюс-ВИ» частота наступления беременности за цикл составила 4 и 9% соответственно [250]. Основными осложнениями введения ФСГ при лечении бесплодия у женщин с бесплодием неясного генеза являются увеличение частоты многоплодных беременностей и гиперстимуляция яичников. В этом исследовании из развивающихся беременностей 3% были четырехплодными, 5% — тройнями и 20% — двойнями. В исследовании применения кломифена и ВИ vs гонадотропина и ВИ были рандомизированы 330 пар с бесплодием неясного генеза, мужским фактором бесплодия легкой степени или эндометриозом I или II стадии. Коэффициент живорожденности для одного цикла использования кломифена и ВИ или гонадотропина и ВИ составил 9 и 14% соответственно [288]. В другом исследовании введений гонадотропина с ВИ или без ВИ. Serhal и др. [289] рандомизировали 62 пары с бесплодием неясного генеза для лечения посредством только ВИ, только инъекций гонадотропина или инъекций гонадотропина в сочетании с ВИ. Частота наступления беременности за один цикл составила 2,2% для группы изолированного получения ВИ, 6,1% для группы инъекций гонадотропина и 26% для инъекций гонадотропина в комбинации с ВИ. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями [290–292].

Несмотря на наличие доказательств эффективности гонадотропина с ВИ или без него для лечения бесплодия неясного генеза, многие авторитетные специалисты подчеркивают повышенную вероятность многоплодной беременности при использовании этих методов лечения и рекомендуют максимально ограничивать применение гонадотропина, в том числе в сочетании с ВИ для лечения бесплодия неясного генеза [293–295].

Если парам с бесплодием неясного генеза рекомендовать продолжение попыток самостоятельного наступления беременности и не проводить терапию

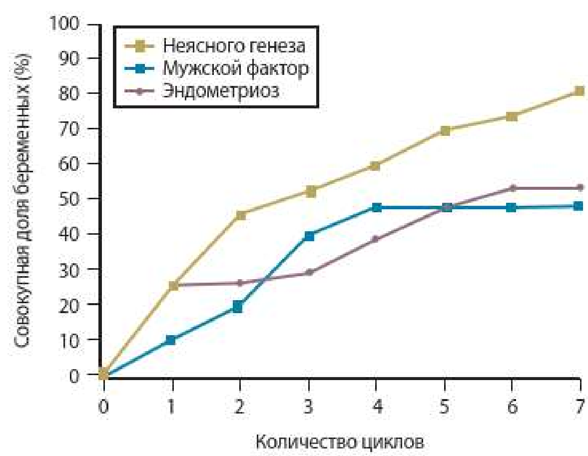


РИС. 22.15. Кумулятивная частота беременности при лечении гонадотропином и внутриматочной инсеминацией при различных нарушениях фертильности: бесплодии неясного генеза, эндометриозе на ранних стадиях и наличии мужского фактора (Из: Nulsen JC, Walsh S, Dumex S, Metzger DA: A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol* 82:780–786, 1993, согласие авторов получено)

World peace!

гонадотропинами, то многие беременеют спонтанно [296]. В одном из последних исследований, где сравнивались трех- (кломифен + ВИ, затем ВИ со стимуляцией гонадотропином, затем ЭКО) и двухступенчатый протоколы лечения (кломифен + ВИ с последующим ЭКО) клиническая эффективность ВИ со стимуляцией гонадотропином была невелика [297]. В данном исследовании частота наступления беременности за цикл составила при применении кломифена с ВИ 7,6%, ВИ со стимуляцией гонадотропином 9,8%, а ЭКО — 31%. Поскольку применение гонадотропина и ВИ является дорогостоящим и гораздо менее эффективным методом, чем ЭКО, наиболее экономичным подходом был двухэтапный последовательный план лечения кломифеном с ВИ и последующим ЭКО. Двухэтапный подход был примерно на 15% дешевле в расчете на одно живорождение, чем традиционный трехэтапный подход. За последние 30 лет коэффициент живорожденности при ЭКО на один цикл увеличился с 5 до 40%. По мере увеличения частоты наступления беременности за цикл ЭКО клиническая польза ФСГ + ВИ снижается, поскольку ЭКО становится более экономичным методом для наступления беременности.

Экстракорпоральное оплодотворение

ЭКО эффективно применяется при лечении бесплодия неясного генеза [298]. В исследовании 116 пар с бесплодием неясного генеза и плохим прогнозом самопроизвольной беременности были рандомизированы для однократного переноса эмбрионов ЭКО или применения ФСГ с ВИ. Уровень живорожденности составил 22% и 7% при ЭКО и 1 цикле ФСГ с ВИ соответственно. Однако, когда женщины в группе лечения ФСГ с ВИ завершили 3 цикла лечения, совокупный уровень живорожденности составил 21%. Частота многоплодной беременности составила 14% в группе ЭКО с переносом одного эмбриона и 25% в группе ФСГ с ВИ [299]. В клиническом исследовании кломифена + ВИ, ФСГ с ВИ и ЭКО 154 пары с бесплодием неясного генеза получали по 2 цикла определенного вида лечения, согласно рандомизации. Суммарный клинический показатель беременности для лечения кломифеном + ВИ, ФСГ с ВИ и ЭКО составил 22%, 17% и 49% соответственно [300]. ЭКО как метод лечения бесплодия рассматривается в главе 31.

Скорость смены этапов лечения бесплодия неясного генеза

Как отмечалось выше, парам с бесплодием неясного генеза и хорошим прогнозом может быть предложена выжидательная тактика, и если она не принесет результата, то можно переходить от вмешательств с минимальными вложениями, таких как назначение кломифена и проведение ВИ, к ресурсоемким методам лечения, включая введение ФСГ и проведение ВИ или ЭКО. Для пар с бесплодием неясного генеза и плохим прогнозом (женский возраст > 37 лет, > 2 лет бесплодия) может быть целесообразен более быстрый переход от экономичных вмешательств к ЭКО. По результатам когортных исследований сообщается, что после 2 или 3 циклов любого вида лечения бесплодия, такого как

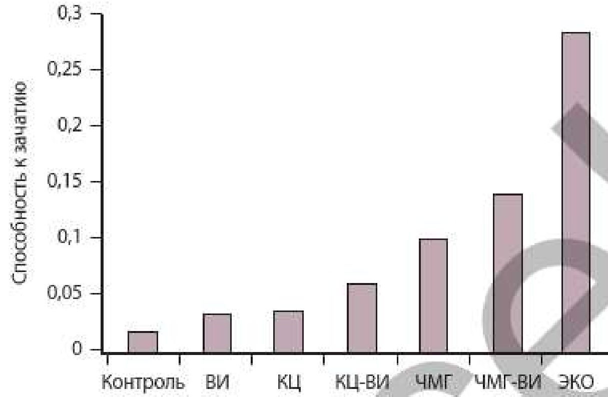


РИС. 22.16. Способность к зачатию при эмпирическом лечении бесплодия неясного генеза. КЦ — кломифена цитрат; КЦ-ВИ — кломифена цитрат и внутриматочная инсеминация; контроль — без лечения; ЧМГ — человеческий менопаузальный гонадотропин; ЧМГ-ВИ — человеческий менопаузальный гонадотропин и внутриматочная инсеминация; ВИ — внутриматочная инсеминация; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов

ВИ, кломифен + ВИ или ФСГ + ВИ, частота наступления беременности проявляет тенденцию к снижению. В целом после 3 циклов любого лечения рекомендуется рассмотреть возможность перехода к следующему этапу в алгоритме лечения (*рис. 22.16*) [301].

Воздействие факторов окружающей среды, связанное с бесплодием

Влияние факторов окружающей среды на репродуктивную функцию рассматривается в главе 19.

Противопоказания к лечению бесплодия

В медицине есть максима «не навреди». Лечение бесплодия может нанести существенный вред женщинам и детям, родившимся после лечения бесплодия. Взвешивая потенциальный вред лечения бесплодия, пациенты вправе требовать лечения для достижения важной цели в области здоровья, даже если это сопряжено с определенными рисками.

Есть перечень заболеваний, которые являются абсолютным противопоказанием к лечению бесплодия. При наступлении беременности у женщин с синдромом Эйзенменгера риск материнской смертности составляет 50% [302]. Следовательно, лечение бесплодия женщинам с синдромом Эйзенменгера противопоказано, независимо от желания женщины. Многие органы власти настоятельно предостерегают от лечения бесплодия у женщин с синдромом Шерешевского–Тёрнера из-за приблизительно 1–2% риска расслоения аорты [303]. Однако многие акушеры-гинекологи не будут отговаривать таких женщин от беременности, если у пациентки нет расширения корня аорты. Возраст женщины является фактором, который всегда должен учитываться при рекомендации лечения бесплодия. Должен существовать возрастной предел для женщины, при превышении которого лечение бесплодия представляет слишком большой риск для матери и ребенка, например 55 лет [304]. Популяционные исследования

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

вызывают беспокойство: донорство яйцеклеток женщинам старшего возраста связано с повышением уровня материнской смертности [305].

Во многих клинических случаях существуют относительные противопоказания к лечению бесплодия. Большинство этих противопоказаний связано с акушерскими особенностями: беременность представляет собой серьезный риск во время ее развития или во время родов. Например, у женщины с массивными спайками в малом тазу и уплотнением тканей малого таза с помощью ЭКО может наступить беременность. Но во время родов, если потребуется экстренное кесарево сечение, для обеспечения доступа к матке может понадобиться резекция кишечника. ИМТ женщины вызывает особую акушерскую настороженность из-за высокого риска осложненных родов. Акушеры и репродуктологи не пришли к единому мнению о целесообразности лечения бесплодия у женщин с ИМТ более 60 кг/м^2. Многие репродуктологи считают, что откладывать лечение бесплодия у 40-летней женщины с ИМТ более 60 кг/м^2 неэтично, поскольку фолликулярный резерв ее яичников почти истощен [306]. Отсрочка лечения бесплодия для дополнительных попыток похудения может привести к дальнейшему истощению фолликулярного резерва яичников и бесплодию. И, напротив, некоторые акушеры приходят к выводу, что у женщин с ИМТ более 60 кг/м^2 риски беременности, в том числе высокая частота осложненных родов, делают небезопасным использование методов лечения бесплодия [307].

Лечение бесплодия и исходы беременности

Многие обсервационные исследования показывают, что беременность после ЭКО связана с повышенным риском многоплодной беременности, врожденных аномалий, преждевременных родов, низкой массы тела при рождении и нарушений плацентации. Даже при одноплодной беременности после ЭКО повышается риск задержки роста плода, преэклампсии, недоношенности и перинатальной смертности. Однако бесплодие само по себе может быть связано с этими рисками, независимо от того, забеременела ли бесплодная женщина спонтанно или после лечения. Например, при исследовании Датской национальной когорты рождения сравнили массу тела плода при рождении у 51 000 детей, рожденных от одноплодных беременностей у фертильных пар, 5787 рожденных от бесплодных пар, зачавших естественным путем, и 4317 рожденных от бесплодных пар после лечения бесплодия. Возраст и ИМТ матерей были выше у бесплодных пар. После корректировки этих переменных и поправки на курение как бесплодные пары, которые зачали *естественным путем*, так и те, кто зачал *после лечения бесплодия*, имели повышенный риск рождения ребенка с массой тела при рождении меньше пятого процентиля по сравнению с фертильными женщинами (6 против 4,2%) [308].

Похожие результаты были получены в исследованиях, проведенных в Финляндии; у женщин со сниженной фертильностью после спонтанного наступления беременности и у забеременевших после лечения бесплодия была одинаковая частота преждевременных родов, низкой массы тела ребенка при рождении и потребности в интенсивной терапии в период беременности [309]. В исследовании, проведенном в Норвегии, были изучены исходы родов у 2546 женщин, родивших одного ребенка после ЭКО либо зачатого самостоятельно [310]. По сравнению со всей норвежской популяцией, дети, рожденные после ЭКО, имели более низкую среднюю массу тела при рождении (на 25 г), беременность была короче (на 2 дня) и сопровождалась повышенным риском малого для гестационного возраста веса при рождении (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,10–1,44). Однако в сравнении с их родными братьями/сестрами, которые были зачаты без применения методов лечения бесплодия, разницы в весе при рождении, продолжительности беременности или риске для малого веса при рождении в течение беременности не было. Биологические процессы, вызывающие бесплодие, могут оказывать большее влияние на исход беременности и рост плода, чем сама терапия бесплодия [311]. Большинство исследований результатов родов после ВРТ были сосредоточены на беременностях после ЭКО.

В крупном ретроспективном исследовании были изучены исходы родов у фертильных женщин, женщин со снижением фертильности, которые зачали без лечения, и женщин со снижением фертильности, у которых зачатие произошло после стимуляции овуляции или ВРТ [312]. Следует отметить, что женщины со снижением фертильности были значительно старше и имели более высокий ИМТ, чем фертильные женщины. При одноплодной беременности у женщин со снижением фертильности значительно повышался риск развития преэклампсии, предродового кровотечения, кесарева сечения, оперативных влагалищных родов, преждевременных родов, низкой массы тела ребенка при рождении, малого гестационного возраста и перинатальной потери плода. Однако исходы родов у женщин со снижением фертильности после спонтанного зачатия и зачатия после индукции овуляции или ВРТ были схожими. Это исследование позволяет предположить, что главным фактором наблюдаемой разницы в исходах родов у женщин и сниженной фертильностью является снижение фертильности как таковое. Следует отметить, что, по-видимому, развитие и рост в раннем детском возрасте схожи у детей, рожденных от матерей с сохранной фертильностью и матерей с бесплодием, которые прошли лечение по этому поводу [313, 314].

Усыновление

При лечении бесплодия решение о том, когда следует прекратить активные вмешательства по повышению способности к зачатию, трудное. На протяжении всего процесса лечения бесплодия целесообразно поднимать вопрос о том, когда следует прекратить активное вмешательство и предложить усыновление в качестве альтернативного метода пополнения семьи. Супружеским парам, пока они проходят курс лечения бесплодия, может быть полезно одновременно изучить возможность усыновления. Если терапия бесплодия неудачная,

усыновление поможет парам справиться с фигуральной потерей, вызванной бесплодием.

Психосоциальные аспекты бесплодия

Многие обсервационные исследования сообщают, что стресс связан с бесплодием. В свою очередь, лечение бесплодия может вызвать стресс. Снижение стресса до начала интенсивного лечения бесплодия может улучшить способность пары успешно завершить рекомендованные процедуры [315]. Например, в исследовании 151 женщине перед проведением ЭКО был выдан стандартизированный тест для оценки настроения, чувства оптимизма, социальной поддержки, самооценки уровня стресса и копинг-стратегий. Повышенные уровни исходного стресса были связаны с меньшим количеством извлеченных и оплодотворенных яйцеклеток и меньшим количеством эмбрионов [316]. Ни одно клиническое исследование не показало, что снижение стресса до лечения бесплодия улучшает показатели беременности. Однако в одном небольшом клиническом исследовании Domar и др. сообщалось, что лечение бесплодия у женщин посредством группы поддержки или структурированной программы релаксации было связано с лучшими показателями беременности, чем у контрольной группы [317].

Бесплодие и связанные с ним диагностические и терапевтические процедуры могут вызывать большой стресс как у мужчин, так и у женщин и нарушить их взаимоотношения друг с другом. По своей сути, диагностические и терапевтические процедуры дают надежду на скорое успешное зачатие, но каждый последующий менструальный цикл обостряет чувство неудачи. Повторяющаяся смена надежды и потери может быть очень напряженной для пар с бесплодием [318]. Бесплодие может восприниматься супружеской парой как потеря, которую сложно оплакать, поскольку отсутствие фертильности неосязаемо. Бесплодие может быть особенно стрессовым для тех пар, где его причину трудно выявить [319]. У бесплодных пар часто наблюдается классическая эволюция эмоций, связанных с принятием потери. К ним относятся чувства неверия и удивления, отрицания, гнева, изоляции, вины, горя и принятия. Во многих парах женщина несет непропорционально высокую степень ответственности за фигуральную потерю, связанную с бесплодием.

В исследовании, проведенном в Голландии, включавшем 51 221 женщину с бесплодием, среди женщин после безуспешного лечения бесплодия частота самоубийств была повышена по сравнению участницами, которым удалось забеременеть (отношение рисков 2,43; 95% ДИ 1,38–3,71) [321]. Шведские исследователи сообщали, что у женщин с депрессией и/или тревогой были сниженные шансы на беременность и живорождение после ЭКО [322]. Репродуктологи должны контролировать влияние проблемы фертильности, диагностических процедур и лечения на психическое здоровье пациента. Пациенты сообщают, что для них важно уважительное и достойное отношение, подробная и объективная информация обо всех вариантах лечения. Пациенты хотят, чтобы их лечащие врачи понимали их страдания и проявляли эмпатию [323, 324]. В большинстве исследований пациенты сообщают, что они полностью удовлетворены помощью, которую им оказывают репродуктологи [325].

Социальные и этические вопросы

Медицина — это этическая профессия, которая давно придерживается основных принципов соблюдения прав человека: уважения достоинства человеческой жизни; права человека участвовать в принятии решений, затрагивающих его здоровье; неизменного стремления добиваться добра и избегать ненужного вреда; приверженности справедливому отношению к пациенту. Репродуктологи также несут этические обязательства защищать сохранность генетического материала человека, находящегося в их распоряжении. Большинство специалистов по этике сходятся во мнении, что неприкосновенность каждого человека исключает любое медицинское вмешательство без его согласия. Свободное и информированное согласие являются краеугольным камнем этической медицинской практики. Практика, которая вводит в заблуждение или может выглядеть таковой, подрывает доверие к репродуктологам-клиницистам. Эмбриональное развитие — это непрерывный биологический процесс. Действующее законодательство имеет тенденцию закреплять постепенно растущие права развивающегося плода. Человек не приобретает полной юридической идентичности до рождения, но ему предлагается определенная правовая защита как внутриутробному плоду (например, ограничения на аборт в третьем триместре). В современном обществе нет единой позиции, когда считать эмбрион или плод уникальной личностью, обладающей всеми правами на неприкосновенность и неотчуждаемость. Это разногласие, наиболее очевидное в дискуссии об абортах, затруднит достижение консенсуса в отношении этики некоторых диагностических методик при бесплодии, таких как исследование абортусов. При этом большинство клиницистов и специалистов по этике согласны с тем, что клонирование человека неэтично.

Страхование от женского бесплодия, связанного с возрастом

Многочисленные исследования сообщают об уменьшении частоты беременности с увеличением возраста матерей в основном из-за снижения количества и качества яйцеклеток яичников. В связи с изменениями в обществе растет доля женщин, предпочитающих откладывать рождение ребенка до 35-летнего возраста и позже. Подстраховаться на случай женского бесплодия в связи с возрастом можно путем криоконсервации ооцитов или эмбрионов. Криоконсервация эмбрионов включает в себя прохождение ряда этапов ЭКО, включая стимуляцию нескольких фолликулов с помощью ФСГ, предотвращение преждевременных подъемов ЛГ с помощью аналога ГнРГ, запуск процесса овуляции, получение ооцитов, оплодотворение спермой и криоконсервацию эмбрионов. Эмбрионы размораживаются

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

и переносятся в матку тогда, когда женщина планирует создание семьи. При отсутствии партнера женщины могут не желать оплодотворять полученные яйцеклетки, из-за выбора сперматозоидов, которые будут использоваться для оплодотворения, возникает заминка. В таких случаях криоконсервация яйцеклеток является оптимальным решением. Для большинства женщин, у которых нет постоянного партнера или которые не заинтересованы в использовании донорской спермы, криоконсервация яйцеклеток служит привлекательным вариантом сохранения фертильности. Криоконсервация яйцеклеток — это клинический стандарт помощи женщинам, обеспокоенным бесплодием в связи с возрастом и заинтересованным в сохранении фертильности [326]. Несмотря на то что криоконсервация яйцеклеток, выполненная для сохранения фертильности, считается стандартом медицинской помощи, существует лишь несколько крупных наблюдений за случаями беременности и рожденными детьми после успешной криоконсервации яйцеклеток [326]. В одной серии из 1027 живорождений, последовавших за использованием размороженных ооцитов для наступления беременности, акушерские и постнатальные исходы были аналогичны таковым при обычных родах, произошедших в результате использования свежих ооцитов [327]. Теоретически криоконсервация ткани яичников может быть использована в качестве страховки от женского бесплодия, вызванного значительным возрастом. Однако эта процедура, как правило, используется только у женщин, подверженных риску дисфункции яичников после применения цитотоксических препаратов или лучевой терапии [328].

Технология криоконсервирования зрелых яйцеклеток была значительно усовершенствована с использованием методов витрификации [329]. В исследовании 1468 женщин, которым была проведена витрификация зрелых ооцитов, 137 обратились для размораживания ооцитов, оплодотворения и переноса эмбрионов, в результате чего коэффициент живорожденности на одну женщину составил 50% для женщин в возрасте 35 лет и моложе и 23% для женщин в возрасте 36 лет и старше [329]. Эти показатели сопоставимы с показателями беременности, достигнутыми при криоконсервации и размораживании эмбрионов. Важно отметить, что на момент публикации этой большой серии случаев только 9% женщин, прошедших криоконсервацию ооцитов, обратились за использованием своих замороженных ооцитов.

Консультирование женщин о пользе, рисках и затратах на криоконсервацию яйцеклеток для подстраховки от женского бесплодия в связи с солидным возрастом — сложная задача. Возраст женщины является важным фактором, определяющим направление консультирования. Самая высокая вероятность живорождения после криоконсервации яйцеклеток наблюдается у женщин в возрасте 35 лет и моложе. В дополнение к возрасту, помочь в консультировании может оценка маркеров овариального резерва, включая концентрацию антимюллерова гормона, количество антральных фолликулов и концентрацию ФСГ и эстрадиола на 3-й день. Криоконсервация яйцеклеток у женщин в возрасте 30 лет и моложе увеличивает вероятность того, что яйцеклетки никогда не будут использованы для достижения беременности, потому что женщина в конечном итоге решит остаться бездетной или забеременеет без использования криоконсервированных яйцеклеток [330]. Консультации по вопросам криоконсервации ооцитов, вероятно, по большей части ориентированы на женщин в возрасте от 30 до 35 лет и на более молодых женщин, которые знают о наличии у них сниженного овариального резерва. Калькулятор, который предоставляет информацию о соотношении между возрастом, количеством полученных яйцеклеток и вероятностью живорождения, доступен в режиме онлайн (https://www.mdcalc.com/bwh-eggfreezing-counseling-tool-efct) [331]. По прогнозу калькулятора, если замораживать по 10 ооцитов для женщин 30 и 37 лет, то вероятность достижения одного живорождения с использованием размороженных ооцитов составляет 69 и 50% соответственно. Социальные тенденции, вероятно, будут способствовать дальнейшему развитию и более широкому использованию криоконсервации яйцеклеток в качестве средства страховки от бесплодия в связи со значительным возрастом.

Основная библиография

Caburet S, Arboleda VA, Llano E, et al: Mutant cohesin in premature ovarian failure. *N Engl J Med* 370: 943, 2014.
Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al: Letrozole, gonadotropin or clomiphene for unexplained infertility. *N Engl J Med* 373: 1230, 2015.
DoPierala AL, Bhatta S, Raja EA, et al: Obstetric consequences of subfertility: a retrospective cohort study. *BJOG* 123: 1320, 2016.
Feng R, Sang Q, Kuang K, et al: Mutations in TUBB8 and human oocyte meiotic arrest. *N Engl J Med* 374: 223, 2016.
Groszmann YS, Benacerraf BR: Complete evaluation of anatomy and morphology of the infertile patient in a single visit; the modern infertility pelvic ultrasound examination. *Fertil Steril* 105: 1381, 2016.
Gunn DD, Bates GW: Evidence-based approach to unexplained infertility: a systematic review. *Fertil Steril* 105: 1566, 2016.
Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al: Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 340: 177–183, 1999.
Huang HL, Lv C, Zhao YC, et al: Mutant ZP1 in familial infertility. *N Engl J Med* 370: 13, 2014.
Kulkarni AD, Jamieson DJ, Jones HW, et al: Fertility treatments and multiple births in the United States. *N Engl J Med* 369: 2218, 2013.
Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al: Clomiphene, metformin or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 356: 551–558, 2007.
Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al: Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 371: 1190, 2014.
Legro RS, Dodson WC, Kunselman AR, et al: Benefit of delayed fertility therapy with preconception weight loss over immediate therapy in obese women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 101: 2658, 2016.
Mutsaerts MAQ, van Oers AM, Groen H, et al: Randomized trial of a lifestyle program in obese infertile women. *N Engl J Med* 374: 1942, 2016.
Wilcox AJ, Weinburg CR, O' Connor J, et al: Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 319: 189, 1988.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World obrace!

ГЛАВА 23

Мужское бесплодие

Фил Ву Бах
Питер Н. Шлегель

Вступление

Бесплодие, определяемое как отсутствие беременности после 12 месяцев регулярной половой жизни при отсутствии контрацепции, встречается у 8 млн пар в Соединенных Штатах, в которых до 50% причиной является мужской фактор [1, 2]. В целом до 12% мужчин репродуктивного возраста во всем мире страдают бесплодием [3]. К счастью, за последние 50 лет понимание проблемы мужского бесплодия значительно расширилось и открыло пути для разработки новых диагностических и терапевтических стратегий, направленных на оказание помощи таким пациентам. В частности, появление передовых репродуктивных технологий, таких как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и интрацитоплазматическая инъекция спермы (ИКСИ), позволило мужчинам, для которых отцовство ранее могло стать реальностью только с помощью донорской спермы или усыновления, иметь биологическое потомство.

В настоящее время как Американская ассоциация урологов, так и Американское общество репродуктивной медицины выступают за то, чтобы первичная скрининговая диагностика бесплодной пары включала в себя параллельное исследование обоих партнеров [4]. В данной главе мы представим актуальное описание алгоритмов диагностики и лечения мужчин, страдающих бесплодием.

Диагностика мужского бесплодия

- Первичная скрининговая диагностика мужского бесплодия должна включать тщательный анамнез, физикальное обследование и два анализа спермы.
- Анализы спермы следует проводить после 1–5 дней воздержания и с интервалом не менее 7 дней друг от друга.
- Несмотря на то что анализ спермы не позволяет выявить причину мужского бесплодия, он является ключевым в диагностике мужского бесплодия.
- Дальнейшие исследования бесплодия у мужчин сосредоточены на первичной скрининговой оценке, которая может выявить низкий объем спермы, олигоастенотератоспермию или азооспермию.
- Диагностика эндокринных факторов мужского бесплодия должна включать по меньшей мере исследование уровня тестостерона в сыворотке крови и ФСГ.

Сроки и целевой контингент для диагностики мужского бесплодия

Рекомендуется проводить первичную скрининговую диагностику у обоих партнеров, если у пары не наступила беременность после 12 месяцев регулярных незащищенных половых актов. Оправданно и более раннее проведение диагностики, если партнер-женщина старше 35 лет, если у одного из партнеров есть заболевания в анамнезе или физические данные, свидетельствующие о снижении репродуктивного потенциала, или один из партнеров обеспокоен репродуктивным потенциалом мужчины. Мужчины, у которых нет партнера, но которые обеспокоены своим репродуктивным потенциалом, также должны пройти первичную скрининговую диагностику.

Цели диагностики мужского бесплодия заключаются в выявлении и лечении поддающихся коррекции причин мужского бесплодия, которые затем могут привести к наступлению естественной беременности, определении вариантов лечения у тех, для кого естественная беременность маловероятна, а также в выявлении существенных медицинских проблем, связанных с бесплодием (*вставка 23.1*).

Первичная скрининговая диагностика

Первичная скрининговая диагностика у мужчины с бесплодием должна включать детальный анамнез и физикальное обследование, а также как минимум два анализа спермы.

Анамнез и физикальный осмотр

Тщательный сбор репродуктивного анамнеза (*вставка 23.2*) является важнейшим компонентом первичной скрининговой диагностики у мужчины с бесплодием и должен уточнять частоту и длительность половых актов, длительность бесплодия, предшествующую фертильность, анамнез развития и детские заболевания

Worldpeace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Вставка 23.1. Значимые состояния, которые могут проявляться мужским бесплодием [84, 85]

Поликистоз почек у взрослых.
Новообразования головного мозга.
Муковисцидоз.
Диабет.
Гемохроматоз.
Гипопитуитаризм.
Синдром Клайнфельтера.
Рассеянный склероз
Аденома гипофиза.
Рак простаты.
Забрюшинные опухоли.
Опухоли спинного мозга.
Рак яичек.
Патология щитовидной железы.
Инфекция мочевыводящих путей.

Вставка 23.2. Основные анамнестические факты при бесплодии у мужчин

Анамнез бесплодия
- Продолжительность.
- Предшествующие беременности:
 - с настоящим и предшествующим партнёром;
 - исходы.
- Предшествующая диагностика фертильности.

Половой анамнез
- Частота и длительность половых актов.
- Эректильная функция.
- Использование лубрикантов.

Предшествующий медицинский анамнез

Развитие
- Крипторхизм.
- Пубертат.
- Патология яичек (например, травма или перекрут).
- Гипоспадия.

Медицинский анамнез
- Сахарный диабет.
- Неврологическая патология (повреждения спинного мозга, рассеянный склероз).
- Воспалительно-инфекционные заболевания (урологические, передающиеся половым путем, туберкулез, простатит).
- Злокачественные новообразования и их лечение (химиотерапия или лучевая терапия).
- Генетические заболевания (синдром Клайнфельтера, муковисцидоз).

Хирургический анамнез
- Генитальный (орхидопексия, травма яичка, вазэктомия).
- На органах малого таза (герниорафия, на предстательной железе, шейке мочевого пузыря).
- Абдоминальные/ретроперитонеальные вмешательства.

Семейный анамнез
- Бесплодие.
- Крипторхизм.
- Нарушения половой принадлежности.
- Дефекты средней линии.
- Муковисцидоз.

Прием лекарств

Социальный анамнез
- Рекреационные наркотические средства (курение, алкоголь, марихуана, кокаин).
- Воздействия факторов окружающей среды/профессиональные вредности (пестициды, ионизирующее излучение, тяжелые металлы, высокая температура).

(включая гипоспадию, врожденные аномалии и начало полового созревания), текущие системные заболевания (особенно сахарный диабет, муковисцидоз, злокачественные новообразования и инфекции), хирургические операции в анамнезе (с акцентом на операции на мошонке, тазовых органов, забрюшинных и паховых структурах), сексуальный анамнез (с особым вниманием к заболеваниям, передающимся половым путем), прием лекарств и аллергии, а также воздействие

Вставка 23.3. Перечень веществ и факторов с потенциально неблагоприятным воздействием на фертильность у мужчин

Лекарственные препараты
- Гонадотоксичные препараты:
 - антибиотики;
 - нитрофурантоин;
 - эритромицин;
 - тетрациклин;
 - гентамицин;
 - химиотерапевтические средства;
 - алкилирующие агенты (циклофосфамид, ифосфамид);
 - цисплатин;
 - актиномицин D;
 - марихуана;
 - алкоголь.
- Ингибиторы выработки андрогенов:
 - спиронолактон;
 - кетоконазол;
 - циметидин;
 - флутамид;
 - ингибиторы 5α-редуктазы.
- Препараты, нарушающие эякуляцию:
 - α-блокаторы;
 - литий;
 - антипсихотические;
 - трициклические антидепрессанты;
 - вальпроевая кислота;
 - фенитоин;
 - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.
- Ингибиторы гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы:
 - тестостерон;
 - анаболические стероиды;
 - ингибиторы моноаминоксидазы;
 - фенотиазины;
 - диэтилстильбэстрол;
 - дигоксин;
 - алкоголь;
 - опиоиды.
- Сперматотоксические вещества:
 - никотин;
 - блокаторы кальциевых каналов;
 - сульфасалазин.

Факторы окружающей среды
- Тяжелые металлы (свинец).
- Пестициды (диброхлорпропан).
- Высокая температура.
- Бисфенол А.
- Органические растворители.
- Ионизирующее излучение.

факторов, вредных для репродуктивной системы (химических и экологических, таких как тепло, *вставка 23.3*). Кроме того, предположить потенциальную этиологию мужского бесплодия может помочь наличие в семейном анамнезе крипторхизма, бесплодия, нарушения половой дифференцировки или гипогонадизма и/или социальный анамнез с частым употреблением алкоголя, табака или наркотических веществ.

Общий физикальный осмотр с подробным исследованием гениталий также может дать важную информацию. При первичном осмотре следует обратить внимание на ожирение, вторичные половые признаки, рост волос и гинекомастию. Специфическое исследование гениталий должно включать исследование полового члена на предмет гипоспадии, искривления полового члена и бляшек, которые могут препятствовать естественному попаданию спермы во влагалище. Оба семенника следует проверить на размер, консистенцию и наличие объемных образований. Составляющие 85% объема яичек семенные канальцы, в которых происходит сперматогенез, и размер яичек меньше нормального

World peace!

объема для взрослых (20 мл или 4 см × 3 см) могут быть связаны с нарушением сперматогенеза [5].

Следует внимательно следить за наличием, консистенцией и узловой формой эпидидимусов, что помогает выявить непроходимость и/или инфекцию, а пальпация обоих семявыносящих протоков может помочь диагностировать агенезию сосудов, атрезию или посттравматические изменения. В частности, врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока (ВДОСП) — это клинический диагноз, который может быть поставлен при физикальном обследовании. Пальпация обоих семенных канатиков в положении лежа и стоя как с пробой Вальсальвы, так и без нее позволяет диагностировать варикоцеле, что также является клиническим диагнозом. УЗИ мошонки используется для подтверждения диагноза варикоцеле, но те субклинические варикоцеле, которые обнаруживаются только при ультразвуковом исследовании (а не при физикальном осмотре), вряд ли будут иметь соответствующие клинические проявления [6, 7]. Наконец, инструментальный осмотр *per rectum* может помочь выявить расширение семенных пузырьков, кист семявыносящего протока или утрикулярные кисты, которые могут способствовать развитию мужского бесплодия обструктивного генеза.

Исследование спермы

Наряду с тщательным сбором анамнеза и физикальным обследованием, исследование спермы уже давно является основой для диагностики и лечения мужского бесплодия. Отклонения в анализе спермы (за исключением азооспермии) не могут помочь дифференцировать фертильность и стерильность, но качество спермы связано с уменьшением шансов на естественное зачатие [8].

Чтобы учесть высокую степень биологической вариабельности образцов спермы, необходимо провести по крайней мере два анализа спермы. Пациентам следует дать конкретные инструкции относительно необходимости воздержания в течение 2–5 дней до проведения двух анализов спермы, предпочтительно с интервалом не менее 1 недели друг от друга [9]. Образец спермы может быть собран либо при помощи мастурбации в лабораторную емкость для образцов, либо при половом акте с использованием специального презерватива для сбора спермы, который не содержит сперматотоксических агентов. В частности, следует избегать наличия смазочных материалов. Если образец для анализа невозможно получить в лаборатории, его следует хранить при комнатной температуре или температуре тела во время транспортировки и доставить в лабораторию для анализа в течение 1 ч. Дальнейшие задержки могут повлиять на показатели спермы и сперматозоидов, так как подвижность сперматозоидов резко снижается через 2 ч.

Параметры, исследуемые при обычном анализе спермы, могут быть классифицированы на макроскопические и микроскопические. Ключевые макроскопические показатели включают объем спермы, вязкость, цвет, pH и коагуляцию/разжижение; ключевые микроскопические параметры включают количество/концентрацию сперматозоидов, подвижность и морфологию сперматозоидов. Проанализировав результаты анализа спермы 1859 мужчин, у которых в недавнее время родились дети, из восьми стран на трех континентах, ВОЗ установила нормальные референтные диапазоны для большинства ключевых параметров анализа спермы (*табл. 23.1*) [10]. Для установления референтных диапазонов ВОЗ применила односторонний нижний референтный предел 5-го процентиля от показателей спермы этих мужчин.

Табл. 23.1. Референсные показатели анализа спермы по ВОЗ (5-й пересмотр)

Показатель анализа спермы	Референсное значение
Объем эякулята	1,5 мл
Концентрация сперматозоидов	15 млн сперматозоидов на мл
Число сперматозоидов	39 млн сперматозоидов в эякуляте
Общая подвижность	40%
Общая прогрессивная подвижность	32%
Морфология сперматозоидов	4% нормальных (жесткий критерий)
Жизнеспособность сперматозоидов	58%
Агглютинация сперматозоидов	Отсутствует
Лейкоциты	< 1 млн/мл

Хотя данная методология действительно обеспечивает более низкие пороговые значения параметров спермы у фертильных мужчин, она не дает ответа на более важный клинический вопрос о том, какие конкретно показатели в анализе спермы и их критические пределы способны разграничить мужскую фертильность и снижение фертильности у мужчин. При попытках определить конкретные параметры спермы, которые могут дифференцировать фертильность и снижение фертильности у мужчин, неожиданно выяснилось, что, хотя параметры спермы связаны с фертильностью, ни концентрация, ни морфология, ни подвижность сперматозоидов не могут рассматриваться как диагностические критерии бесплодия ни по отдельности, ни в сочетании [8, 11]. Анализ спермы следует рассматривать не как прямой диагностический тест на мужское бесплодие, а как один из важных показателей в общей картине мужской фертильности.

Дальнейшие исследования и полная диагностика

Результаты первичной скрининговой оценки мужского бесплодия могут быть нормальными или за пределами нормы. У мужчин при отсутствии особенностей в репродуктивном анамнезе и нормальном анализе спермы бесплодие крайне маловероятно, и следует провести углубленную диагностику возможных женских факторов. Однако, если при первоначальном скрининговом обследовании мужского бесплодия выявляются какие-либо отклонения, требуются дальнейшие исследования, которые составляют полную диагностику (часто обусловленную выявленными специфическими отклонениями).

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 23.2. Типичные показатели гормонов при мужском бесплодии различной этиологии

Состояние	Тестостерон	ФСГ	ЛГ	Пролактин
Норма	Норма	Норма	Норма	Норма
Первичная тестикулярная недостаточность				
Угнетение сперматогенеза	Норма/Низкий	Высокий	Высокий/Норма	Норма
Задержка созревания	Норма	Норма	Норма	Норма
Только клетки Сертоли	Низкий	Очень высокий	Высокий	Норма
Гипогонадотропный гипогонадизм	Низкий	Низкий	Низкий	Норма
Гиперпролактинемия	Низкий	Норма/Низкий	Низкий	Высокий
Синдром Клайнфельтера	Низкий	Очень высокий	Высокий	Норма

Диагностика гормональных нарушений

Специфические эндокринные причины нарушения выработки сперматозоидов выявляются только у 2% мужчин с мужским фактором бесплодия, однако исследование гормонального профиля показано мужчинам с отклонениями в анализе спермы (особенно тем, у кого концентрация сперматозоидов составляет менее 10 млн/мл), нарушениями сексуальной функции или диагностическими находками, свидетельствующими об эндокринопатии [4, 12]. Исследование гормонального профиля при мужском бесплодии должно включать определение в сыворотке крови уровня ФСГ и утренней концентрации тестостерона. Низкий уровень тестостерона в сыворотке крови (< 300 нг/дл) свидетельствует о необходимости исследования второго утреннего уровня тестостерона в сыворотке крови наряду с уровнем ЛГ и пролактина в сыворотке крови [13]. Важность получения второго утреннего уровня тестостерона в сыворотке крови не следует недооценивать, поскольку гонадотропины и тестостерон обычно высвобождаются по пульсирующему графику и показатели тестостерона обычно демонстрируют физиологическое снижение в течение дня.

Характерные гормональные профили для мужского бесплодия различной этиологии описаны в *табл. 23.2*. В частности, в то время как нормальные уровни ФСГ (≤ 7,6 МЕ/л) не гарантируют нормального сперматогенеза, повышение показателей ФСГ часто указывает на отклонения в сперматогенезе [14].

Уменьшение объема спермы

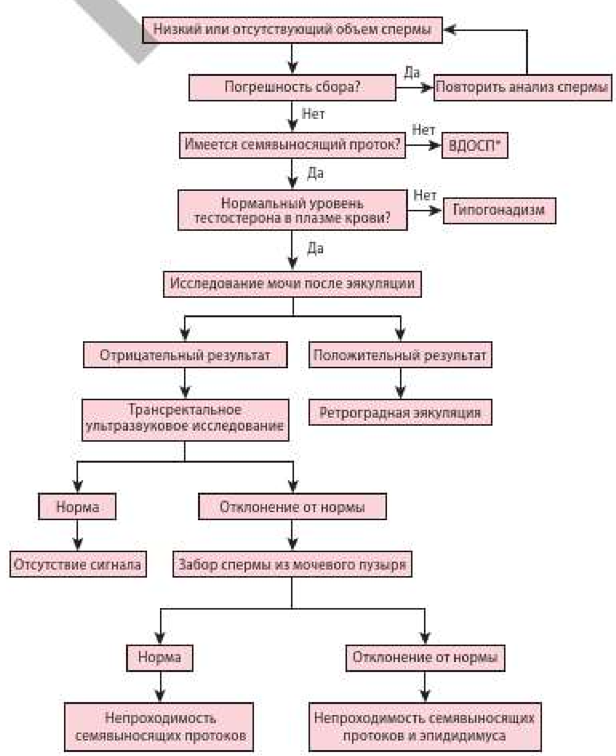
- Малый объем спермы может быть связан с эякуляторной дисфункцией, гипогонадизмом, обструкцией семявыносящих протоков или ВДОСП.
- Выявить причину низкого объема спермы могут помочь исследование гормонального профиля, постэякуляторный анализ мочи и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ).

Постэякуляторный анализ мочи

Наличие низкого объема спермы (< 1,0 мл) требует применения рутинной схемы определения причины (*рис. 23.1*). Возможные причины низкого объема спермы включают неправильный сбор, ВДОСП, гипогонадизм, эякуляторную дисфункцию и обструкцию семявыносящих протоков. У мужчин с нормальным уровнем тестостерона в сыворотке крови и пальпаторно определяемым семявыносящим протоком следует проводить постэякуляторный анализ мочи, чтобы исключить ретроградную эякуляцию. Наличие большего количества сперматозоидов в образце мочи после эякуляции после центрифугирования указывает на ретроградную эякуляцию [15].

Трансректальное ультразвуковое исследование

Отсутствие в сперме фруктозы или pH семенной жидкости менее 7 может свидетельствовать об отсутствии/атрофии семенных пузырьков или обструкции семявыносящего протока. Диагностическим инструментом для выявления обструкции семявыносящих протоков является ТРУЗИ. Наличие кист срединной линии, расширенных семенных пузырьков (переднезадний диаметр > 1,5 см) или расширенных семявыносящих протоков (> 2,3 мм) по результатам ТРУЗИ свидетельствует, но не констатирует, полную или частичную непроходимость



* ВДОСП — врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока

РИС. 23.1. Алгоритм диагностики у мужчин с низким объемом спермы/аспермией

World peace!

семявыносящих протоков [16, 17]. Если на ТРУЗИ выявляется расширение семенных пузырьков, то для подтверждения диагноза может быть выполнена аспирация содержимого семенных пузырьков под контролем ТРУЗИ (с одновременной криоконсервацией всех полученных сперматозоидов) [18].

У пациентов с односторонним отсутствием семявыносящего протока и малым объемом спермы при азооспермии может иметься вариант ВДОСП, и им следует пройти генетический скрининг на наличие трансмембранного регулятора проводимости при муковисцидозе (CFTR) до проведения ТРУЗИ. У 40% мужчин с ВДОСП при отрицательном результате скрининга на CFTR выявляются аномалии развития почек, им показано дополнительное обследование с помощью проведения УЗИ брюшной полости. Однако у мужчин при ВДОСП и положительном скрининге на CFTR редко выявляются аномалии развития почек и им не требуется УЗИ брюшной полости [19, 20]. Мужчины — носители мутаций CFTR — должны пройти тщательное генетическое консультирование перед началом любого лечения бесплодия.

Олигоспермия/Астеноспермия/Тератоспермия

- Олигоастенотератоспермия может быть вызвана варикоцеле, генетическими аномалиями, иммунологическим бесплодием или гонадотоксическим действием.
- Генетическое тестирование включает в себя в основном определение кариотипа и тестирование на предмет микроделеций Y-хромосомы и показано мужчинам с тяжелой олигоспермией или необструктивной азооспермией (НОА).

У мужчин при бесплодии могут выявляться отклонения в концентрации сперматозоидов (олигоспермия), их подвижности (астеноспермия) и/или морфологии (тератоспермия), которые часто встречаются вместе. Возможными причинами данных отклонений в показателях спермы являются эндокринопатии, инфекции половых путей, наработка антиспермальных антител (АСА), варикоцеле и генетические аномалии (*рис. 23.2*).

Лейкоспермия

Инфекция половых путей или воспаление может привести к появлению лейкоцитов в сперме, что отрицательно влияет на подвижность и функцию сперматозоидов из-за избыточного производства активных форм кислорода. Поскольку и лейкоциты, и незрелые половые клетки при микроскопии выглядят как «круглые клетки», дифференцировка этих двух типов клеток представляет сложности, может быть выполнена с помощью цитологического окрашивания или иммуногистохимии [21]. Пациентов с инфекционной пиоспермией (> 1 млн лейкоцитов/мл) необходимо дополнительно

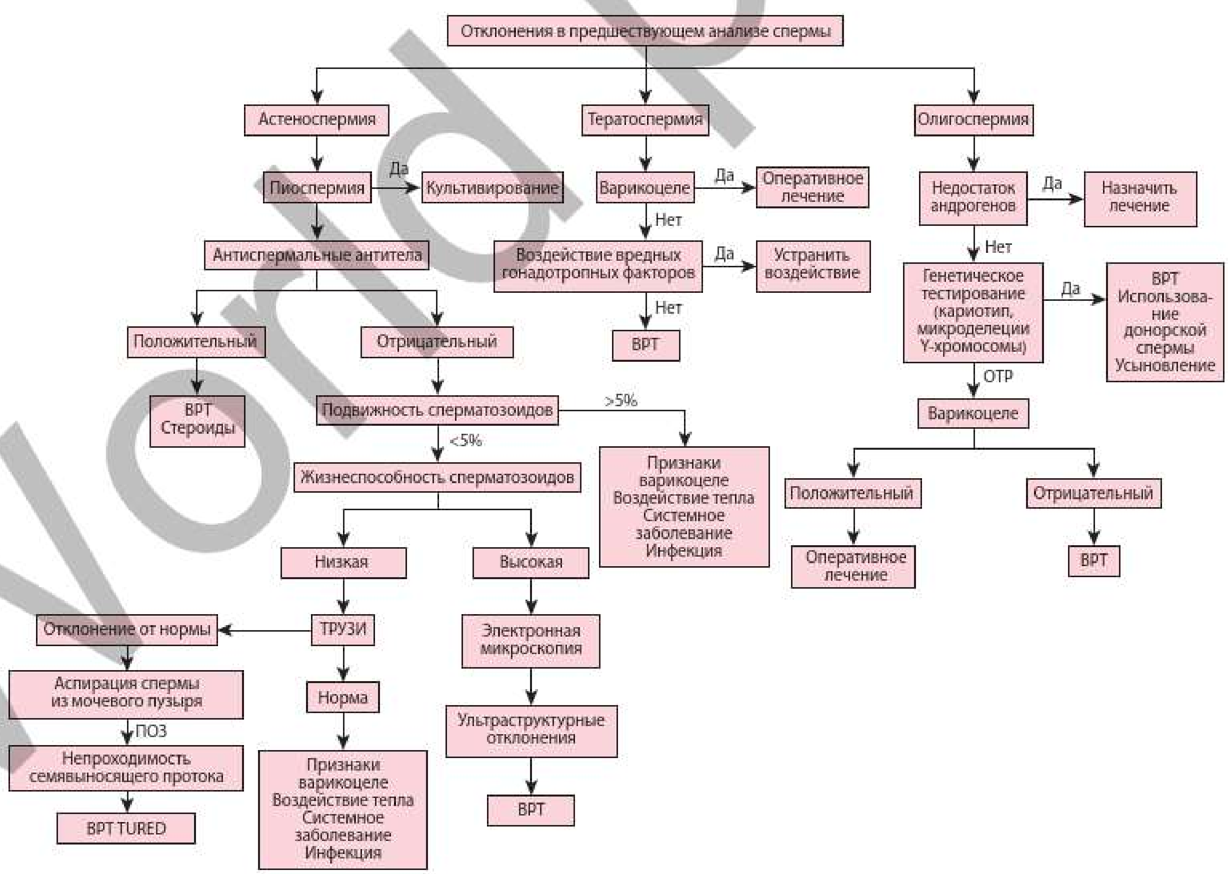


РИС. 23.2. Алгоритм диагностики и ведения мужчин при олигоастенотератоспермии. ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии; ОТР — отрицательный; ПОЗ — позитивный; ТРУЗИ — трансректальное УЗИ; TURED — трансуретральная резекция семявыносящих протоков

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

обследовать для исключения или лечения инфекции или воспаления половых путей. Поскольку в 83% случаев при посеве спермы у мужчин с пиоспермией и бессимптомным бесплодием выявляются положительные результаты на несколько микроорганизмов, диагностика должна включать исследование выделенной секреции простаты на лейкоциты, а также культуру содержимого уретры на хламидии и микоплазмы [22].

Антиспермальные антитела

У пациентов с изолированной астеноспермией или агглютинацией сперматозоидов причиной могут являться АСА — редкая причина мужского бесплодия, которая появляется в результате нарушения проницаемости гематотестикулярного барьера после вазэктомии, травмы, перекрута, биопсии или злокачественного новообразования яичек. АСА, которые в норме не определяются, могут обнаруживаться в сыворотке крови или семенной жидкости с помощью непрямого анализа агглютинации антител или непосредственно связываться в сперме с помощью прямого иммунобиологического теста. Содержание АСА считается значимым, если более 50% сперматозоидов связаны [23]. Поскольку наличие АСА коррелирует со сперматогенезом, обнаружение АСА в сыворотке крови также может быть полезным для клинической практики при дифференцировке у мужчин азооспермии обструктивной и необструктивной этиологии без необходимости проведения диагностической биопсии яичек [24]. У мужчин с положительными АСА более вероятна азооспермия обструктивной этиологии.

Генетическое тестирование

Генетические аномалии могут вызвать проблемы с выработкой или транспортировкой сперматозоидов, поэтому мужчин с выраженной олигоспермией (концентрация сперматозоидов < 5 млн/мл) или НОА необходимо обследовать на предмет генетических

Табл. 23.3. Распространенные и изученные генетические аномалии при бесплодии у мужчин [86–88]

Генетическое отклонение	Фенотип	Частота
Хромосомные аномалии		
Синдром Клайнфельтера (47,XXY)	Необструктивная азооспермия, эффективность извлечения сперматозоидов до 65% при микроTESE	1:500 новорожденных мальчиков
	Гипогонадизм	
47,XYY	Часто фенотипическая норма с различным количеством сперматозоидов (от нормоозоспермии до азооспермии)	1:1000 новорожденных мальчиков
Мужчины с кариотипом 46,XX	Азооспермия с гистопатологией только клеток Сертоли яичек	1:20 000 новорожденных мальчиков
Хромосомные транслокации/инверсии	Аутосомные инверсии могут приводить к появлению фенотипически нормальных мужчин, но с олигоспермией или азооспермией	1:600–1:1000 новорожденных мальчиков
	Робертсоновские транслокации могут вызвать рецидивирующие выкидыши и/или генетические отклонения у потомства	
МД Y-хр		10–15% мужчин с тяжелой олигоспермией или НОА
AZFa	Азооспермия и паттерн только клеток Сертоли при гистопатологии яичек	2–5% МД Y-хр
	Эффективность извлечения спермы при микроTESE 0%	
AZFb	Азооспермия и однородная картина задержки созревания при гистопатология яичек	13–16% МД Y-хр
	Эффективность извлечения спермы при микроTESE 0%	
AZFc	Выраженная олигоспермия, вплоть до азооспермии	60–75% МД Y-хр
	Эффективность извлечения спермы при микроTESE до 75%	
Сочетанные делеции	Азооспермия с очень плохим прогнозом для получения спермы, если поражены регионы AZFa или AZFb	10–14% МД Y-хр
Моногенные мутации		
Мутации гена CFTR	ОА вследствие врожденного двустороннего отсутствия семявыносящих протоков	1:25 носителей, 1:2500 живорождений
	Клинически манифестный муковисцидоз может также сопровождаться хронической бронхообструкцией/инфекционными поражениями и недостаточностью поджелудочной железы	
Синдром Каллманна (KAL1 и ФРФР1)	Гипогонадотропный гипогонадизм	1:30 000 живорождений
	Спектр гистопатологии яичек с восстановлением сперматогенеза после гормональной терапии	
Мутации гена РА	Варьируется в зависимости от выраженности недостаточности РА	1:60 000 живорождений
	Женский фенотип и клетки Сертоли только у пациентов с отрицательным или низким уровнем РА	
	Мужской фенотип с бесплодием у РА-позитивных пациентов	
	Сохранный сперматогенез у пациентов с отклонениями РА	
INSL3-LGR8	Крипторхизм	4–5% новорожденных мальчиков

РА — рецептор андрогенов; микроTESE — микродиссекция TESE; НОА — необструктивная азооспермия; ОА — обструктивная азооспермия; TESE — извлечение спермы из яичек; МД Y-хр — микроделеции Y-хромосомы.

World peace!

отклонений (*табл. 23.3*) [4]. В дополнение к ранее упоминавшимся мутациям CFTR настороженность вызывают хромосомные аномалии при кариотипировании и микроделеции Y-хромосомы. В общей сложности генетические аномалии, по некоторым данным, составляют от 15 до 30% случаев мужского бесплодия, хотя подавляющее большинство этих отклонений еще предстоит выявить или определить [25].

Хромосомные аномалии чаще встречаются у мужчин при бесплодии, причем распространенность хромосомных аномалий обратно пропорциональна количеству сперматозоидов. Около 10–15% мужчин с азооспермией имеют хромосомные аномалии по сравнению с 5% мужчин с тяжелой олигоспермией и < 1% мужчин с нормальной концентрацией сперматозоидов [26–28]. Наиболее распространенной хромосомной аномалией у бесплодных мужчин является 47,XXY (синдром Клайнфельтера), хотя инверсии и сбалансированные транслокации более распространены у мужчин с бесплодием по сравнению с фертильными мужчинами [28].

Делеции на клинически значимых участках в области фактора азооспермии (AZF) на длинном плече Y-хромосомы (Yq11) обнаруживаются у до 17% мужчин при НОА или тяжелой олигоспермии [29]. Такие микроделеции Y-хромосомы можно классифицировать по их специфическим локализациям, которые имеют прогностическое значение для их конечного влияния на сперматогенез и бесплодие. Мужчины — носители делеций в регионах AZFa или AZFb, страдающие азооспермией, имеют почти 0% шансов на успешное получение сперматозоидов [30]. Напротив, у мужчин с делециями в области AZFc может иметься тяжелая олигоспермия, в то время как у 65–75% мужчин при азооспермии вырабатывается достаточно спермы для извлечения из яичек (TESE) и для использования в протоколах ИКСИ [30].

Фрагментация ДНК спермограммы

Учитывая ограниченные возможности традиционного анализа спермы при выявлении мужского бесплодия, анализ фрагментированной ДНК сперматозоидов приобретает все большую популярность в качестве диагностического и прогностического инструмента, особенно при повторном естественном или искусственном прерывании беременности. Повреждение ДНК сперматозоидов редко наблюдается у фертильных мужчин, но оно может быть выявлено у 8% мужчин при бесплодии с нормальным анализом спермы и у 17% бесплодных мужчин с отклонениями в анализе спермы [31]. Повреждение ДНК сперматозоидов может происходить по эндогенным причинам, таким как нарушения упаковки ДНК и недостаточность протамина, или экзогенным, таким как воздействие повышенных температур, гонадотоксинов, варикоцеле, курение и ионизирующее излучение. Существует множество методов определения фрагментации ДНК сперматозоидов, включая прямые методы, такие как гель-электрофорез ДНК-комет и мечение конца терминальной дезоксинуклеотидилтрансферазы, опосредованной концевой маркировкой дезоксиуридин-трифосфата (TUNEL), а также косвенные методы, такие как анализ структуры хроматина сперматозоидов (SCSA) и дисперсии хроматина сперматозоидов (SCD или Halo). В силу относительно недавнего появления в дополнение к набору инструментов исследования мужского бесплодия, наше понимание фрагментации ДНК сперматозоидов остается неполным, и его использование пока не вошло в рутинную практику. Однако, хотя эти данные еще не являются определяющими, они все же указывают на роль фрагментации ДНК сперматозоидов в прогнозировании исходов ЭКО и ИКСИ, причем повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов, по-видимому, более тесно связана с плохими репродуктивными исходами при ЭКО, чем при ИКСИ [32–34]. В частности, исследование фрагментации ДНК сперматозоидов может помочь парам принять решение, какой метод ВРТ следует использовать, чтобы максимально увеличить шансы на зачатие.

Другие генетические аномалии

В сперматогенезе задействовано около 2300 генов, но наши знания об их роли в развитии мужского бесплодия все еще недостаточны [35]. Однако достижения в освоении таких методов, как секвенирование полноразмерного экзома или генома представителей следующего поколения, массивы однонуклеотидного полиморфизма (SNP) и базы сравнительного анализа геномной гибридизации массивов, значительно помогли повысить уровень знаний о других генетических аномалиях, способствующих мужскому бесплодию, и изучать параллельно несколько генов. В частности, обследование мужчин с астенозооспермией и первичной цилиарной дискинезией позволило выявить новые генетические аномалии, нарушающие структуру и функцию аксонемы (DNAI1, DNAI2, DNAAF1/LRRC50, DNAAF2/Ktu, LRRC6, ZMYND10, CCDC40) [36]. Среди других известных генов, вызывающих бесплодие у мужчин, — X-сцепленный KAL1 и аутосомный ФРФР1, которые приводят к развитию идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма (ГГ) или синдрома Каллмана, если также связаны с аносмией [37]. Среди генов, вызывающих тератозооспермию, присутствуют киназу Aurore C, которая, как было установлено, вызывает макроозооспермию, особенно у уроженцев Северной Африки, и SPATA16, PICK1 и DPY19L2, которые, как было показано, вызывают глобозооспермию [38, 39].

Помимо вышеупомянутых одиночных мутаций генов, проводится работа в области эпигенетики или регуляции экспрессии генов без изменения последовательности генов. Исследование различных эпигенетических процессов, таких как метилирование ДНК, посттрансляционная модификация гистонов, ремоделирование хроматина и микроРНК, может помочь выявить этиологию многочисленных случаев мужского бесплодия, которые в настоящее время классифицируются как идиопатические, и определить новые диагностические и терапевтические стратегии для лечения мужского бесплодия.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Азооспермия

- При обследовании пациентов с азооспермией необходимо провести основополагающую дифференциальную диагностику между обструктивной азооспермией и НОА.

Полное отсутствие сперматозоидов в эякуляте может быть вызвано либо обструктивными (например, непроходимостью протоков), либо необструктивными факторами (например, недостаточностью функции яичек), которые представляют собой кардинально различные состояния, подлежащие обязательной диагностике у мужчин с азооспермией. Информация, необходимая для постановки диагноза и определения окончательной тактики ведения пациента с азооспермией, представлена в многочисленных исследованиях, описанных на *рис. 23.3*. В редких неоднозначных случаях, когда для дифференцировки обструктивного процесса и НОА требуется биопсия яичка, она должна быть выполнена в операционной с хирургом, готовым немедленно приступить либо к реконструкции мужского полового тракта, либо к извлечению спермы.

Лечение мужского бесплодия

- Потенциально эффективные модификации образа жизни при мужском бесплодии включают консультирование по вопросам коитальной практики, избегания сперматотоксических смазок, отказа от курения, снижения массы тела и воздействия влажного тепла.
- Мужчины должны прекратить прием анаболических стероидов или экзогенного тестостерона.

Модификация образа жизни

Консультирование по вопросам коитальной практики, включая соответствующую частоту и длительность полового акта и избегание потенциально сперматотоксических смазок, может быть важным и эффективным для многих пациентов. Коммерчески доступные лубриканты можно заменить на Pre-Seed, рапсовое масло и сырой яичный белок, которые обладают меньшей сперматотоксичностью [40, 41].

Мужчинам, принимающим анаболические стероиды или тестостерон, следует сообщить о негативном влиянии этих препаратов на сперматогенез из-за ингибирования системы гипофизарно-гонадного гормона и порекомендовать прекратить их использование. Подобные предупреждения должны быть даны мужчинам, использующим другие лекарства или рекреационные препараты, которые, как известно, препятствуют сперматогенезу (см. вставку 23.3). Однозначно не следует поощрять курение, которое связано со снижением качества спермы и, соответственно, снижением фертильности и более низкими показателями эффективности даже при использовании вспомогательных

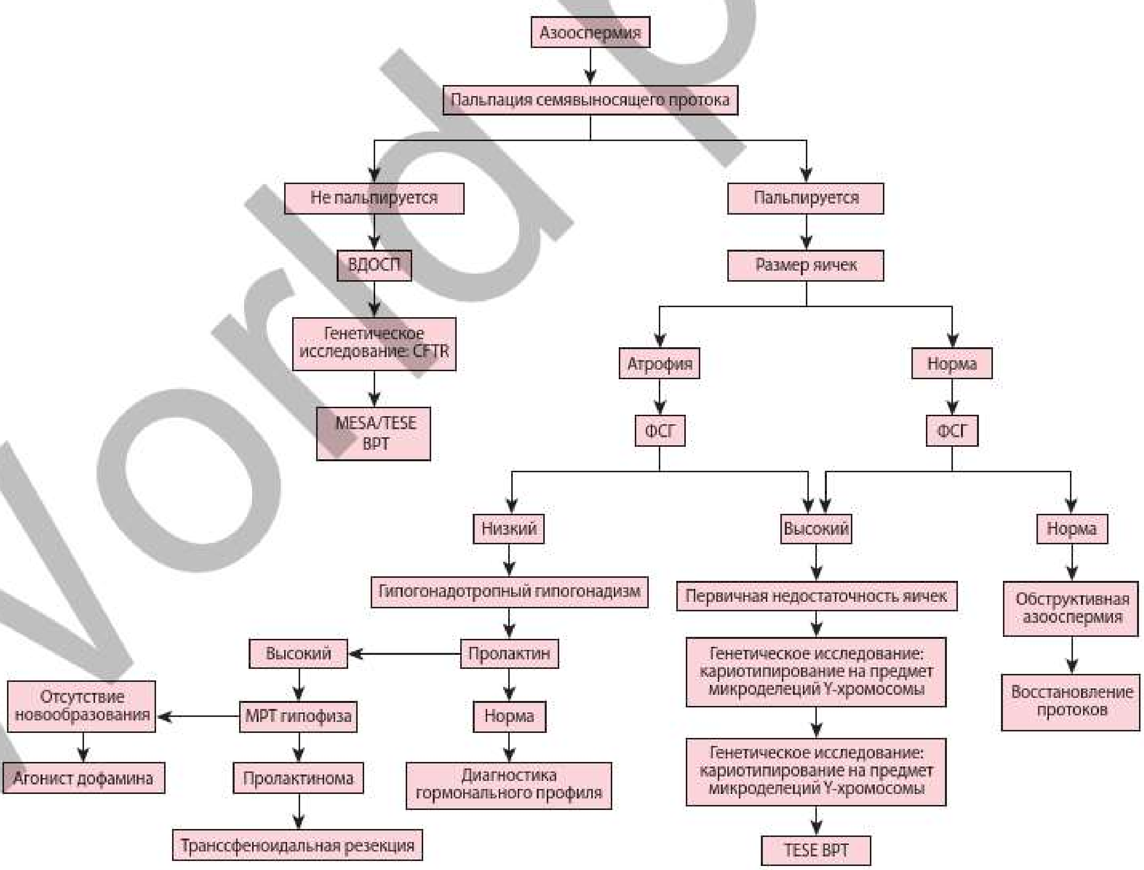


РИС. 23.3. Алгоритм диагностики и ведения мужчин при азооспермии. ВДОСП — врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока; CFTR — регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе; MESA — микрохирургическая аспирация спермы из эпидидимуса; МРТ — магнитно-резонансная томография; TESE — получение спермы из яичек

Worldpeace!

репродуктивных технологий [42–44]. Поскольку ожирение связано со снижением параметров спермы, следует поощрять снижение веса [45–47] и повышенную физическую активность, которая, как было показано, улучшает показатели анализов спермы, но не гарантирует наступление беременности или повышение частоты живорождений после лечения бесплодия [48].

Частого воздействия влажного тепла в саунах, гидромассажных ваннах или горячих ваннах следует избегать, так как это повышает температуру в семенниках, временно подавляет сперматогенез и ухудшает качество спермы [49, 50]. Несмотря на положительный эффект аэробных упражнений, езда на велосипеде может отрицательно повлиять на параметры спермы из-за повышения температуры мошонки, связанной с компрессией мошонки сидением [51]. У мужчин, которые ездили на велосипеде более 1,5 ч в неделю, концентрация сперматозоидов была на 34% ниже, чем у тех, кто не ездил на велосипеде [48]. Следует отметить, что цикл сперматогенеза обычно длится от 60 до 76 дней, восстановление после сперматогенного стресса может занять до 3 месяцев [52].

Оптимизация гормонального профиля

- Мужчины с низким уровнем тестостерона в сыворотке крови должны получать препараты, которые не будут ингибировать гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему, такие как селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM) или гонадотропины.
- У мужчин с избыточным уровнем эстрогенов может быть эффективным лечение ингибиторами ароматазы.

Лечение диагностированных гормональных нарушений для оптимизации сперматогенеза следует провести до того, как будут назначены инвазивные методики. Курабельные эндокринопатии включают гиперпролактинемию, гипотиреоз и врожденную гиперплазию надпочечников. Мужчинам с низким уровнем сывороточного тестостерона (< 300 нг/мл) следует назначать препараты, повышающие уровень сывороточного тестостерона без подавления гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, такие как SERM или ХГЧ. Недавний метаанализ, рассматривающий использование SERM (кломифен или тамоксифен) у мужчин с бесплодием и олиго- и/или астенотератоозоспермией, показал связь между использованием SERM и повышением частоты наступления беременности (отношение шансов: 2,42; P = 0,004) без существенных различий в частоте осложнений между группами лечения и контрольными группами [53]. У мужчин при ГГ может быть эффективно лечение как ХГЧ для стимуляции выработки тестостерона, так и ФСГ для стимуляции сперматогенеза [54–56]. Еще один вариант лечения мужчин при ГГ с функционирующим гипофизом — это пульс-терапия ГнРГ [56]. Пациентов с избыточным уровнем эстрогенов, проявляющимся низким уровнем сывороточного тестостерона (< 300 нг/мл) и снижением соотношения тестостерон/эстрадиол (< 10), следует лечить ингибитором ароматазы (например, анастрозолом, 1 мг/сут), который увеличивает концентрацию тестостерона в циркулирующей крови и уменьшает уровень эстрадиола для повышения содержания тестостерона в яичках и улучшения сперматогенеза [57–59].

Эякуляторная дисфункция

- Ретроградная эякуляция лечится симпатомиметическими препаратами, или применяется сбор спермы из мочевого пузыря для использования при ВРТ.
- Мужчинам с анэякуляцией можно назначать вибрационную стимуляцию полового члена (ВСПЧ) или электроэякуляцию с помощью ректального зонда (ЭРЗ).

Ретроградную эякуляцию, диагностированную при постэякуляторном анализе мочи, можно лечить симпатомиметическими препаратами, способствующими закрытию шейки мочевого пузыря при эякуляции, или проводить сбор спермы из мочевого пузыря для использования при ВРТ. Анэякуляция, или отсутствие эякуляции, может развиваться у мужчин при повреждении нервов малого таза вследствие сахарного диабета, оперативных вмешательств, рассеянного склероза, травмы спинного мозга или психосоциальных причин. Использование ВСПЧ или ректального зонда помогает получить образец, содержащий сперму для использования при ВРТ. В частности, ВСПЧ, при которой часто не требуется общая анестезия, лучше всего работает у мужчин с полным разрывом спинного мозга выше уровня Th10, причем до 86% пациентов могут достичь эякуляции с помощью ВСПЧ [60, 61]. Напротив, только от 0 до 15% мужчин с травмами спинного мозга ниже Th10 смогли достичь эякуляции с помощью ВСПЧ [60, 62].

У мужчин с анэякуляцией другой этиологии или после неудачного применения ВСПЧ предпочтительно назначение ЭРЗ, которая может вызвать эякуляцию у 92% мужчин с анэякуляцией вследствие травмы спинного мозга [60]. Поскольку и ВСПЧ, и ЭРЗ могут вызывать вегетативную дизрефлексию у мужчин с травмами спинного мозга на уровне Th6 или выше, следует рассмотреть возможность мониторинга артериального давления и премедикации нифедипином [63]. Если эти методы не работают, то обойти неспособность к эякуляции можно с помощью оперативного извлечения спермы для ВРТ.

Непроходимость семявыносящих протоков

- Оптимальной тактикой у мужчин при обструкции семявыносящих протоков является извлечение спермы и проведение ВРТ, но противники ВРТ могут прибегнуть к трансуретральной резекции семявыносящих протоков (TURED) или трансуретральной дилатации семявыносящих протоков.

Непроходимость семявыносящего протока следует подозревать у мужчин при азооспермии, тяжелой олигоспермии и/или астеноспермией с малым объемом спермы, по крайней мере одним пальпируемым семявыносящим протоком, низким pH спермы и отрицательной

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

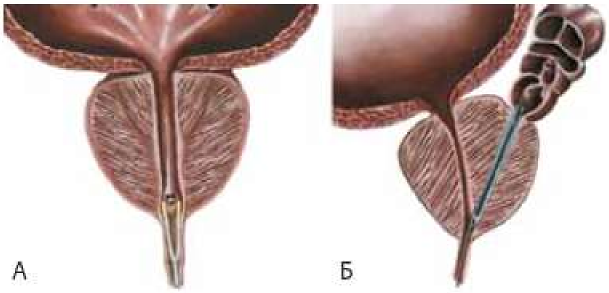


РИС. 23.4. Методики трансуретральной резекции эякуляторных протоков (А) и трансуретральной дилатации эякуляторных протоков (Б), которые могут быть использованы для устранения непроходимости эякуляторных протоков (Рисунок любезно предоставлен Ванессой Дадли [Vanessa Dudley])

фруктозой спермы. После подтверждения данного состояния непроходимость семявыносящих протоков может быть устранена с помощью искусственной или трансуретральной дилатации эякуляторных протоков, причем у 65% мужчин наблюдается значительное и длительное улучшение качества спермы (*рис. 23.4*) [64]. Возможные осложнения трансуретрального лечения непроходимости эякуляторных протоков возникают у 20–26% пациентов в виде эпидидимита, рефлюкса мочи в выводные протоки и ретроградной эякуляции [64, 65]. Учитывая высокую частоту осложнений, связанных с TURED при лечении непроходимости семявыносящих протоков, данную методику следует применять в крайнем случае у пациентов, которые консультируются относительно его рисков и не желают проходить ЭКО.

Пиоспермия

- При пиоспермии антибактериальную терапию следует проводить только после подтверждения бактериальной инфекции путем культивирования.

Пиоспермия, связанная с бактериальной инфекцией, должна лечиться соответствующим курсом таргетных антибиотиков. Однако без точных доказательств бактериальной инфекции лечение гнойно-воспалительных заболеваний является спорным, хотя было показано, что короткий курс антибиотиков широкого спектра действия, таких как доксициклин или триметоприм-сульфаметоксазол, наряду с частым семяизвержением снижает концентрацию лейкоцитов в сперме [66, 67].

Иммунологическое бесплодие

- Влияние АСА нивелируется с помощью ИКСИ, но можно лечить пациента длительными курсами стероидной терапии.

Поскольку наличие АСА часто ассоциируется с обструкцией половых путей, любые поражения следует диагностировать и корректировать. У мужчин с персистирующим наличием АСА лечение базируется на двух масштабных стратегиях: иммуносупрессии или ВРТ. Иммуносупрессия может быть достигнута при приеме кортикостероидов от 6 до 9 месяцев, что приводит к постепенному снижению титров антител и частоты наступления беременности в диапазоне от 6 до 50% [68]. Длительный прием стероидов связан с потенциальным развитием тяжелых осложнений, которые должны учитываться до начала иммуносупрессивной терапии [69].

Сперму также можно либо подвергнуть обработке в лаборатории с целью удаления АСА перед внутриматочным оплодотворением (ВМО) либо ввести непосредственно в яйцеклетку с помощью ИКСИ. В связи с потенциально значимыми осложнениями длительной стероидной терапии и появлением ВРТ только пациентам с возражениями против ЭКО следует предлагать лечение стероидами.

Лечение варикоцеле

- Лечение субклинического варикоцеле не приносит пользы пациенту.
- Коррекция клинически значимого варикоцеле является спорной, но последние данные свидетельствуют об улучшении показателей беременности после операции.
- Микрохирургическая паховая или субингвинальная репарация является методом выбора для лечения варикоцеле.

Вопрос о том, следует ли оперировать клинически значимое варикоцеле у фертильного мужчины, остается спорным, хотя все больше данных свидетельствует о положительном эффекте лечения варикоцеле в этой группе пациентов. Метаанализы, проводившиеся с целью ответить на вопрос о влиянии операции при варикоцеле на мужскую фертильность, характеризовались неоднородностью, что затрудняет получение однозначных выводов. Однако недавний Кохрейновский обзор, который исключил исследования с участием мужчин с нормальным анализом спермы и/или субклиническим варикоцеле, предполагает наличие связи между восстановлением варикоцеле и повышением частоты наступления беременности [70]. В частности, данные свидетельствуют о том, что у 30–50% бесплодных пар, которые являются кандидатами только на ВРТ из-за низкого качества спермы, может быть достигнуто улучшение такой степени, что снижается потребность в ВРТ, необходимых для зачатия или даже для обеспечения естественного зачатия после лечения варикоцеле [71]. В настоящее время рекомендации Американского общества репродуктивной медицины предлагают лечение варикоцеле для двух групп пациентов: подростков

Табл. 23.4. Краткое описание методик лечения варикоцеле [89, 90]

Техника	Формирование гидроцеле (%)	Частота рецидивов (%)
Открытая ретроперитонеальная	6,4–10	7–35
Открытая традиционная через паховый канал	7,3	0–37
Лапароскопическая ретроперитонеальная	0–9,4	2,2–6,1
Микрохирургическая через паховый канал/подпаховая	0,2–1,6	0–3,0
Радиографическая	0	2–24

World peace!

с уменьшенным размером ипсилатерального яичка и бесплодной пары, в которой мужчина имеет клинически значимое варикоцеле, отклонения в анализе спермы и партнера с нормальной или корректируемой фертильностью [72]. С другой стороны, вопрос о том, следует ли оперировать субклинические варикоцеле, вызывает меньше споров, поскольку имеющиеся данные свидетельствуют о минимальной пользе лечения таких варикоцеле [73].

Существует множество методик лечения варикоцеле, включая микрохирургическую субингвинальную или паховую, открытую субингвинальную или паховую, забрюшинную, лапароскопическую, чрескожную рентгенографическую эмболизацию и склеротерапию. Несмотря на то что показатели эффективности различных методик одинаковы, имеются различия в частоте осложнений, таких как гидроцеле и рецидивирование (*табл. 23.4*). Метаанализ исследований с 2009 г. показал, что микрохирургическое лечение варикоцеле (*рис. 23.5*) было золотым стандартом для лечения варикоцеле с самой низкой частотой развития гидроцеле (0,4%) и рецидивов (1%) [74].

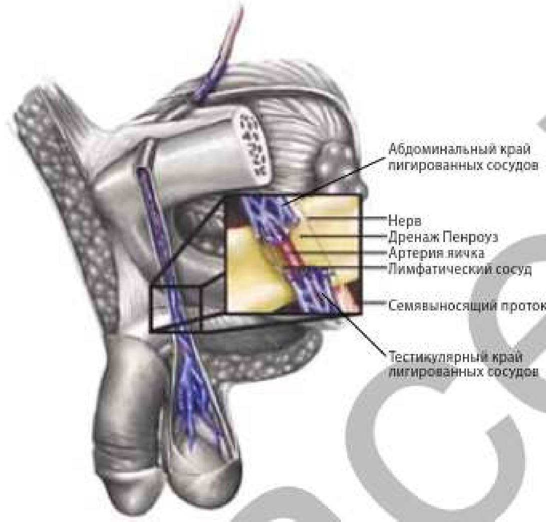


РИС. 23.5. Изображение семенного канатика после завершения микрохирургической варикоцелэктомии. Все внутренние и наружные семенные вены перевязываются и разделяются, остаются только артерия яичка, семявыносящие протоки, отводящие сосуды, лимфатические сосуды и нервы (Рисунок любезно предоставлен Ванессой Дадли [Vanessa Dudley])

Вазальная реконструкция

- Обструктивную азооспермию (ОА) можно лечить посредством вазальной реконструкции путем вазовазостомии или вазоэпидидимостомии.

Наиболее распространенной этиологией ОА является вазэктомия, хотя она также может быть результатом ятрогенных травм (особенно после восстановления паховой грыжи) и идиопатических причин. Из 7% американских мужчин, которые сообщают, что им сделали вазэктомию, 20% также сообщают о желании иметь детей в будущем [75].

Во время вазальной реконструкции, если дистальная и проксимальная проходимость сохранена, то выполняется вазовазостомия, при которой соединяются два пересеченных края семявыносящих протоков (*рис. 23.6*). Примерно у 70–97% мужчин после вазовазостомии сперматозоиды снова появляются в эякуляте, причем частота наступления беременности

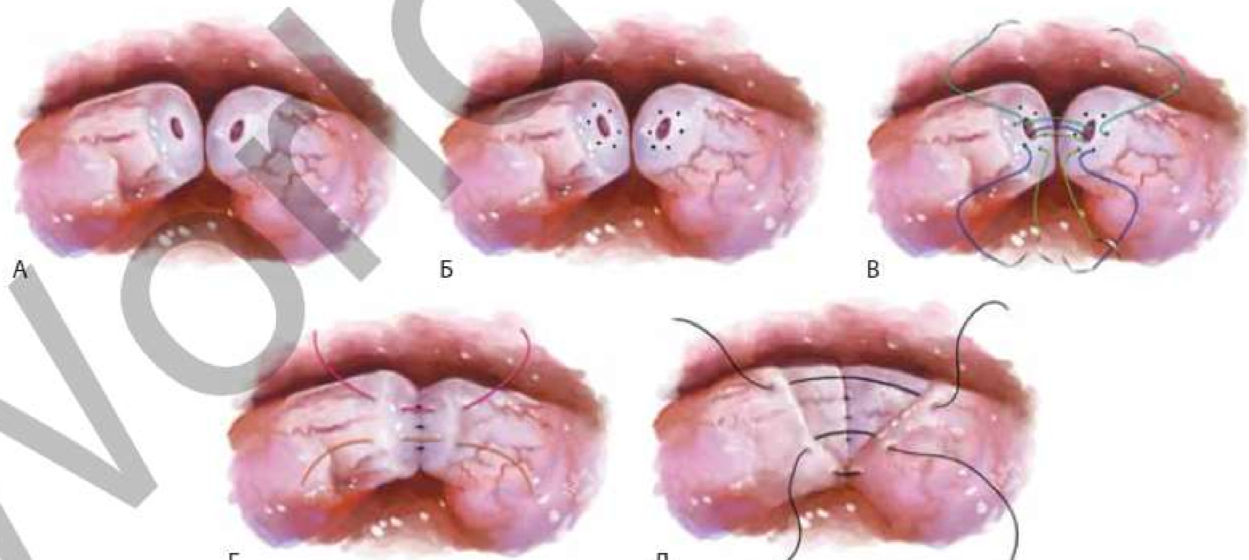


РИС. 23.6. Вазовазостомия. Наложение микрохирургического анастомоза выделенных абдоминальных и тестикулярных концов семявыносящих протоков в три слоя с использованием нейлоновых швов 10–0 и 9–0: **А.** Сближение тестикулярного и абдоминального концов семявыносящих протоков; **Б.** Разметка микроточками для обеспечения точного размещения иглы; **В.** Наложение швов на слизистый слой. Обратите внимание, что этот слой должен быть сшит до полной толщины во избежание появления швов, предотвращающих совмещение мышечных краев (частичная толщина показана для демонстрационных целей); **Г.** Швы на мышечный слой 9–0 накладываются между швами слизистого слоя. Примечательно, что этот шов не должен проходить через слизистый слой; **Д.** Адвентициальные швы должны быть наложены вокруг перипротоковых сосудов для обеспечения гемостаза. Для этого слоя можно использовать полипропилен 6–0 (Рисунок любезно предоставлен Ванессой Дадли [Vanessa Dudley])

Worldpeace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

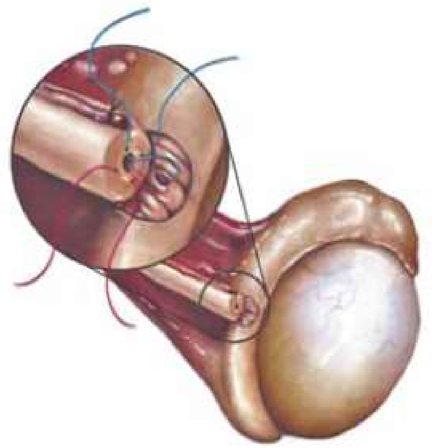


РИС. 23.7. Вазоэпидидимостомия. Наложение микрохирургического анастомоза между абдоминальным краем семявыносящего протока с использованием техники продольной инвагинации «конец в бок» (Рисунок любезно предоставлен Ванессой Дадли [Vanessa Dudley])

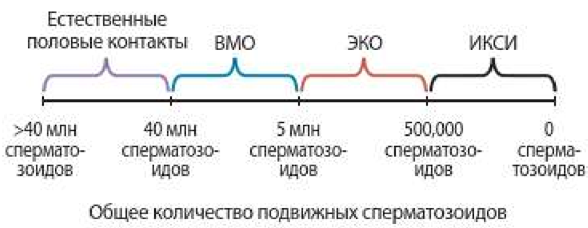


РИС. 23.8. Виды вспомогательных репродуктивных технологий, рекомендуемые при нарушениях фертильности у мужчин различной степени, основанных на общем количестве подвижных сперматозоидов. ИКСИ — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов; ВМО — внутриматочная инсеминация; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение

колеблется от 38 до 93% [76, 77]. Однако если есть подозрение на вторичную непроходимость эпидидимуса, то вместо этого выполняется вазоэпидидимостомия, когда абдоминальный сегмент семявыносящего протока анастомозируется с придатком яичка (*рис. 23.7*). После вазоэпидидимостомии также у 30–90% мужчин сперматозоиды снова появляются в эякуляте, частота наступления беременности в последующем составляет от 20 до 50% [78]. Из-за деликатного характера обеих операций почти все вазальные реконструкции выполняются с помощью микрохирургической техники.

Вспомогательные репродуктивные технологии

- ВРТ — это крайний вариант лечения бесплодного мужчины.
- Мужчинам с различной степенью тяжести бесплодия рекомендуются различные виды ВРТ: ВМИ для лиц с умеренным бесплодием, ЭКО при тяжелых формах бесплодия и ИКСИ при крайне тяжелых формах бесплодия.
- Сперматозоиды могут быть получены от мужчин с НОА с помощью микродиссекции TESE.

Для мужчин, у которых вышеупомянутые модификации образа жизни, консервативные и хирургические методики оказываются малоэффективными, ВРТ является последним шагом в лечении. ВРТ можно подразделить на ВМИ, ЭКО и ИКСИ (см. главы 31 и 32). С точки зрения прогноза для мужчины решение о том, какая стратегия ВРТ является наиболее подходящей для использования, зависит в первую очередь от уровня нарушения, определяемого количеством сперматозоидов, которые могут быть получены (*рис. 23.8*). Кандидатами на ВМИ являются мужчины с общей концентрацией подвижных сперматозоидов выше 5 млн/мл в эякуляте, с иммунологическим бесплодием и анатомическими проблемами, препятствующими перемещению сперматозоидов (такими как гипоспадия). Мужчины с общей концентрацией подвижных сперматозоидов от 500 тыс. до 5 млн/мл, извлеченных хирургическим путем или в эякуляте, являются подходящими кандидатами для ЭКО, в то время как те, у кого общая концентрация подвижных сперматозоидов ниже 500 тыс./мл, должны рассмотреть ИКСИ, когда теоретически для наступления беременности требуется только один жизнеспособный сперматозоид.

Было установлено, что у мужчин с ятрогенным ОА вазальная реконструкция является более экономически эффективной стратегией лечения, чем ВРТ, причем стоимость в большей степени зависит от возраста женщины и потенциальной фертильности, нежели от длительности обструкции [79, 80]. В конечном счете решение о том, проводить ли вазальную реконструкцию или ВРТ у мужчин после вазэктомии, принимается индивидуально для каждой пары и зависит от таких факторов, как возраст женщины/потенциал фертильности, желаемое количество детей и готовность пройти ЭКО. В целом пары, у которых потенциал материнской фертильности составляет менее 1 года, должны отдавать предпочтение ВРТ, в то время как те, у кого этот потенциал превышает 1 год и/или кто желает иметь много детей, должны отдавать предпочтение вазальной реконструкции.

Получение спермы

Цель извлечения спермы состоит в том, чтобы получить максимальное количество жизнеспособных сперматозоидов для использования в ВРТ при минимизации риска повреждений репродуктивного тракта. У мужчин при ОА и НОА используются различные методики (*табл. 23.5*). Практически у всех мужчин при ОА сперматозоиды могут быть успешно получены через семявыносящий проток путем вакуумной аспирации; из придатка яичка с помощью чрескожной аспирации спермы или путем микрохирургической аспирации сперматозоидов; и/или из яичка с помощью извлечения тестикулярной спермы (TESA) или TESE.

С другой стороны, извлечение сперматозоидов у мужчин при НОА представляет гораздо более серьезную проблему, обычно показатели извлечения спермы всего от 25 до 50%. Из-за сниженной выработки спермы у мужчин при НОА сперматозоиды часто можно извлечь только из яичка. Варианты TESE, которые были разработаны для повышения успешности извлечения сперматозоидов для использования в ИКСИ у мужчин при НОА, включают TESE с микродиссекцией

World peace!

Табл. 23.5. Краткое описание методов извлечения спермы у мужчин с ОА [91–93]

Процедура	Обезболивание	Эффективность получения сперматозоидов	Преимущества	Недостатки
Аспирация из семявыносящих протоков	Общее/регионарное	100%	Получение по большей части зрелых сперматозоидов	Необходимо тщательное микрохирургическое восстановление после вазотомии
PESA	Местное	80–100%	Амбулаторная процедура. Минимальный восстановительный период	Гематома. Нет гарантии получения качественной спермы. Вероятность развития непроходимости придатка яичка
MESA	Общее/регионарное	95–100%	Высокая вероятность получения качественной спермы. Возможность одновременного выполнения реконструктивной операции	Выполняется в условиях операционной и требует навыков выполнения микрохирургических вмешательств
TESA	Местное	52–100%	Амбулаторная процедура. Минимальный восстановительный период	Гематома. Нет гарантии получения качественной спермы
TESE	Общее/регионарное	100%	Скорость проведения. Не требуется навыков выполнения микрохирургических вмешательст	Риск атрофии и гипофункции яичек. Выполняется в условиях операционной. Более инвазивное вмешательство с длительным восстановлением

Табл. 23.6. Получение сперматозоидов с помощью микро-TESE и частота наступления беременности в различных группах пациентов с азооспермией [94]

Заболевание	Эффективность получения забора сперматозоидов (%)	Частота наступления беременности (%)
Делеция AZFc	72 (39/54)	46
Синдром Клайнфельтера	65 (100/155)	40
Крипторхизм	64 (116/181)	50
Состояние после химиотерапии	48 (55/114)	40
Все пациенты	56 (794/1414)	48

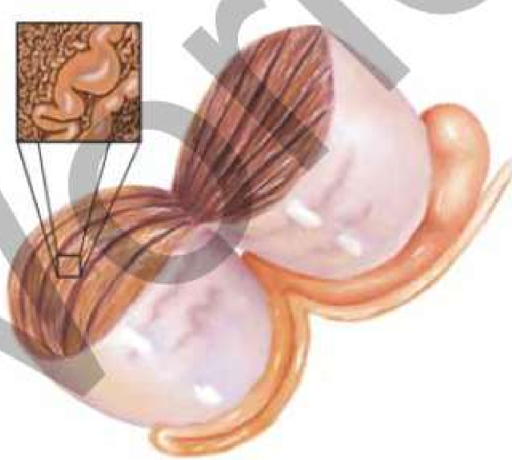


РИС. 23.9. При извлечении сперматозоидов из яичек с помощью микродиссекции семенные канальцы, в которых происходит интактный сперматогенез, легко идентифицировать и извлечь сразу после вскрытия яичка вдоль его срединно-экваториальной плоскости, поскольку они содержат больше клеток и поэтому более крупные и непрозрачные, чем те, в которых нет сперматогенеза (Рисунок любезно предоставлен Ванессой Дадли [Vanessa Dudley])

(microTESE), во время которой операционный микроскоп используется для выявления и использования более наполненных семенных канальцев внутри яичка, в которых с большей вероятностью происходит сперматогенез (*рис. 23.9*) [81]. Использование microTESE с удалением гораздо меньшего количества тестикулярной ткани, чем при TESE, привело как к улучшению скорости извлечения спермы (*табл. 23.6*), так и к снижению частоты осложнений по сравнению с TESE [82]. Среди других разработанных методик — тонкоигольное аспирационное картирование, при котором с диагностической целью с помощью тонкой иглы берутся несколько образцов и создается схема участков сперматогенеза в яичке, которая может быть использована для направления будущих TESA или TESE во время ИКСИ [83].

Заключение

С учетом того, что мужской фактор способствует развитию 50% случаев бесплодия, решающее значение имеет проведение адекватной и слаженной работы с пациентом. В то время как диагностика бесплодия у мужчин направлена на выявление его модифицируемых причин, которые могут определять терапевтическую стратегию для бесплодной пары, она также может выявить значимые медицинские проблемы, связанные с бесплодием. Лечение мужского бесплодия включает в себя сочетание модификации образа жизни, медицинских и хирургических стратегий, но появление ИКСИ и хирургических методов извлечения спермы позволило успешно работать даже с самыми сложными случаями мужского бесплодия.

Основная библиография

Brackett NL, Ibrahim E, Iremashvili V, et al: Treatment for ejaculatory dysfunction in men with spinal cord injury: an 18-year single center experience. *J Urol* 183(6): 2304–2308, 2010, doi:10.1016/j.juro.2010.02.018.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Chua ME, Escusa KG, Luna S, et al: Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology* 1(5): 749–757, 2013, doi:10.1111/j.2047–2927.2013.00107.x.
Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al: World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 16(3): 231–245, 2010, doi:10.1093/humupd/dmp048.
Donoso P, Tournaye H, Devroey P: Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Hum Reprod Update* 13(6): 539–549, 2007, doi:10.1093/humupd/dmm029.
Firns S, Cruzat VF, Keane KN, et al: The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: a review and presentation of original data. *Reprod Biol Endocrinol* 13: 134–015–0133-x, 2015, doi:10.1186/s12958–015–0133-x.
Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, et al:Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 345(19): 1388–1393, 2001, doi:10.1056/NEJMoa003005.
Herrel LA, Goodman M, Goldstein M, et al: Outcomes of microsurgical vasovasostomy for vasectomy reversal: a meta-analysis and systematic review. *Urology* 85(4): 819–825, 2015, doi:10.1016/j.urology.2014.12.023.
Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, et al: Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod* 18(8): 1660–1665, 2003.
Kroese AC, de Lange NM, Collins J, et al: Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* (10): CD000479, 2012, doi:10.1002/14651858.CD000479.pub5.
Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine:Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril* 103(3): e18–e25, 2015, doi:10.1016/j.fertnstert.2014.12.103.
Schlegel PN: Aromatase inhibitors for male infertility. *Fertil Steril* 98(6): 1359–1362, 2012, doi:10.1016/j.fertnstert.2012.10.023.
Simon L, Zini A, Dyachenko A, et al: A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Asian J Androl* 19(1): 80–90, 2017, doi:10.4103/1008–682X.182822.
Wang J, Xia SJ, Liu ZH, et al: Inguinal and subinguinal micro-varicocelectomy, the optimal surgical management of varicocele: a meta-analysis. *Asian J Androl* 17(1): 74–80, 2015, doi:10.4103/1008–682X.136443.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World peace!

ГЛАВА 24

Патология эндокринной системы, влияющая на репродуктивную функцию

Элис И. Чан
Ричард Дж. Очес

Репродуктивная система уязвима для деструктивного воздействия внутренних и внешних факторов, включая заболевания, недоедание и различные формы стресса. Мужская и женская системы чувствительны к дисфункции от одних и тех же процессов, хотя женская система склонна быть более чувствительной. В данной главе мы рассмотрим влияние на репродуктивную функцию эндокринных нарушений со стороны гипофиза, надпочечников и щитовидной железы. В каждом разделе будут обсуждаться наиболее важные и значимые нарушения конкретного эндокринного органа и их влияние на репродуктивную функцию, в первую очередь у женщин. Особенности, характерные для мужской репродукции, будут обсуждаться там, где это уместно, в каждом подразделе по нозологиям. Для ознакомления с нейроэндокринными нарушениями следует обращаться к главам 3, 17 и 20, для дальнейшего обсуждения врожденной гиперплазии надпочечников — к главам 4, 16 и 17, для получения сведений о гиперандрогении — к главе 21 и об эндокринных нарушениях во время беременности — к главе 27.

Патологии гипофиза

- При гипопитуитаризме на фоне опухолей гипофиза и травм содержание гормонов уменьшается в таком порядке: сначала гормон роста (ГР), затем ЛГ/ФСГ, затем ТТГ и, наконец, АКТГ.
- Повышение уровня пролактина в сыворотке крови при компрессии ножки гипофиза редко превышает 250 нг/мл.
- Показаниями к терапии микропролактином агонистами дофамина являются галакторея, бесплодие и дефицит эстрогена; оральные контрацептивы служат альтернативой только при дефиците эстрогена.

Обзор

Как «главенствующая железа» передняя часть гипофиза контролирует секрецию нескольких важных гормонов другими основными эндокринными железами, включая щитовидную железу (высвобождая тироксин и трийодтиронин), кору надпочечников (кортизол, ДГЭА-С) и гонады (преимущественно эстрадиол и прогестерон у женщин и тестостерон у мужчин). Передняя часть гипофиза также вырабатывает ГР и пролактин, которые действуют непосредственно на органы-мишени. Действие ГР в значительной степени осуществляется через местную или системную продукцию ИФР-1. Задняя доля гипофиза регулирует водный обмен путем выработки вазопрессина и индуцирует прекращение лактации путем выработки окситоцина. Нарушения функции гипофиза могут быть частичными или полными, ограничиваться одним гормоном или множественными и связанными с дефицитом гормонов или избытком гормонов. Системы, регулируемые гипофизом, подчиняются основным принципам.

1. Связь от высших мозговых центров и гипоталамуса.
2. Стимулирующие и ингибирующие факторы, влияющие на секрецию гормонов гипофиза.
3. Пульсирующий характер выработки гипоталамического фактора, приводящий к пульсирующей выработке гормонов гипофиза и соответствующих желез.
4. Ингибирование обратной связи как в гипоталамусе, так и в гипофизе активными гормонами желез-мишеней.
5. Периферический метаболизм продуктов желез-мишеней.
6. Влияние суточного ритма.

Относительная важность этих регулирующих компонентов варьируется для каждой системы и более подробно описывается ниже. Эти системы схематически показаны на *рис. 24.1*.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

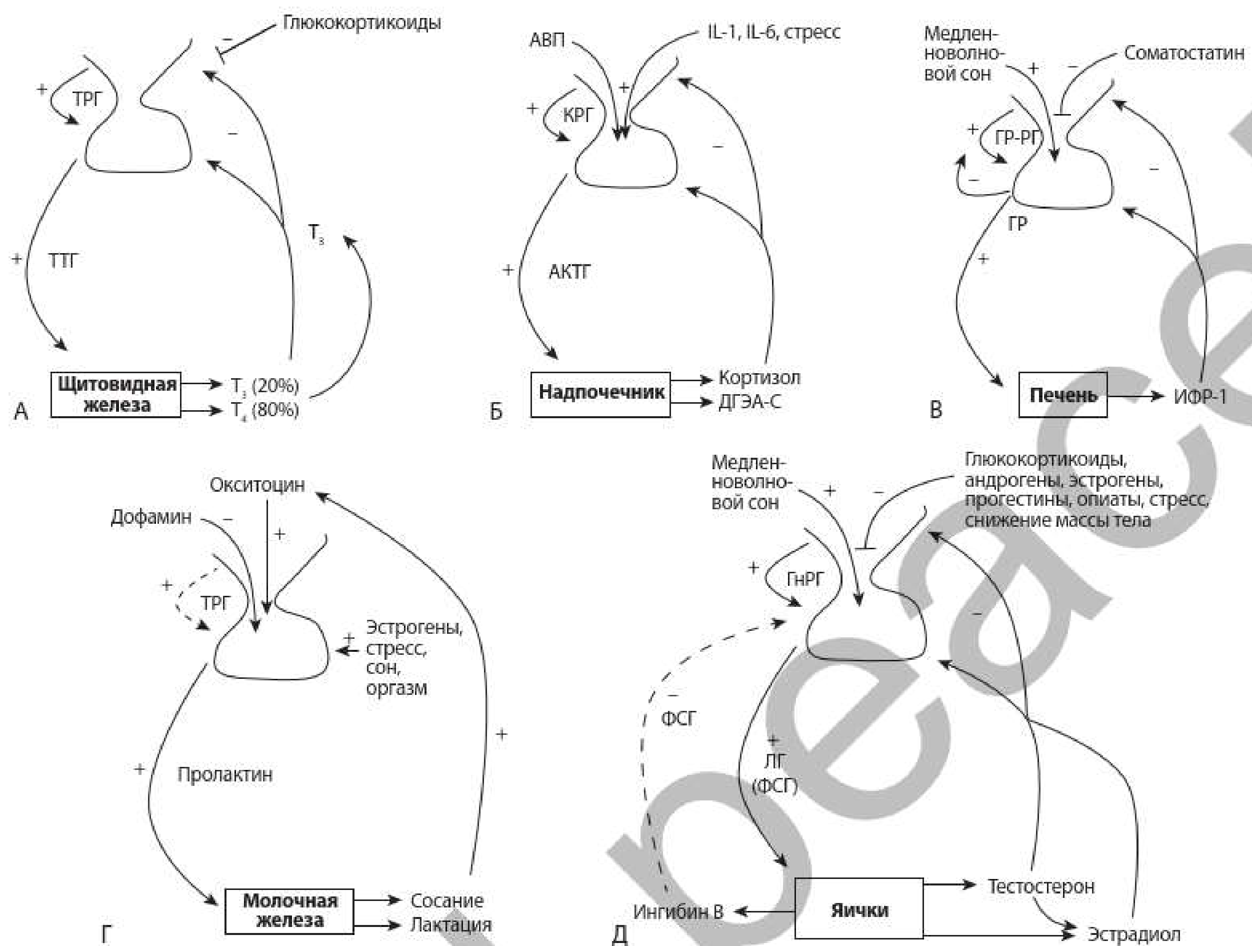


РИС. 24.1. Основные регуляторные факторы работы передней доли гипофиза: А. Система щитовидной железы; **Б.** Система надпочечников; **В.** Система гормона роста (ГР)-инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1); **Г.** Система пролактина; **Д.** Система гонад. Здесь показана мужская гонадная система; соответствующая женская система подробно обсуждается в главе 7. АКТГ — адренокортикотропный гормон; АВП — (аргинин) вазопрессин; КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон; ДГЭА-С — дегидроэпиандростерон-сульфат; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ГР-РГ — гормон роста-рилизинг-гормон; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; IL — интерлейкин; ЛГ — лютеинизирующий гормон; T_3 — трийодтиронин; T_4 — тироксин; ТРГ — тиреотропин-рилизинг-гормон; ТТГ, тиреотропный гормон

Из систем, контролируемых гипофизом, самой простой по ряду причин является система щитовидной железы. Основным гормоном щитовидной железы является тироксин (T_4), который является предшественником активного гормона трийодтиронина (T_3). Поскольку T_4 сильно связан с белками, он имеет длительный период полураспада (7 дней) и медленно метаболизируется до T_3. Этот сценарий обеспечивает устойчивую, хорошо демпфированную обратную связь, поэтому система щитовидной железы демонстрирует высокую стабильность и низкую степень пульсаций. Выбросы гипоталамического ТРГ стимулируют высвобождение ТТГ; однако отрицательная обратная связь по T_3, в первую очередь пул, генерируемый за счет дейодирования циркулирующего T_4 в гипофизе, жестко регулирует биосинтез ТТГ и является основным регулятором системы щитовидной железы. Таким образом, система щитовидной железы является моделью эндокринной системы с обратной связью благодаря своей стабильности и простоте.

Напротив, система надпочечников характеризуется выраженным суточным ритмом, с более коротким периодом полураспада кортизола (1 ч), что приводит к более выраженному пульсирующему ритму. Система надпочечников также более чувствительна к факторам, кроме КГР гипоталамуса и отрицательной обратной связи со стороны кортизола. Как вазопрессин, так и различные цитокины увеличивают выработку кортикотропина (АКТГ) в ответ на стресс или заболевание. Как следствие, эта сложная система обратной связи обеспечивает более чувствительную реакцию на физиологические изменения и потребности. Однако такой уровень сложности затрудняет клиническое обследование.

Система ГР (соматотропина) — это прежде всего двухкомпонентная ось, регулируемая гипоталамусом. Гормон роста — рилизинг-гормон (РГ-ГР) служит основным положительным стимулом, а соматостатин (СС) — основным ингибирующим стимулом. ГР стимулирует выработку ИФР-1 в печени и локально в других тканях. Из циркулирующей крови ИФР-1 выводится печенью и проявляет некоторую отрицательную обратную связь со всей системой, но это влияние не выражено по сравнению с СС. Многочисленные

World peace!

гормональные и метаболические факторы, однако, также изменяют секрецию ГР, модулируя высвобождение ГнРГ и СС. В то время как два гормона гипоталамуса регулируют пульсирующую выработку ГР в течение дня, максимальные пульсовые выбросы ГР происходят во время медленного сна. Значительные физические стрессоры, включая гипогликемию, также увеличивают секрецию ГР.

Пролактин является единственным передним гормоном гипофиза, который находится в основном под отрицательным контролем, опосредованным дофамином. По этой причине пролактин повышается всякий раз, когда нарушается приток крови к гипофизу из гипоталамуса. Таким образом, гиперпролактинемия может развиваться на фоне крупной опухоли гипофиза, которая сама не выделяет пролактин, но блокирует отток крови по ножке. Пролактин также повышается при стрессе, стимуляции сосков и повышении ТРГ, т.е. по нескольким причинам повышается быстро и постоянно по ряду других поводов (*табл. 24.1*). Пролактин действует на молочную железу и обеспечивает лактацию, но гормональный продукт секреции молочной железы, который оказывал бы отрицательную обратную связь на секрецию пролактина, неизвестен. Эстрогены также стимулируют рост лактотропных клеток.

Гонадотропины ЛГ и ФСГ и их регуляция гГнРГ у мужчин и женщин подробно обсуждаются в других главах. Здесь мы просто подчеркиваем, что пульсирующая секреция ГнРГ каждые 90–120 минут имеет решающее значение для выработки ЛГ и ФСГ. Хотя этот принцип справедлив как для мужчин, так и для женщин, влияние на фертильность и симптомы разнятся в других системах. Репродуктивная система особенно чувствительна к нарушениям работы гипофизарно-гипоталамической оси, о чем будет сказано ниже.

Снижение функции гипофиза чаще всего вызвано воздействием лекарственных препаратов, экзогенных гормонов или опухолей. Опухоли влияют на функцию гипофиза путем избыточного производства гормонов, таких как пролактин, ухудшающий секрецию гонадотропинов, и посредством гиперкортизолемии, снижающей уровень ТТГ и гонадотропинов, или путем сочетанного эффекта. Любая опухоль гипофиза более 1 см в максимальном диаметре определяется как макроаденома. Дефицит гормонов гипофиза из-за опухолевых образований обычно следует по порядку: сначала ГР, затем ЛГ + ФСГ, затем ТСГ и, наконец, АКТГ [1]. Следовательно, репродуктивная система достаточно уязвима для разрушения макроаденомами из любого типа клеток. Декомпрессия с помощью транссфеноидальной хирургии способствует восстановлению функции гипофиза, особенно для систем АКТГ и ТТГ [2, 3], но распространенным риском хирургического вмешательства является ятрогенный гипопитуитаризм. Лучевая терапия склонна вызывать гипопитуитаризм в течение периода от 2 до 15 лет и по этой причине должна разумно использоваться у женщин репродуктивного возраста [4]. В нижеследующем обсуждении рассматриваются как природа гипофизарного расстройства, так и его лечение, поскольку они влияют на стратегии восстановления репродуктивной функции.

Табл. 24.1. Причины гиперпролактинемии

Причина	Характерные особенности
Пролактинома	При макроаденоме — масс-эффект
Акромегалия	Головные боли, обильное потоотделение, изменения конечностей
Макроаденома (не секретирующая пролактин)	Утрата периферического зрения, дефекты передней доли гипофиза
Другие патологии гипоталамуса или системные	Передние дефекты гипофиза, может иметься несахарный диабет
Лекарственные препараты	Другие специфические побочные эффекты препарата
Беременность	Положительный человеческий хорионический гонадотропин, аменорея
Почечная недостаточность	Сопутствующее заболевание в виде почечной недостаточности
Стимуляция передней грудной стенки	Переменный уровень пролактина
Стресс	Включая флеботомию
Первичный гипотиреоз	См. табл. 24.4

Нарушения функции гипофиза, влияющие на репродуктивную функцию

Пролактинома и гиперпролактинемия

Сочетание аменореи и галактореи у молодой женщины является классическим проявлением пролактиномы, однако эти два симптома могут проявляться индивидуально или не проявляться вовсе [5]. Имеется множество потенциальных причин гиперпролактинемии (см. табл. 24.1 и главу 3). Механизмы репродуктивной дисфункции при гиперпролактинемии несколько различаются в зависимости от этиологии, но пролактин нарушает пульсовую выработку ГнРГ, а также непосредственно снижает продукцию ЛГ и ФСГ [6–8].

Диагноз гиперпролактинемии устанавливается путем измерения уровня пролактина в сыворотке крови в любое время суток без динамического тестирования, хотя стресс при флеботомии может вызвать незначительные подъемы уровня [9]. Ложно повышенные уровни пролактина могут быть вызваны присутствием макропролактина, также известного как big-big пролактин [10], который представляет собой комплекс пролактина и IgG, обнаруживаемых по-разному в различных иммуноанализах, но не проявляющих нормальную биологическую активность [11, 12]. Если пролактин явно повышен и причины, кроме опухолей гипофиза, исключены, следует выполнить специальную МРТ турецкого седла с контрастным веществом — гадолинием. Микропролактиномы (опухоли < 1 см в наибольшем диаметре) встречаются примерно у 1% женщин в возрасте от 20 до 40 лет. Степень повышения уровня пролактина примерно пропорциональна размеру опухоли [14]. Опухоль, не секретирующая пролактин, может вызвать гиперпролактинемию путем компрессии ножки гипофиза и нарушения доставки дофамина, но пролактин редко, если вообще когда-либо, поднимается выше 250 нг/мл. Например, у пациента с размерами гипофиза 3 см и пролактином 150 нг/мл, вероятно, нет пролактиномы. В случаях

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

World peace!

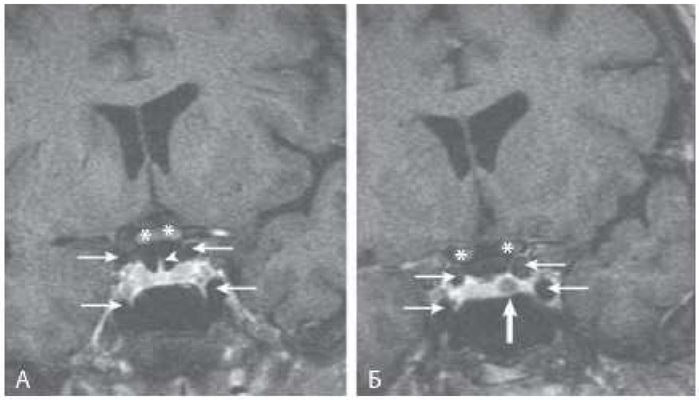


РИС. 24.2. МРТ при микроаденоме гипофиза: А. Гипофиз в норме. На Т1-взвешенном корональном изображении после контрастирования гадолинием гипофиз визуализируется в области высокого сигнала ниже стебля гипофиза (*наконечник стрелы*). Сонные артерии обозначены *тонкими стрелками*, зрительные нервы — *звездочками*; **Б.** Микроаденома гипофиза. *Толстая стрелка* показывает опухоль как гипоинтенсивный участок внутри гипофиза с высоким уровнем сигнала

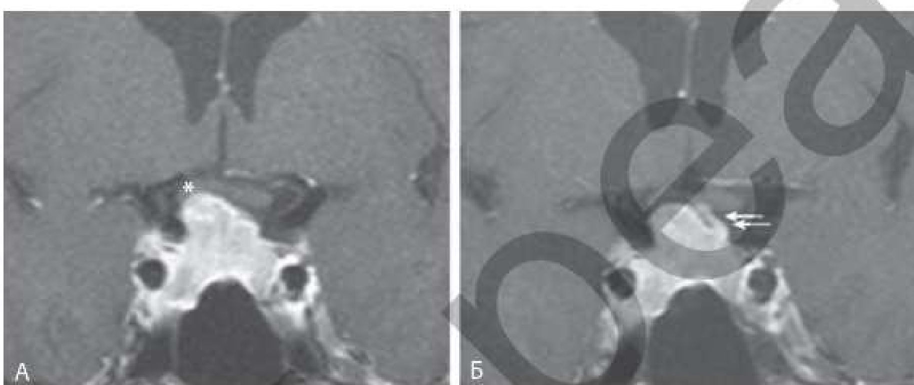


РИС. 24.3. Макропролактинома и ответ на каберголин: А. Т1-взвешенное корональное изображение после контрастирования гадолинием при диагностике при уровне пролактина в сыворотке крови 350 нг/мл. Опухоль компремирует зрительный нерв справа (слева для читателя*); **Б.** После 3 месяцев лечения каберголином в дозе 0,5 мг 2 раза в неделю уровень пролактина в сыворотке крови снизился до 10 нг/мл. Стала визуализироваться ножка гипофиза (*стрелки*), и опухоль больше не примыкает к зрительному нерву (*черный ободок*, отделяющий опухоль от зрительного нерва)

больших опухолей гипофиза однако с умеренным повышением уровня пролактина измерение пролактина должно быть повторено с разведениями для выявления «хук-эффекта высокой дозы», который искусственно снижает анализируемое значение [17]. ГР — это мощный пролактоген у человека; следовательно, галакторея при умеренно повышенном пролактине и опухоли гипофиза может быть вторичной на фоне соматотропиномы, а не пролактиномы [18]. На Т1-взвешенной МРТ с контрастированием гадолинием микропролактиномы, как правило, выглядят гипоинтенсивными (гипоэнхансинг) на фоне относительно нормально яркого гипофиза и обычно не искажают архитектонику железы (*рис. 24.2*). Хотя более крупные макропролактиномы имеют тенденцию к накоплению гадолиния, картина довольно изменчива, и макропролактиномы имеют тенденцию искажать архитектонику железы (*рис. 24.3*) с нижней частью ножки гипофиза, часто отклоняющейся от опухоли.

Пролактиномы обычно очень чувствительны к медикаментозной терапии агонистами дофамина (бромокриптином и каберголином) [19]. Даже при крупных и инвазивных макропролактиномах с визуальными изменениями уменьшение опухоли с помощью агонистов дофамина может быть немедленным и эффективным (см. рис. 24.3). Варианты лечения подбираются исходя из симптомов, размера опухоли и целей пациента [20]. Показания к лечению включают бесплодие, аменорею, галакторею (особенно если она спонтанная и беспокоит пациента), гипопитуитаризм и масс-эффект. Женщина с 5-миллиметровой микропролактиномой, пролактином 60 нг/мл в сыворотке крови, регулярными менструациями и только следовой экспрессируемой галактореей не нуждается в лечении, так как эти опухоли редко растут [21, 22]. В противоположность этому, та же самая женщина с бесплодием будет лечиться, если она пожелает забеременеть. Циклические эстрогены и прогестины для защиты эндометрия и костей или симптомы дефицита эстрогена — это вариант для пациентов с микропролактиномами и нерегулярными менструациями, но без галактореи и которые не планируют беременность, с низким риском роста опухоли [23–25].

Бромокриптин принимают дробно 2–3 раза в общей сложности от 2,5 до 40 мг/сут. Основными побочными эффектами бромокриптина являются тошнота, головокружение и заложенность носа. Дозу медленно повышают каждые 4–10 дней по мере переносимости

до тех пор, пока уровень пролактина в сыворотке крови не нормализуется и симптомы не исчезнут. Каберголин, вводимый в дозе от 0,25 до 2 мг 1 или 2 раза в неделю, является гораздо более мощным и лучше переносится, чем бромокриптин. Бромокриптин обычно предпочтительнее, если беременность желательна, при прекращении приема препарата после подтверждения зачатия. Было обнаружено, что применение каберголина на ранних сроках беременности не увеличивает риск выкидыша или пороков развития плода и, как правило, считается безопасным [27]. Поля зрения и уровень пролактина в сыворотке крови следует контролировать на протяжении всей беременности и в период лактации, особенно при макропролактиномах. МРТ без контраста проводится при подозрении на рост опухоли, и прием каберголина возобновляется для предотвращения нарушений зрения и/или гипопитуитаризма во время беременности.

В некоторых случаях, особенно когда опухоль перестает визуализироваться на МРТ, каберголин можно отменить через 2–5 лет без рецидива гиперпролактинемии [28]. Длительное лечение высокими дозами каберголина при болезни Паркинсона редко ассоциировалось с патологией сердечных клапанов [29, 30] из-за агонизма серотониновых рецепторов каберголином, но не бромокриптином. На эхокардиографии у пациентов с пролактиномой, получавших каберголин, была выявлена примерно трехкратно повышенная распространенность бессимптомной легкой или умеренной трикуспидальной регургитации, особенно при более высоких кумулятивных дозах. Следовательно, пациентам, получающим каберголин, необходимо периодическое обследование сердца и показана эхокардиография, если выслушивался шум или если требуется лечение высокими дозами.

Хирургические пособия и лучевая терапия предназначены в первую очередь для редких видов опухолей, не восприимчивых к агонистам дофамина, а также для пациентов при непереносимости этих препаратов [20]. Хирургическое лечение наиболее эффективно при микроаденомах, причем показатели положительного эффекта приближаются к 90% для микроаденом, но составляют только около 60% для макропролактином [33, 34]. Достоверным доказательством излечения является содержание пролактина менее 2 нг/мл непосредственно после операции. Лучевая терапия занимает не менее года, чтобы значительно снизить уровень пролактина и остановить рост опухоли. Сообщалось о возобновлении овуляторных циклов и спонтанном зачатии после использования радиохирургического гамма-ножа [35].

Иногда у пациенток наблюдаются нормопролактинемическая галакторея и регулярные менструации. Если беспокоит галакторея, лечение бромокриптином или каберголином для снижения уровня пролактина до менее чем 2 нг/мл эффективно для остановки галактореи [36]. Длительность необходимой терапии примерно пропорциональна продолжительности периода, в течение которого присутствует галакторея. Пациенткам следует рекомендовать носить плотный бюстгальтер или повязку и избегать как стимуляции сосков, так и самотестирования на спонтанную выработку молока во время курса терапии.

Среди мужчин большинство пациентов с пролактиномой обращаются к врачу с макропролактиномами и заметно повышенными значениями пролактина [37]. У мужчин имеются симптомы, связанные либо с масс-эффектом, такие как потеря зрения и диплопия, либо с гипогонадизмом, включая усталость, снижение либидо и эректильную дисфункцию [38]. Галакторея встречается редко, но наблюдается при наличии гинекомастии и тяжелой гиперпролактинемии. Количество сперматозоидов обычно снижается только после многолетней гиперпролактинемии. Показаниями к лечению являются масс-эффект и гипопитуитаризм. Гипогонадизм, связанный с пролактиномами у мужчин, часто хорошо реагирует на терапию агонистами дофамина, если только продолжительность гипогонадизма не увеличивается. Эректильная дисфункция при гиперпролактинемии не всегда улучшается при заместительной терапии тестостероном, при отсутствии нормализации уровня пролактина [38, 39]. При терапии агонистами дофамина количество сперматозоидов не сразу восстанавливается и может не вернуться к норме после многих месяцев терапии.

Акромегалия

Акромегалия возникает в результате избыточной выработки ГР и ИФР-1 и сопровождается ростом скелета конечностей и мягких тканей. Поскольку симптомы проявляются слабо и постепенно, диагноз может быть не поставлен в течение нескольких лет. Дополнительные симптомы и осложнения включают усталость, апноэ во сне, гипергидроз, головную боль и синдром запястного канала. У большинства пациентов при акромегалии имеется ГР-секретирующая опухоль гипофиза (соматотропинома), менее 10% имеют ГнРГ-продуцирующие опухоли, обычно нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Менструальные нарушения наблюдаются, когда эффект опухолевой массы нарушает доставку гипоталамических рилизинг-факторов в переднюю часть гипофиза или когда развивается гиперпролактинемия. Прямое действие ГР может вызвать галакторею; однако существуют также опухоли, которые выделяют ГР и пролактин, что затрудняет диагностику [40]. Одновременная секреция пролактина не является предиктором лучшего ответа на терапию агонистами дофамина [41].

Сывороточный ИФР-1, скорректированный на пол и возраст или стадию по Таннеру, является лучшим скрининговым тестом для акромегалии. Повышения ИФР-1 плюс изменений конечностей у пациента с опухолью гипофиза обычно достаточно для постановки диагноза. Формальное тестирование подавления ГР со 100 г глюкозы (в норме ГР < 0,1 нг/мл у мужчин или < 1 нг/мл у женщин) используется главным образом для оценки ответа на терапию, когда показатели ИФР-1 неоднозначны, используется значение < 0,4 или < 1 нг/мл в качестве маркера ремиссии [43]. Гигантизм возникает, когда опухоль образуется до закрытия эпифиза [44, 45]. Генетические причины акромегалии и гигантизма включают множественную эндокринную

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

неоплазию типа 1 (ген MEN1, MEN1), синдром Карнея (ген PRKA1A) и семейную изолированную аденому гипофиза (ген FIPA, AIP) [46].

Комбинированное лечение — стандарт при типичной инвазивной соматотропиноме (*рис. 24.4*). При крупных опухолях часто требуются как транссфеноидальная хирургия, так и иногда краниотомия, чтобы уменьшить опухоль в достаточной степени для проведения медикаментозной или лучевой терапии [47], при микроаденомах частота излечения высока, а гипопитуитаризм редко развивается у опытных нейрохирургов, проводящих операции на гипофизе [48]. Истинные соматотропиномы иногда реагируют на высокие дозы агонистов дофамина снижением секреции ГР и/или уменьшением опухоли [49]. Многие соматотропиномы экспрессируют рецепторы СС, в первую очередь типа 2 (SST2), и остаются чувствительными к агонистам СС, таким как октреотид или ланреотид, назначаются в виде ежемесячных внутримышечных или глубоких подкожных инъекций длительного действия по 10–40 мг или 60–120 мг соответственно. Хотя в более ранних сообщениях предполагалась нормализация ГР и ИФР-1 у 70% пациентов, более поздние исследования показывают, что менее чем у 40% пациентов состояние нормализуется при терапии агонистами СС [50, 51]. Более чем в половине случаев происходит некоторое уменьшение соматотропином у пациентов, получавших аналоги СС, но степень регрессии не столь выражена, как при пролактиномах у пациентов, получавших агонисты дофамина.

Пэгвисомант, антагонист рецептора ГР, который модифицируется полиэтиленгликолем, нормализует ИФР-1 у 95% пациентов во время начальных испытаний [52], но долгосрочные исследования показывают, что вероятность успеха составляет от 60 до 65% [53]. Препарат вводят подкожно в дозе 40 мг в качестве нагрузочной дозы, затем от 10 до 30 мг/сут, и он обычно хорошо переносится, за исключением повышения уровня трансаминаз в редких случаях. Было обнаружено, что пасиреотид, который связывается с SST5 с более высокой аффинностью, чем октреотид, позволяет достичь биохимического контроля у большего числа пациентов, чем октреотид или ланреотид, но вызывает высокую гипергликемию [54, 55]. Содержание ГР обычно повышается во время беременности из-за секреции плацентарного ГР, который является продуктом отдельного гена, нежели гипофизарный ГР. Соответственно, во время беременности медикаментозное лечение обычно не проводится.

Болезнь Кушинга

Гиперкортизолемия на фоне АКТГ-продуцирующих опухолей гипофиза вызывает бесплодие как вследствие воздействия глюкокортикоидов на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему, так и вследствие масс-эффекта, если он вызван макроаденомой. Эта тема будет рассмотрена ниже в разделе про надпочечники, а основные моменты при гипопитуитаризме на фоне макроаденом такие же, как обсуждалось ранее.

Другие макроаденомы

Многие аденомы гипофиза являются несекретирующими, что означает, что они не производят значительного количества биологически активных гормонов. Большинство из этих опухолей, однако, происходят из гликопротеиновой гормональной клеточной линии и экспрессируют мРНК для общей α-субъединицы и/или β-субъединицы ЛГ, ФСГ или ТТГ, но гликопротеиновые продукты биологически неактивны из-за неправильного гликозилирования, димеризации и сборки [57]. Как правило, эти опухоли проявляются симптомами, обусловленными масс-эффектом (потеря зрения, головная боль) и/или гипопитуитаризмом. В отличие от пролактином, эти опухоли, как правило, устойчивы к медикаментозной терапии. Показания к хирургическому вмешательству включают нарушения зрения или другие масс-эффекты и выраженный гипопитуитаризм, такой как дефицит АКТГ или пангипопитуитаризм. Для женщин с пангипопитуитаризмом и бесплодием необходима индукция овуляции с помощью гонадотропинов, как обсуждалось в других главах. У мужчин фертильность восстанавливается с помощью ХГЧ от 1000 до 2000 единиц 2–3 раза в неделю для нормализации тестостерона, с добавлением рекомбинантного ФСГ от 25 до 75 МЕ 3 раза в неделю, если это необходимо [58].

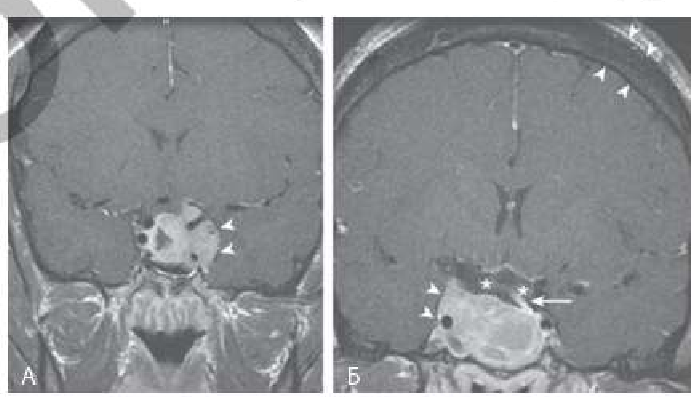


РИС. 24.4. Магнитно-резонансное изображение инвазивных соматотропином: А. Опухоль захватывает каротидный синус слева (для читателя справа, наконечники стрелок) и компремирует зрительный нерв с этой стороны; **Б.** Опухоль имеет неоднородную интенсивность вследствие внутреннего кровоизлияния, прорастает в каротидный синус справа (от читателя слева, наконечники стрелок). Ножка (стрелка) видна слева (от читателя справа), но нормальный гипофиз неразличим. Зрительные нервы (*) не нарушены, а диплоическое пространство (между наконечниками стрелок) расширено

World peace!

Лимфоцитарный гипофизит

Лимфоцитарная инфильтрация гипофиза — редкое заболевание, которое чаще всего встречается у женщин после родов [59]. Распространенными проявлениями являются головная боль и отсутствие лактации после родов из-за нарушения выработки пролактина или полиурия и полидипсия из-за несахарного диабета. У некоторых женщин симптомы относительно не выражены, но со временем у них развивается аменорея или неспецифические симптомы гипопитуитаризма. Паттерн гипофизарной недостаточности весьма вариабелен и часто соответствует паттерну, значительно отличающемуся от того, что наблюдается при макроаденомах, таких как дефицит АКТГ и ТТГ при несахарном диабете, но сохранном уровне ГР и гонадотропинов. Во время активной фазы МРТ показывает симметрично увеличенный гипофиз и ножку с заметным усилением гадолинием. После того как произошло повреждение и болезнь вступила в ремиссию, на МРТ может выявляться частично пустое турецкое седло. Метилпреднизолон в острой фазе иногда эффективен [61], но функция гипофиза при ее утрате редко восстанавливается.

Ингибитор иммунных мишеней ипилимумаб, моноклональное антитело к цитотоксическому Т-лимфоцитарному антигену 4 (анти-CTLA-4), провоцирует развитие лимфоцитарного гипофизита у 10–15% пациентов, преимущественно мужского пола [62, 63]. Напротив, ниволумаб и другие моноклональные антитела к программируемому белку клеточной смерти-1 (PD-1) вызывают гипофизит только в 1% случаев. Неспецифическими симптомами являются головная боль и усталость, а симметричное увеличение гипофиза видно на МРТ. Дефицит ТТГ является наиболее распространенной эндокринопатией, а первичная дисфункция щитовидной железы также встречается до 10% пациентов [64]; следовательно, как ТТГ, так и свободный T_4 следует контролировать у пациентов, получающих ипилимумаб. Вторичная недостаточность надпочечников и гипогонадизм также распространены, в отличие от дефицита ГР. Хотя у таких пациентов во время лечения обычно беременность отсутствует, ипилимумаб может вызвать длительную ремиссию рака, а гипофизит приводит к хроническим эндокринопатиям у выживших пациентов.

Другие нарушения, влияющие на гипофиз

Гранулематозные заболевания, такие как саркоидоз и туберкулез, могут поражать гипоталамус и гипофиз, также вызывая центральный гипогонадизм. Гипопитуитаризм может быть начальным проявлением саркоидоза, в то время как в других случаях имеется нейросаркоидоз с такими проявлениями, как неврит зрительного нерва. МРТ показывает утолщение мозговых оболочек с аномалиями гипоталамуса и гипофиза или без них. В гипоталамусе и гипофизе также развиваются другие опухоли, включая герминомы и лимфомы. Карциномы метастазируют в гипофиз, в первую очередь в ножку. Несахарный диабет — это часто встречающееся проявление, а гипогонадизм — одно из наиболее частых проявлений гипопитуитаризма при этих опухолевых заболеваниях.

Гемохроматоз (первичный или вторичный) и амилоидоз являются инфильтративными заболеваниями, вызывающими гипопитуитаризм. Классическая триада включает дисфункцию печени, бронзовый цвет кожи и сахарный диабет («бронзовый диабет»), но также распространены артропатия, кардиомиопатия и различные эндокринопатии, включая надпочечниковую недостаточность [67] и гипогонадотропный гипогонадизм [68]. Отложение железа в гипоталамусе характеризуется нарушением выработки ГнРГ из рилизинг-гормонов. Гемохроматоз — одно из немногих расстройств, при котором мужская репродуктивная система более уязвима к нарушению, чем женская, изза ежемесячных менструаций у женщин. Некоторые причины гипопитуитаризма связаны с географическими причинами, такими как геморрагический гипопитуитаризм после укусов гадюк в Юго-Восточной Азии [69]. Генетические причины гипопитуитаризма рассматриваются в главе 17.

Нарушения функции надпочечников

- Особенности синдрома Кушинга включают проксимальную миопатию, несветлеющие пурпурные стрии, атрофию дермы и непропорциональное накопление жировой ткани в области головы и шеи.
- Глюкокортикоидная терапия для женщин с классическим дефицитом 21-гидроксилазы (21OHD), планирующих беременность, должна титроваться до достижения уровня прогестерона в фолликулярную фазу < 0,6 нг/мл (2 нмоль/л).
- Базальный или стимулированный косинтропином 17-гидроксипрогестерон (17OHP) > 1000 нг/дл (30 нмоль/л) и генотипирование CYP21A2 являются достоверными факторами диагностики неклассического дефицита 21-OH-прогестерона среди женщин с гирсутизмом и олигоменореей.

Обзор

Надпочечники состоят из коры с тремя различными зонами и мозгового вещества. Мозговое вещество является дериватом симпатической нервной системы и вырабатывает адреналин. Стероид-продуцирующие клетки коры расположены в самой внешней зоне клубочка, которая производит альдостерон. Пучковая зона производит кортизол. Ретикулярная зона синтезирует предшественник андрогена ДГЭА-С. ДГЭА и ДГЭА-С метаболизируются до тестостерона в периферических тканях, а надпочечники вырабатывают небольшое количество андростендиона и тестостерона [70]. Надпочечники также производят довольно большое количество 11β-гидроксиандростендиона [71], главным образом через 11β-гидроксилирование андростендиона, который метаболизируется до мощных андрогенов 11β-гидрокситестостерона и 11-кетотестостерона [72]. АКТГ является основным регулятором выработки кортизола и ДГЭА-С (см. рис. 24.1), тогда как синтез альдостерона в основном стимулируется ренин-ангиотензиновой системой и калием.

Заболевания надпочечников, вызывающие гормональную недостаточность, редко непосредственно снижают фертильность, но определенные состояния

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

избытка гормонов способствуют бесплодию, особенно у женщин. У мужчин фракция адреналовых ДГЭА-С и других 19-углеродных стероидов в концентрации тестостерона циркулирующей крови обычно невелика, но у женщин переменное количество тестостерона и всех 11-кетотестостеронов обычно имеет непосредственно надпочечниковое происхождение или синтезируется из предшественников, синтезированных в надпочечниках. Следовательно, нарушения, повышающие выработку ДГЭА надпочечниками, вызывают у женщин гиперандрогенемию, которая может снизить фертильность. Гиперкортизолемия может подавлять выработку гонадотропинов у женщин и в меньшей степени у мужчин. В этой главе мы не будем обсуждать первичный альдостеронизм, недостаточность надпочечников или феохромоцитомы, поскольку эти расстройства изолированно редко нарушают фертильность.

Нарушения со стороны надпочечников, влияющие на репродуктивную функцию

Синдром Кушинга

Синдром Кушинга классифицируется как ятрогенный или эндогенный, а эндогенный синдром Кушинга характеризуется как АКТГ-зависимый или АКТГ-независимый (*табл. 24.2*). Большинство случаев синдрома Кушинга является АКТГ-зависимыми, наиболее распространенной причиной являются АКТГ-продуцирующие опухоли гипофиза, которые называются болезнью Кушинга. Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого синдрома Кушинга также включает эктопическую продукцию АКТГ или КРГ нейроэндокринными карциномами, чаще всего при мелкоклеточном раке легкого, или нейроэндокринными опухолями передней доли, ранее называвшимися «карциноидными» опухолями тимуса, бронхов или поджелудочной железы, а также феохромоцитомами и медуллярным раком щитовидной железы [73]. АКТГ-независимый синдром Кушинга вызывается односторонними аденомами или карциномами и двусторонней микронодулярной или макронодулярной гиперплазией. Болезнь Кушинга чаще всего встречается у молодых женщин, и выработка ДГЭА-С преимущественно повышена при АКТГ-зависимых формах синдрома Кушинга, чем при АКТГ-независимых формах. Следовательно, болезнь Кушинга у женщин является наиболее актуальной формой гиперкортизолемии, которая ухудшает репродуктивную функцию.

Клинические проявления избытка кортизола могут быть слабо заметны на ранней стадии, когда диагноз наиболее сложно поставить, но польза от лечения и потенциал для полного выздоровления наиболее высоки. Кортизол — это катаболический гормон, который вызывает липолиз и перераспределение жира, а также разрушение тканей организма, таких как мышцы, кожа и кости. Центральное ожирение является заметным и распространенным симптомом, с непропорциональным накоплением жира в области лица и шеи. Дорсоцервикальная жировая подушечка («буйволиный горб») является хорошо известной особенностью синдрома Кушинга, но надключичные жировые депо более специфичны для этого расстройства, особенно у человека, не страдающего ожирением (*рис. 24.5*). Наблюдается гипертрофия лицевого и верхнего отделов грудной клетки (см. рис. 24.5), и у женщин часто развивается гирсутизм.

Проксимальная мышечная слабость и истончение кожи — две очень характерные особенности синдрома Кушинга, и остеопороз у тучного человека также должен вызывать подозрение [73]. Пациенты сталкиваются с трудностями при вставании со стула, подъеме по лестнице или выходе из машины, расчесывании волос или замене лампочки над головой. Истончение кожи и хрупкость капилляров вызывают появление легких кровоподтеков, и если увеличение веса происходит быстро, то образующиеся стрии имеют фиолетовый цвет и не белеют, что является следствием кровоизлияний в заново образующуюся кожу из хрупких кровеносных сосудов. Эти стрии располагаются на животе и боках, возле подмышечных впадин, а также на бедрах и груди. Пурпурные стрии более 1 см очень специфичны для гиперкортизолиемии; однако эти признаки развиваются поздно и только у женщин репродуктивного возраста с тяжелым заболеванием.

Наиболее распространенный сценарий, при котором следует подозревать синдром Кушинга, — это развитие у молодой женщины олигоменореи и гирсутизма, которые можно ошибочно принять за обычный СПКЯ. Анамнез возникновения гирсутизма после 25 лет или специфические признаки гиперкортизолемии, такие как легкие кровоизлияния, истончение кожи, слабость проксимальных мышц и остеопороз, должны побудить к скринингу на синдром Кушинга.

Диагноз гиперкортизолемии может вызывать затруднения на ранних стадиях заболевания из-за высокой степени совпадения с нормой. Диагностика основана на принципах, что скорость выработки кортизола повышается, а нормальный суточный ритм нарушается и не происходит подавление выработки кортизола [76]. Эти принципы используются при определении 24-часового свободного кортизола мочи [77], измерениях кортизола поздней ночью в слюне [78] или в сыворотке крови [75] и при ночном тестировании с подавлением дексаметазоном [79]. Ограничения тестирования выходят за рамки этой главы, но читатель должен знать, что встречаются как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. Следовательно, тесты часто следует повторять несколько раз, прежде чем диагноз может быть поставлен или исключен.

Как только гиперкортизолиемия будет подтверждена, измерение АКТГ позволит определить, является ли заболевание АКТГ-зависимым или АКТГ-независимым.

Табл. 24.2. Этиология эндогенного синдрома Кушинга

АКТГ-независимый	Аденома коры надпочечников. Карцинома коры надпочечников. Макронодулярная гиперплазия. Микронодулярная гиперплазия
АКТГ-зависимый	Кортикотропная опухоль (болезнь Кушинга). Кортикотропная гиперплазия. Синдром эктопической выработки АКТГ. Синдром эктопической выработки КРГ

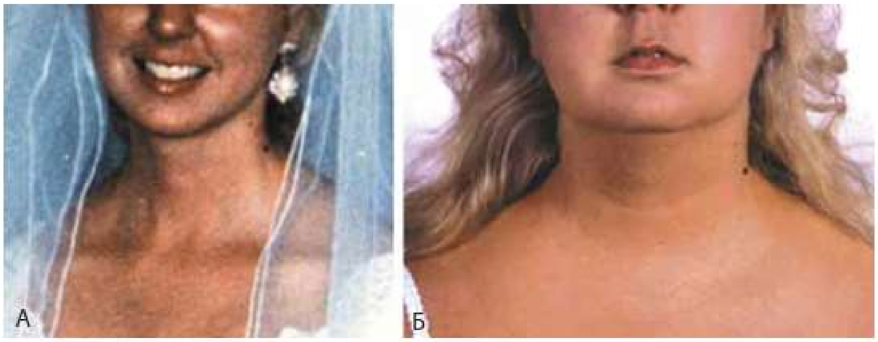


РИС. 24.5. Минимальные клинические признаки синдрома Кушинга: А. Внешний вид женщины за 4 года до постановки диагноза; **Б.** Внешний вид женщины во время постановки диагноза, видны плетора лица и утрата контуров ключиц из-за надключичной жировой ткани

Если АКТГ-независимым (АКТГ < 5 пг/мл), то показана компьютерная томография брюшной полости с визуализацией надпочечников. Пациенты с ранним АКТГ-независимым синдромом Кушинга будут иметь низкий, но не подавляемый АКТГ (от 5 до 15 пг /мл), и эти пациенты должны пройти серийное тестирование до тех пор, пока диагноз не будет уточнен [80]. Если АКТГ нормален или повышен, то следующим этапом является МРТ гипофиза с контрастированием гадолинием. Ограничение при визуализации гипофиза заключается в том, что небольшие аномалии гипофиза встречаются часто, и около половины пациентов с болезнью Кушинга не имеют видимой опухоли на МРТ. Чтобы окончательно исключить синдром эктопической продукции АКТГ, проводится забор крови из нижнего каменистого синуса [81]. Кровь, дренирующую обе стороны гипофиза, отбирают из нижних каменистых синусов после стимуляции овечьим КРГ (болюсное введение 100 мкг), и значения АКТГ в этих образцах сравнивают с теми, которые были получены в периферической крови, взятой одновременно. Повышение уровня АКТГ в крови из нижнего каменистого синуса более чем в 3 раза по сравнению с периферической кровью является надежным доказательством наличия гипофизарного источника АКТГ [82]. Нейроэндокринные опухоли, вызывающие эктопическую продукцию АКТГ, обычно идентифицируют с помощью послойной визуализации грудной клетки, живота и таза или с помощью сцинтиграфии СС-рецепторов. ПЭТ-сканирование [68 Ga] — DOTATATE и DOTATOC более чувствительны, чем [In^{111}] в исследованиях пентетреотида ОФЕКТ [83], но скрытые опухоли редко идентифицируются с помощью сцинтиграфии после отрицательных результатов послойной визуализации [84].

Лечение синдрома Кушинга в основном хирургическое. Болезнь Кушинга лечится с помощью транссфеноидальной аденомэктомии гипофиза, но даже в руках опытных хирургов долгосрочные показатели излечения не превышают 80% [82]. Если болезнь не купируется, рекомендованы повторные операции, лучевая терапия и даже двусторонняя адреналэктомия. В практике применялось консервативное лечение с помощью метирапона, кетоконазола и трилостана, но при тяжелых заболеваниях редко бывало эффективным. Мифепристон в высоких дозах блокирует глюкокортикоидные рецепторы и улучшает катаболические и метаболические процессы при всех формах синдрома Кушинга [85], но ренальные и гемодинамические проявления гипертонии и гипокалиемии следует корректировать отдельно. Каберголин эффективен в уменьшении гиперкортизолемии для небольшой группы опухолей гипофиза, которые экспрессируют дофаминовые рецепторы 2-го типа. Кроме того, многие кортикотропные опухоли экспрессируют sst5, но не экспрессируют sst2, поэтому, хотя октреотид редко эффективен в снижении секреции АКТГ, пасиреотид в большинстве случаев снижает выработку АКТГ и кортизола [87]. После кажущегося излечения болезни Кушинга у пациентов могут развиваться рецидивы много лет спустя, и скрининг с определением ночного кортизола в слюне является наиболее чувствительным тестом для выявления лабораторного рецидива [88, 89]. Напротив, АКТГ-независимый синдром Кушинга обычно излечивается односторонней или двусторонней адреналэктомией, за исключением случаев неоперабельной или метастатической карциномы коры надпочечников.

Врожденная гиперплазия надпочечников: дефицит 21-гидроксилазы

Проявления дефицита 21-гидроксилазы у ребенка как интерсексуального расстройства обсуждались в других разделах (см. главы 4, 16 и 17), поэтому здесь обсуждение будет ограничено взрослыми с классическими и неклассическими формами дефицита 21-гидроксилазы. Среди всех форм ВГН дефицит 21-гидроксилазы является на сегодняшний день наиболее распространенной, на долю которой приходится более 90% случаев [90]. Классический дефицит 21-гидроксилазы вызван мутациями в гене CYP21A2, которые серьезно снижают активность кодируемого фермента P450 21A2 до менее чем 2% от активности дикого типа. Почти все эти пациенты имеют клинические проявления и нуждаются в заместительной терапии глюкокортикоидами и минералокортикоидами. Более легкие мутации, в частности V281L аллель, — причина неклассического дефицита 21-гидроксилазы (*табл. 24.3*) [92]. У мужчин неклассический дефицит 21-гидроксилазы диагностируется редко, за исключением случаев выявления признаков преждевременного полового созревания (волосы на теле, акне, скачок роста). У женщин при

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 24.3. Дефицит 21-гидроксилазы

Форма	Типичные мутации
Классический	
Соль-теряющий	Крупные делеции, 656A/C-G*, G110del8nt, Q318XR356W,* R483P, I236N,+ V237E,+ M239K
Только вирилизующий**	656A/C-G,* I172N, R356W*
Неклассический	P30L, V281L, R339H, P453S

* Может быть связан либо с соль-теряющей, либо с простой вирилизирующей формой заболевания; ** Все пациенты с классическим дефицитом 21-гидроксилазы склонны к солевому истощению при физиологическом стрессе, но адреналовые кризы наиболее сильно выражены в младенчестве.



РИС. 24.6. Компьютерная томография надпочечников у женщины с неклассическим дефицитом 21-гидроксилазы, диагностированным в возрасте 50 лет. У пациентки наблюдался как тяжелый гирсутизм, так и быстрый соматический рост в детском возрасте при нормальных наружных гениталиях. В репродуктивном возрасте наблюдались регулярные менструации, трое родов без терапии глюкокортикоидами или индукции овуляции. При скрининге лабораторные показатели составляли: тестостерон 179 нг/дл, глобулин, связывающий половые гормоны, 52 нмоль/л, дегидроэпиандростерон сульфат 427 мкг/дл, адренокортикотропный гормон 16 пг/мл и 17-гидроксипрогестерон (17-ОН прогестерон) от 1100 до 2500 нг/дл. 17-ОН прогестерон поднялся до более чем 17 000 нг/дл при стимуляции косинтропином, что позволило установить диагноз дефицита 21-гидроксилазы. Увеличенные, но нормально сформированные надпочечники обозначены *стрелками*.

неклассическом дефиците 21-гидроксилазы развиваются гиперандрогения, которая проявляется гирсутизмом, акне и нерегулярными менструациями [93], но не у всех пациентов развивается симптоматика или требуется лечение. Точно так же у пациентов при средней степени тяжести часто заболевание не диагностируется до достижения совершеннолетия, особенно у мужчин (*рис. 24.6*). Во многих странах тестирование на дефицит 21-гидроксилазы является частью процедур скрининга для новорожденных, поэтому у большинства новорожденных он идентифицируется до того, как возникает адреналовый криз, даже если он не сопровождается генитальной амбивалентностью.

Диагностика дефицита 21-гидроксилазы основана на повышении концентрации 21-дезоксистероидов в циркулирующей крови, в частности 17-ОН-прогестерона. Содержание 17-ОН-прогестерона более 10 000 нг/дл в сыворотке крови при заборе случайной пробы и кортизола менее 5 мкг/дл в сыворотке крови позволяет установить диагноз классического дефицита 21-гидроксилазы у мужчин и женщин, и потребность в тестировании в динамике требуется редко [94]. В случае неклассического варианта заболевания содержание 17-ОН-прогестерона в утренней пробе сыворотки крови более 200 нг/дл должно побудить к повторному измерению уровня кортизола и 17-ОН-прогестерона через 30–60 минут после введения косинтропина (250 мкг внутривенно или внутримышечно). Значения 17-ОН-прогестерона после введения косинтропина в диапазоне от 1000 до 10 000 нг/дл типичны для неклассического дефицита 21-гидроксилазы [95–97]. Если лабораторные данные неоднозначны, можно провести генетическое тестирование ДНК клеток периферической крови на наличие мутаций в гене CYP21A2.

Набор мутаций, обычно встречающихся при дефиците 21-гидроксилазы, ограничен молекулярным механизмом, ответственным за развитие большинства случаев заболевания. Ген CYP21A2 расположен в дублированном локусе внутри области HLA на хромосоме 6p, которая содержит гены для четвертого компонента комплемента. В дуплицированной области ДНК, соответствующая гену CYP21A2, заменяется псевдогеном CYP21A1P [98, 99]. Этот псевдоген содержит несколько мутаций, которые делают соответствующую мРНК и белок нефункциональными. Причиной развития большинства случаев дефицита 21-гидроксилазы является конверсия генов, в которых часть или весь ген CYP21A2 заменяется соответствующей областью псевдогена CYP21A1P. Следовательно, спектр мутаций и глобальная распространенность дефицита 21-гидроксилазы довольно последовательны, но некоторые мутации особенно часто встречаются в конкретных популяциях, таких как мутация интрона 2 A-to-G у юпикских эскимосов, что объясняет высокую распространенность классического дефицита 21-гидроксилазы в этой популяции [101]. Иногда вместо этого обнаруживаются истинные точечные мутации [102]. Точно выявить гетерозиготных носителей позволяет генетическое тестирование, тогда как значения 17-ОН-прогестерона даже после стимуляции косинтропином показывают широкий диапазон совпадения со значениями у здоровых людей обоих полов. Механизмы снижения фертильности у женщин при классическом дефиците 21-гидроксилазы являются сложными, хотя у таких пациенток рождались здоровые младенцы женского пола. Хроническая гиперандрогенемия, хотя и имеет преимущественно надпочечниковое происхождение, способствует хронической олигоановуляции. Кроме того, у многих женщин при дефиците 21-гидроксилазы развивается вторичный СПКЯ с характерной морфологией яичников, гиперплазией текальной ткани и избытком андрогенов в яичниках [104]. Подавление метаболизма 17-ОН-прогестерона вызывает накопление прогестерона надпочечников перед ферментативным дефектом, а высокие концентрации прогестерона в циркулирующей крови ухудшают созревание и имплантацию в эндометрии. Однако чрезмерное назначение синтетических глюкокортикоидов может подавлять гонадотропины и вызывать

непереносимость глюкозы с сопутствующими репродуктивными нарушениями [106].

Женщины с вирилизацией наружных половых органов сталкиваются с дополнительными препятствиями для фертильности, связанными с анатомическими соображениями. Известно, что стеноз влагалища либо до реконструктивной операции, либо после неоптимального вмешательства и/или дилатации вызывает диспареунию [107, 108], которая препятствует половому акту. Аномалии развития влагалища также нарушают депонирование сперматозоидов, а высокие концентрации циркулирующего прогестерона препятствуют проникновению сперматозоидов и оплодотворению. Не следует недооценивать психосоциальные последствия. Влияние пренатального и/или раннего воздействия андрогенов, психологическая адаптация к маскулинизации и наличие сексуальной дисфункции — все это может быть значимыми факторами, способствующими гендерной идентичности и сексуальным предпочтениям женщин при ВГН [111].

Женщин с неклассическим заболеванием чаще всего выявляют во время диагностики по поводу гирсутизма, олигоменореи или бесплодия, имитирующего СПКЯ. Трудно отличить неклассический дефицит 21-гидроксилазы от идиопатического СПКЯ на основании клинических особенностей [93, 112], поэтому гайдлайны предполагают скрининг на неклассический дефицит 21-гидроксилазы с 17-ОН-прогестероном перед постановкой диагноза СПКЯ. Более тщательные исследования показывают, что частота бесплодия или хронической ановуляции у женщин при неклассическом дефиците 21-гидроксилазы не намного выше, чем в общей популяции. Тем не менее, если бесплодие и/или хроническая ановуляция присутствуют у женщины с неклассическим дефицитом 21-гидроксилазы, состояние этих женщин часто улучшается в результате заместительной терапии глюкокортикоидами при попытке забеременеть. Любопытно, что около 70% женщин с неклассическим дефицитом 21-гидроксилазы в одной большой группе наблюдений являются сложными гетерозиготами для одного неклассического и одного классического аллеля, тогда как большинство должно быть гомозиготным для неклассических аллелей, учитывая популяционные оценки несущих частот. Этот результат говорит о том, что пациенты с менее выраженным дефицитом 21-гидроксилазы редко обращаются за медицинской помощью. Кроме того, загадочный и в значительной степени бессимптомный неклассический дефицит 21-гидроксилазы был обнаружен у 4% родителей с детьми, страдающими классическим дефицитом 21-гидроксилазы [115], все они были гетерозиготными носителями классических аллелей.

Недостаточно данных для составления руководства по оптимальному ведению взрослых с дефицитом 21-гидроксилазы либо для долгосрочной замены глюкокортикоидов, либо для улучшения фертильности [94, 116]. Ряд схем лечения используется без очевидного обоснования, хотя удобство однократного ежедневного приема благоприятствовало использованию более мощных глюкокортикоидов, включая преднизон, преднизолон и дексаметазон [117]. В крупном обсервационном исследовании, проведенном в Англии, пациенты при дефиците 21-гидроксилазы характеризовались низкорослостью и страдали ожирением, с плохими показателями здоровья и качеством жизни, и чрезмерно интенсивное лечение глюкокортикоидами, по-видимому, было обычным явлением [118]; исследование нативного анамнеза в Национальном институте здравоохранения выявило аналогичные результаты [119]. Следовательно, в качестве длительной терапии у женщин рекомендуется минимальное количество заместительного лечения глюкокортикоидами для поддержания уровня тестостерона в приемлемом диапазоне, хотя эта доза и целевые значения стероидов варьируются у разных людей. Уровень 21-гидроксилазы в сыворотке крови не должен нормализоваться, как это происходит при чрезмерно интенсивном лечении, а коррекция дозы должна основываться на значениях тестостерона и андростендиона в сыворотке крови [120]. Гидрокортизон является препаратом выбора для длительной терапии, но доза должна вводиться по крайней мере в два раздельных приема, хотя препараты с пролонгированным высвобождением находятся в стадии разработки [121–123], и непрерывные подкожные инфузии очень эффективны, но трудоемки и не одобрены [124]. Преднизолон и дексаметазон снижают выработку андрогенов более эффективно, чем гидрокортизон, особенно при утреннем подъеме уровня АКТГ и стероидов надпочечников, в случаях, когда даже перед сном гидрокортизон не очень эффективен. Пациентам с классическим дефицитом 21-гидроксилазы за редким исключением показан пожизненный прием флудрокортизона ацетата в дозах, достаточных для нормализации активности ренина плазмы и калия сыворотки крови, устранения ортостаза и поддержания баланса жидкости.

Несмотря на многочисленные препятствия для наступления беременности у женщин при дефиците 21-гидроксилазы, показатели плодовитости у женщин, которые пытаются забеременеть, превышают 90%, что эквивалентно показателям в общей популяции [125]. Ключевым фактором для зачатия, по-видимому, является снижение уровня прогестерона в фолликулярную фазу в сыворотке крови при многократном введении гидрокортизона и/или преднизолона менее чем 0,6 нг/мл (2 нмоль/л). Введение преднизолона перед сном в дозе от 0,5 до 2 мг, которое сочетается либо с дневным введением гидрокортизоном, либо с преднизолоном (одна или две дозы), по-видимому, особенно важно для наступления беременности. Индукция овуляции стандартными методами и препаратами может быть необходима, несмотря на оптимальные схемы заместительной терапии гормонами надпочечников. Несмотря на клинические особенности СПКЯ, общие с дефицитом 21-гидроксилазы, метформин и другие сенсибилизаторы инсулина не были изучены должным образом у женщин при дефиците 21-гидроксилазы. Было показано, что пренатальное лечение дексаметазоном снижает вирилизацию плода у пар, имеющих одного или нескольких детей с дефицитом 21-гидроксилазы [126], но такое лечение считается экспериментальным из-за недостаточности данных

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

о долгосрочных исходах у леченых детей с дефицитом 21-гидроксилазы или без него [94].

Практически у всех мужчин с неклассическим дефицитом 21-гидроксилазы симптоматика отсутствует, и диагноз можно поставить только с помощью генетического тестирования. У мужчин при классическом дефиците 21-гидроксилазы, напротив, часто развивается бесплодие, особенно в отсутствие контроля. Выраженный избыток андрогенов надпочечников вызывает подавление гонадотропинов с последующей атрофией клеток Лейдига, снижение выработки тестостерона в яичках и нарушение сперматогенеза [127, 128]. Заместительная терапия глюкокортикоидами часто нормализует функцию яичек, хотя первоначально часто требуются высокие дозы. Чаще всего молчащие опухоли яичек, синтезирующие гормоны надпочечников (TARTs), являются причиной мужского бесплодия при дефиците 21-гидроксилазы. Стероидпродуцирующие клетки коры надпочечников и гонад происходят из одного и того же пула предшественников во время эмбриогенеза. Миграция клеток надпочечников в супраренальное пространство может нарушаться, и клетки коры надпочечников или их предшественники, по-видимому, находятся в яичке или паху и брюшной полости. АКТГ также тропен к этим клеткам молчащих опухолей надпочечников, и при повышении АКТГ, как при плохо контролируемом дефиците 21-гидроксилазы, эти клетки образуют объемные образования, чаще всего в самом яичке. TARTs присутствует у 30–60% мужчин с дефицитом 21-гидроксилазы, и их размер больше коррелирует с объемом надпочечников, чем с измерениями отдельных стероидов [130]. УЗИ яичек является наиболее чувствительным методом диагностики, хотя многие из них определяются при пальпации. Из-за того, что яичко прикреплено к жесткой капсуле, рост TARTs ухудшает кровоток яичек и отток спермы в эякулят.

Для лечения TARTs часто требуются высокоэффективные глюкокортикоиды, такие как дексаметазон, по 1–2 мг на ночь, хотя даже эта терапия не всегда успешно уменьшает размер опухоли и восстанавливает фертильность. Комбинированная терапия с дневным введением гидрокортизона и низких доз (0,1 мг) дексаметазона перед сном также оказывается эффективной и менее токсичной, чем монотерапия дексаметазоном в более высоких дозах [133]. Хирургическая резекция TARTs компетентным урологом связана с низким риском рецидива, но с незначительным улучшением сперматогенеза или синтеза тестостерона. Этот результат, однако, может отражать предвзятость выбора при назначении хирургического вмешательства мужчинам с самыми тяжелыми клиническими проявлениями. Наличие TARTs и повышение ФСГ в сыворотке крови являются плохими прогностическими факторами для фертильности у мужчин с классическим дефицитом 21-гидроксилазы [135, 136].

Другие врожденные гиперплазии надпочечников

Другими формами ВГН, связанными с избытком андрогенов у женщин, являются дефицит 11-гидроксилазы и дефицит 3β-гидроксистероиддегидрогеназы/изомеразы. При дефиците 11-гидроксилазы, вызванной мутациями в гене CYP11B1, который кодирует P450 11B1, 11-дезоксистероиды 11-дезоксикортикостерон (ДКС) и 11-дезоксикортизол заметно повышены, а избыток ДКС вызывает гипертонию и гипокалиемию, в отличие от дефицита 21-гидроксилазы [137]. 17-OH-прогестерон в сыворотке крови при дефиците 11-гидроксилазы может быть повышен, но в гораздо меньшей степени, чем при дефиците 21-гидроксилазы с аналогичной гиперандрогенемией. При дефиците 3β-гидроксистероиддегидрогеназы/изомеразы, вызванном мутациями в гене HSD3B2, диагностически значимым соотношение стероидов являются отношения дельта-5 к дельта-4 стероидам, такие как соотношение 17-гидроксипрегненолон/кортизол, превышающие 6 стандартных отклонений от нормы [138]. Обращает на себя внимание, что концентрация тестостерона в циркулирующей крови парадоксально повышена у женщин при дефиците 3β-гидроксистероиддегидрогеназы/изомеразы. Дельта-5 стероиды ДГЭА и ДГЭА-С метаболизируются до активных андрогенов в периферических тканях и преобразуются в дельта-4 стероиды 3β-гидроксистероиддегидрогеназу 1-го типа, которая в высоких концентрациях присутствует в печени и коже, что объясняет данный феномен.

Механизмы, ответственные за бесплодие у мужчин и женщин при дефиците 11-гидроксилазы, аналогичны механизмам, ответственным за развитие дефицита 21-гидроксилазы. Лечение проводится аналогично, за исключением того, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон) полезны для контроля артериальной гипертензии во время хронической терапии. Стоит обратить внимание на то, что спиронолактон также является антагонистом рецепторов андрогенов и противопоказан женщинам, имеющим незащищенные половые акты. При дефиците 3β-гидроксистероиддегидрогеназы/изомеразы у женщин даже в самых тяжелых случаях клиторомегалия выражена слабо и лабиоскротальное сращение невелико, поэтому анатомические препятствия для беременности играют не столь важную роль, а высокий прогестерон является менее негативным фактором для фертильности, чем при дефиците 21-гидроксилазы и дефиците 11-гидроксилазы [138].

Формы ВГН, при которых нарушается выработка как андрогенов, так и эстрогенов, включают комбинированный дефицит 17-гидроксилазы/17,20-лиазы [139], вызванный мутациями в гене CYP17A1, кодирующем P450 17A1 [140], и изолированный дефицит 17,20-лиазы [141], обусловленный мутациями в CYP17A1 [142, 143] или его редокс-партнерах белках цитохроме P450-оксидоредуктазе (мутация POR G539R) [144] и цитохроме b5 [145, 146]. Хотя все пациенты с полным дефицитом 21-гидроксилазы без лечения фенотипически выглядят как женщины в предпубертате, пациентки с кариотипом 46,XX страдают хронической ановуляцией и в результате склонны к развитию крупных кистозных яичников с геморрагическими изменениями. У этих женщин могут развиться некоторые вторичные половые признаки и даже циклические менструации, если ферментативный дефект является неполным [148, 149].

Тем не менее путем аспирации яйцеклеток было проведено ЭКО [150, 151], и сообщалось о живой тройне после переноса криоконсервированных эмбрионов пациентке с частичным дефицитом 17-гидроксилазы [152]. Недавно была описана беременность со срочными родами у женщины с почти полным дефицитом 17-гидроксилазы [153]. Жизнеспособные эмбрионы были получены из начального цикла суперовуляции и ЭКО, но случился выкидыш. Основной стратегией во время второго цикла, как и в случае с живыми тройняшками, было подавление как яичникового, так и надпочечникового прогестерона агонистом ГнРГ и дексаметазоном соответственно до подготовки эндометрия эстрадиола валератом и имплантации замороженных эмбрионов. Лечение эстрогенами было прекращено в 14 недель, а ребенок родился в 30 недель.

Липоидная ВГН вследствие мутаций в гене STAR, кодирующем стероидогенный острый регуляторный белок (StAR) [154], или редко ген CYP11A1, кодирующий P450 11A1 [155], подавляет полностью синтез стероидов, хотя неклассическая форма с частичным дефицитом StAR в основном ухудшает выработку кортизола [156]. У пациентки в возрасте 46 лет при липоидной ВГН трижды наступала беременность в возрасте от 25 до 30 лет после стимуляции кломифеном и поддержки прогестероном, а вторая и третья беременности привели к рождению живых близнецов и одноплодным родам соответственно. Мутация в гене POR проявляется в виде спектра фенотипов с нарушенным стероидогенезом, от первичной аменореи у фенотипически здоровых женщин до синдрома Антли–Бикслера со скелетными аномалиями [159, 160]. Пациентки с дефектом POR обычно считаются бесплодными, хотя большинство пациентов с диагностированным заболеванием с момента его описания в 2004 г. являются детьми. Скорее всего, при этом диагнозе будут описаны более легкие случаи, в которых беременность может быть более вероятной, чем при типичных формах.

Заболевания щитовидной железы

- Механизмы взаимосвязи субклинического гипотиреоза и аутоиммунного заболевания щитовидной железы с пониженной фертильностью и невынашиванием беременности неизвестны, а польза заместительной терапии тиреоидными гормонами не доказана.
- Для женщин при гипотиреозе во время беременности доза левотироксина обычно увеличивается на 10–50% в течение первого месяца беременности и контролируется каждые 4 недели в первом триместре беременности с использованием специфичных для беременности референтных диапазонов ТТГ и (свободного или общего) T_4.
- У женщин при базедовой болезни титр тиреотропного иммуноглобулина следует измерять в третьем триместре беременности, поскольку трансплацентарный транспорт может вызвать неонатальный тиреотоксикоз у ребенка.

Обзор

Прежде чем обсуждать специфические эффекты нарушений функции щитовидной железы на репродуктивную функцию, важно понять некоторые основные принципы и возможные области взаимодействия между элементами физиологии тиреоидных гормонов и репродуктивной функцией.

В щитовидной железе миллионы фолликулов являются фабриками и хранилищами для всех циркулирующих T_4 и 20% активного T_3 гормона щитовидной железы. Фолликул щитовидной железы состоит из простых секреторных эпителиальных клеток, окружающих просвет, содержащий коллоидное студенистое вещество, состоящее в основном из тиреоглобулина и T_4 (*рис. 24.7*). Уникальной особенностью щитовидной железы является ее способность накапливать огромное количество тиреоидных гормонов в фолликулярном коллоиде. Йодид, импортируемый из циркулирующей крови и сконцентрированный в коллоиде, используется для йодирования тиреоглобулинового остова тиреоидной пероксидазой (ТПО; *рис. 24.8*) для синтеза неактивных предшественников моно- и дииодотирозинов. Синтез T_4 и T_3 с использованием этих предшественников также катализируется ТПО. Обратный захват и разрушение ТГ отдельно от накопленных T_3 и T_4 из коллоида позволяет осуществлять секрецию через базолатеральную мембрану в развитую капиллярную сеть.

Как описано в разделе, посвященном гипофизу, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система представляет собой простую модель эндокринной системы обратной связи. Передняя часть гипофиза выделяет ТТГ, который регулирует несколько стадий выработки тиреоидных гормонов: 1) рост фолликулов; 2) поглощение йода; 3) йодирование тиреоидных гормонов секреторными эпителиальными клетками. Контроль секреции ТТГ, а следовательно, и предельный контроль всех элементов, необходимых для выработки тиреоидных гормонов, жестко регулируется отрицательной обратной связью циркулирующих T_4 и T_3, подавляя как выработку ТРГ гипоталамусом, так и ТТГ передней долей гипофиза (см. рис. 24.1, A).

За пределами гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы основным регулятором выработки

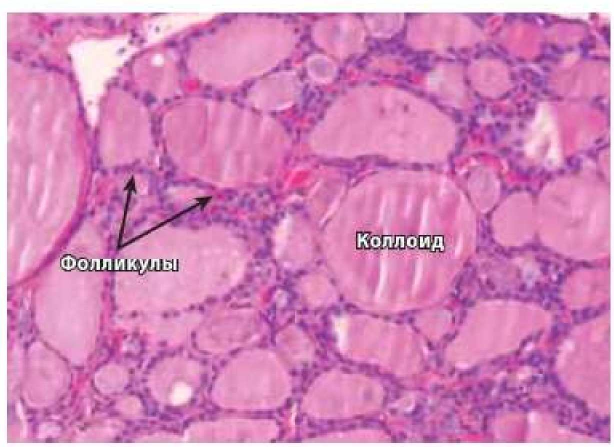


РИС. 24.7. Гистологическое строение щитовидной железы в норме. Увеличение ×100, окраска гематоксилин-эозином фрагмента щитовидной железы в норме. Однослойные, выстланные эпителием фолликулы различных размеров заполнены розовым коллоидом, в котором депонируются тиреоглобулин, трийодтиронин и тироксин

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

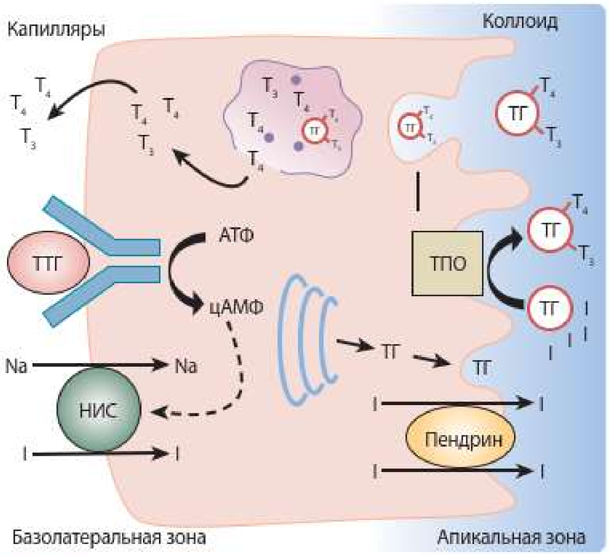


РИС. 24.8. Выработка гормонов щитовидной железы эпителиальной клеткой фолликула. Данная схема иллюстрирует многообразие функций, выполняемых в фолликулярных эпителиальных клетках путем транспорта йода (I) через симпортер натрия (Na) йодида (НИС), синтеза тиреоглобулина (ТГ), иодирования и синтеза тироксина (T_4) тиреоидной пероксидазой (ТПО) в апикальной мембране, где депонируются ТГ и ТГ в комплексе с трийодтиронином (T_3) и T_4. Обратный захват и переработка ТГ из комплексов позволяет секретировать T_3 и T_4 через базолатеральную мембрану в развитую капиллярную сеть. Стимуляция тиреотропином рецептора тиреотропного гормона (ТТГ) приводит к циклической продукции АМФ (цАМФ), которая увеличивает выработку гормона, стимулируя многочисленные клеточные функции. АТФ — аденозинтрифосфат

тиреоидных гормонов является концентрация тироксин-связывающего глобулина (ТСГ). T_4 циркулирующей крови почти полностью (99%) связывается с белками плазмы — примерно 70% связывается с ТСГ, 20% — с транстиретином (преальбумином) и 10% — с альбумином. У женщин значительные изменения в гликозилировании ТСГ в печени индуцируются повышением уровня эстрадиола во время беременности или введении экзогенных эстрогенов, продлением периода полувыведения ТСГ и увеличением концентраций ТСГ в циркулирующей крови [161]. Повышение уровня ТСГ может временно снижать концентрацию свободного T_4, что приводит к увеличению уровня ТТГ и общего T_4 для поддержания нормального уровня свободного T_4. Во время беременности это также может привести к видимому увеличению щитовидной железы или зобу. Периферическая трансформация T_4 в T_3 опосредуется дейодиназами 1-го и 2-го типов, расположенными в разных местах как на тканевом, так и на клеточном уровнях. Интересно, что дейодиназа 3-го типа экспрессируется почти исключительно в плаценте, где она жестко регулируется концентрацией гормонов щитовидной железы.

Патологии щитовидной железы, влияющие на репродукцию

Заболевания щитовидной железы чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. Наиболее распространенные заболевания — тиреоидит Хашимото и базедова болезнь, являющиеся аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Несмотря на важность гормона щитовидной железы в поддержании нормальной функции органов и эндокринной системы во всем организме, точные механизмы воздействия гормона щитовидной железы недостаточно изучены. Примечательно, что именно отсутствие гормона щитовидной железы (гипотиреоз) и множество сопутствующих симптомов демонстрируют его важность для всего организма. Точно так же для репродукции гипотиреоз оказывает более значительное влияние на менструальный цикл и фертильность, чем гипертиреоз или, в более общем смысле, тиреотоксикоз. Гипотиреоз может оказывать большее влияние на репродукцию через угнетение обратной связи гипоталамо-гипофизарной системы, последующую гиперпролактинемию и вмешательство в пульсирующую выработку ГнРГ и овуляцию. Влияние низких и высоких концентраций тиреоидных гормонов на репродуктивную функцию также может быть опосредовано косвенным воздействием на функцию и выработку глобулина, связывающего половые гормоны, а также непосредственно на стероидогенез и морфологию, выработку или функцию сперматозоидов. Субклинический гипотиреоз и аутоиммунное заболевание щитовидной железы были связаны со снижением фертильности и невынашиванием беременности, хотя механизм действия и польза от лечения заместительной терапией тиреоидными гормонами до сих пор не ясны [163–165].

Гипотиреоз

Общая распространенность гипотиреоза у женщин репродуктивного возраста составляет 3,1% [166]. У женщин с гипотиреозом может присутствовать любой из многочисленных симптомов и признаков (*табл. 24.4*). У женщины репродуктивного возраста это могут быть нерегулярные менструации, ановуляторные циклы, меноррагии, или же единственным проявлением бывает только бесплодие. Важным механизмом изменений в репродуктивной системе является гипоталамо-гипофизарная система. При нормальных базальных значениях гонадотропинов повышенный уровень ТРГ может стимулировать лактотропы, производить

Табл. 24.4. Общие клинические проявления заболеваний щитовидной железы

Гипотиреоз	Гипертиреоз
Повышение массы тела	Снижение массы тела
Слабость, вялость	Слабость, раздражительность
Запоры	Повышенная моторика кишечника
Непереносимость холода	Непереносимость жары
Выпадение волос	Тревожность
Меноррагия	Одышка при физической нагрузке
Бесплодие	Учащенное сердцебиение
Сухость кожи	Гипергидроз
Периорбитальный отек	Экзофтальм
Осиплость голоса	Тремор
Замедление фазы расслабления рефлекса	Гиперрефлексия
Анемия	Суправентрикулярные аритмии

World peace!

пролактин, который нарушает пульсирующий синтез ГнРГ, как описано ранее в разделе о гипофизе. У женщин и мужчин гипотиреоз снижает аффинность связывания ГСПГ через измененное содержание сиаловой кислоты, что уменьшает общую и часто свободную фракции эстрогенов и андрогенов [167]; и наоборот, гипертиреоз увеличивает выработку ГСПГ [168]. Гипотиреоз может также влиять на функцию яичников. Экспериментально было показано, что T_4 стимулирует стероидогенез яичников в гранулезных клетках, культивируемых *in vitro*.

У мужчин гипотиреоз ассоциируется со снижением либидо, эректильной дисфункцией и нарушениями морфологии или подвижности сперматозоидов [162]. В отличие от женщин, гипогонадотропный гипогонадизм, связанный с гипотиреозом, не связан с гиперпролактинемией, но гипогонадизм может быть купирован после заместительной терапии тироксином [170]. Нарушения количества сперматозоидов, подвижности, и морфологии, а также эректильная дисфункция и плохая реакция тестостерона на инъекции ХГЧ также улучшаются после заместительной терапии T_4 [171, 172].

Субклинический гипотиреоз и аутоиммунные заболевания щитовидной железы

В то время как более тяжелый гипотиреоз явно нарушает овуляцию и фертильность, менее выраженные аномалии в системе гипофиз-щитовидная железа или фоновое аутоиммунное заболевание также могут влиять на фертильность. Субклинический гипотиреоз во время беременности был связан с неблагоприятными исходами беременности, включая выкидыш, гестационную гипертензию и диабет, преждевременные роды и снижение IQ у детей. Однако недостаточно доказательств в поддержку универсального скрининга до или в начале беременности, поскольку инициирование заместительной терапии тироксином универсальным скрининговым подходом не улучшило исходы в крупном рандомизированном контролируемом исследовании [173]. Ведутся дебаты относительно дизайна универсального скринингового исследования, который мог бы повлиять на способность зарегистрировать эффект. Тем не менее современные гайдлайны Эндокринного общества, AACE и ACOG поддерживают индивидуальную диагностику, а не всеобщий скрининг на ранних сроках беременности и до зачатия [174]. У женщин, проходящих обследование и лечение по поводу бесплодия, исследования меньшего масштаба поддерживают начало заместительной терапии левотироксином, когда уровень ТТГ превышает 4 для улучшения частоты беременности и снижения частоты выкидышей.

Роль антител против ТПО при бесплодии также неясна. Хотя субклинический гипотиреоз и аутоиммунные процессы против щитовидной железы связаны с нарушением фертильности, связь с антителами против ТПО может быть смазана с субклиническим гипотиреозом или связанным с ним аутоиммунитетом. Также сообщается о связи антител против ТПО с фолликулогенезом, более низкими показателями оплодотворения и беременности, а также качеством эмбрионов; однако основная патофизиология еще не определена. Роль и потенциальная польза заместительной терапии тироксином у этих женщин до сих пор окончательно не установлены [177].

В отдельных исследованиях изучали влияние субклинического гипотиреоза на мужскую репродуктивную систему. В одном эксперименте мужчины с субклиническим гипотиреозом имели тот же гипогонадотропный гипогонадный профиль, что и при гипотиреозе, но не было выявлено связи с изменениями качества спермы [178].

Многочисленные исследования показали связь антитиреоидных антител с выкидышем и преждевременными родами у женщин в эутиреозе. Однако неясно, представляет ли эта ассоциация собой генерализованный аутоиммунный процесс или отражает потребность в заместительной терапии гормонами щитовидной железы. Есть только два небольших исследования заместительной терапии T_4 у женщин в эутиреозе антитиреоидными антителами, причем в двух метаанализах получены противоречивые результаты, существует ли значительное снижение риска выкидыша и преждевременных родов при лечении [164, 165, 180, 181]. До тех пор, пока большое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование не предоставит более убедительных доказательств эффективности лечения, заместительная терапия T_4 не рекомендуется для предотвращения выкидыша у женщин с антителами против ТПО при условии эутиреоза. Лечение T_4 следует рассматривать только у женщин с антителами против ТПО, которые имеют субклинический или клинический гипотиреоз [163].

Наиболее частой причиной гипотиреоза является хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото). Помимо тиреоидита Хашимото, гипотиреоз также может наблюдаться у пациентов с острым (субклиническим) и подострым тиреоидитом (*табл. 24.5*). Послеродовый тиреоидит — это острый тиреоидит, который возникает в течение 6 месяцев после родов и обычно самостоятельно купируется. Тиреоидит обычно имеет острую тиреотоксическую фазу, за которой следует фаза восстановления гипотиреоза и

Табл. 24.5. Распространенные причины заболеваний щитовидной железы

Первичный гипотиреоз	Первичный гипертиреоз
Хронический аутоиммунный тиреоидит (Хашимото)	Базедова болезнь
Абляция радиоактивным йодом	Токсический многоузловой зоб
Тиреоидэктомия (гипотиреоидная фаза)	Одиночный токсический узелок
Субклинический/послеродовый тиреоидит	Субклинический/послеродовый тиреоидит (лимфоцитарный)
Подострый тиреоидит (гипотиреоидная фаза)	Подострый тиреоидит (гранулематозный)
Дефицит йода	Йод-индуцированный (например, амиодарон)
Препараты (тионамиды, литий)	Прием экзогенных гормонов щитовидной железы

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

в конечном счете эутиреоидная фаза. Послеродовый тиреоидит обычно проявляется симптомами в фазе гипотиреоза, тогда как подострый тиреоидит проявляется болью в фазе гипертиреоза. Хотя большинство из них возвращаются к эутиреоидному состоянию в краткосрочной перспективе, у 20–64% таких женщин в течение следующих нескольких лет развивается хронический гипотиреоз. Важной вторичной причиной гипотиреоза является абляция с радиоактивным йодом или тиреоидэктомия для эффективного лечения базедовой болезни, узелковых образований щитовидной железы или рака щитовидной железы.

Диагноз самого гипотиреоза легко ставится с помощью современных иммунологических исследований. Клинический гипотиреоз определяется с более высокой, чем обычно, концентрацией ТТГ, так и более низкой, чем обычно, концентрацией свободного T_4. Повышенный уровень ТТГ более 10 мМЕ/л является четким показателем гипотиреоза за очень редкими исключениями (*рис. 24.9*). При субклиническом гипотиреозе описываются легкие или ранние изменения, когда ТТГ повышается до того, как свободный T_4 падает ниже нормы. Умеренное повышение уровня ТТГ компенсирует раннее снижение выработки T_4 щитовидной железой. Во время беременности для определения оптимального диапазона ТТГ и диагностики клинического гипотиреоза следует использовать референтные диапазоны триместра и лаборатории [163]. Хотя это и не обязательно для диагностики гипотиреоза, дополнительные тесты на антитела к ТПО и антитиреоглобулину могут повлиять на решение о лечении путем диагностики в качестве основного заболевания тиреоидита Хашимото. Наличие антител против ТПО, которое увеличивает риск развития клинического гипотиреоза, составляет от 2,1% до 4,3% в год [183]. Возраст и женский пол также увеличивают риск прогрессирования до манифестного гипотиреоза.

Лечение гипотиреоза подразумевает заместительную терапию тиреоидного гормона синтетическим T_4 (левотироксином). Общая рекомендация по проведению заместительной терапии — подбор дозы по массе тела 1,6 мкг/кг 1 раз в день, но фактические требования могут варьироваться. После инициации или коррекции дозы последующие тесты должны быть назначены по крайней мере через 6–8 недель. Чтобы свести к минимуму проблемы с всасыванием, левотироксин следует принимать без других лекарств,

	ТТГ понижен	ТТГ в норме	ТТГ повышен
Свободный Т4 понижен	Гипотиреоз центрального генеза. Нетиреоидные заболевания. Действие лекарственных препаратов		Первичный гипотиреоз
Свободный Т4 в норме	Субклинический тиреотоксикоз. Нетиреоидные заболевания. Тиреотоксикоз Т3	Норма	Субклинический гипотиреоз
Свободный Т4 повышен	Тиреотоксикоз	ТТГ-секретирующая аденома гипофиза. Синдром гормонального сопротивления щитовидной железы. Семейная гипертироксинемия с дисальбуминемией	

РИС. 24.9. Дифференциальная диагностика заболеваний щитовидной железы на основе результатов определения ТТГ и свободного T_4

особенно кальцийсодержащих или железосодержащих таблетированных препаратов.

Женщине с установленным гипотиреозом в анамнезе до беременности необходим очень тщательный контроль уровня ТТГ для поддержания эутиреоидного состояния, учитывая увеличение ТСГ и, следовательно, общей потребности в T_4. Это увеличение дозы особенно важно для плода, с убедительными доказательствами того, что гипотиреоз у матери может повлиять на интеллектуальное развитие плода в течение первого триместра, когда плод зависит от материнского гормона щитовидной железы [184]. Гипотиреоз у матери и субклинический гипотиреоз связаны с более высоким риском выкидыша, гипертонической болезнью во время беременности, низкой массой при рождении вследствие преждевременных родов [185, 186] и гестационным диабетом [187]. Гайдлайны предполагают достижение целевого уровня ТТГ менее 2,5 мкмоль/мл до беременности, чтобы снизить риск развития материнского гипотиреоза в первом триместре беременности [163, 188]. Доза T_4 обычно должна быть увеличена ориентировочно от 10–20% до 30–50% в течение первого месяца беременности, и эффективность терапии должна контролироваться, по крайней мере каждые, 4 недели в первом триместре после любой корректировки [163, 189].

Гипертиреоз

У женщин и мужчин при гипертиреозе наблюдаются типичные симптомы в виде потери веса, учащенного сердцебиения, беспокойства и повышения частоты дефекаций. Для женщин, хотя олигоменорея и аменорея могут быть более распространены у женщин с гипертиреозом, чем у женщин в эутиреозе, существует меньше доказательств овуляторной дисфункции и бесплодия при гипертиреозе, чем при гипотиреозе. В небольшом количестве исследований оценивалась репродуктивная функция у женщин в гипотиреозе. Гипертиреоз связан с повышением концентрации ГСПГ и эстрогенов. Отклонения в базальных и стимулированных уровнях гонадотропинов наблюдались у женщин с гипертиреозом и купировались после лечения гипертиреоза [162]. Во время беременности могут быть особенности диагностики тиреотоксикоза и дифференцировки гипертиреоза и нормальных физиологических изменений, рвоты беременных и гестационной трофобластической болезни. В отличие от ассоциации антитиреоидных антител с фертильностью и частотой выкидышей, антитела, стимулирующие рецепторы щитовидной железы при базедовой болезни, оказывают большее влияние на плод и создают риск развития неонатального тиреотоксикоза [163].

У мужчин при базедовой болезни наблюдался симптоматический гипогонадизм, а биодоступность тестостерона была ниже, чем в контрольной группе здоровых людей, несмотря на общее повышение общего тестостерона и ГСПГ. Эти результаты были связаны с нарушением реагирования гонадотропинов на ХГЧ и значительными нарушениями качества спермы. Изменения параметров спермы можно было бы купировать с помощью антитиреоидной терапии [190].

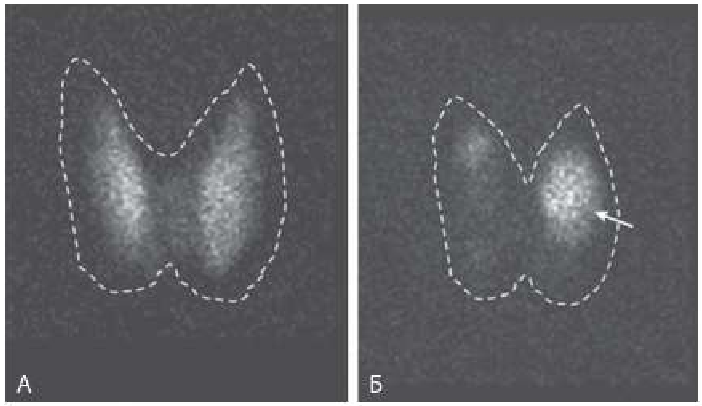


РИС. 24.10. Сканирование с радиоактивным йодом-123 для дифференцирования базедовой болезни от токсической аденомы: А. Повышенное поглощение радиоактивного йода, наблюдаемое симметрично по всей щитовидной железе при болезни; **Б.** Повышенное поглощение токсической аденомой, обозначенное *стрелкой*, при незначительном поглощении в других местах. *Пунктирные линии* приблизительно соответствуют контуру щитовидной железы с минимальным поглощением по сравнению с аденомой

У мужчин старшего возраста с большей вероятностью будут клинические проявления из-за более низкого гонадного резерва для компенсации увеличения ГСПГ. Повышенный уровень эстрадиола может привести к гинекомастии, а также, вероятно, объясняет нормальную концентрацию гонадотропина с низким уровнем свободного тестостерона [162].

Базедова болезнь — самая распространенная причина гипертиреоза. В дополнение к симптомам тиреотоксикоза и зоба у пациентов может наблюдаться типичный пристальный взгляд и экстраокулярный мышечный паралич, возникающий в результате инфильтративной орбитопатии и офтальмопатии. Базедова болезнь — это аутоиммунное заболевание, при котором тиреотропный иммуноглобулин (ТТИ) или антитело к рецептору антитела вызывает нерегулируемую стимуляцию выработки тиреоидных гормонов.

Термин «тиреоидит» относится к любому воспалительному состоянию щитовидной железы. Тиреотоксикоз при тиреоидите возникает в результате высвобождения накопленного тиреоидного гормона, который может сохраняться до 2 месяцев. Как уже говорилось выше, обычным вариантом течения является преходящий гипотиреоз с последующим восстановлением функции щитовидной железы, хотя может развиться и хронический гипотиреоз. Подострый тиреоидит (тиреоидит де Кервена) можно заподозрить по наличию в анамнезе боли в шее и недавно перенесенной вирусной инфекции, а также физическим признакам лихорадки и чрезвычайной чувствительности щитовидной железы. Тиреоглобулин сыворотки крови часто повышен при тиреоидите, а скорость оседания эритроцитов особенно повышена при подостром, но не бессимптомном тиреоидите.

Другие возможные причины тиреотоксикоза — это автономный узел щитовидной железы и многоузловой зоб. Токсическая аденома, которая встречается реже, чем Базедова болезнь или токсический многоузловой зоб, обычно представляет собой доброкачественную, одиночную опухоль с автономной продукцией T_4 и T_3. В значительной части токсических аденом соматическая или зародышевая мутация в генах, кодирующих рецептор ТТГ или субъединицы G-белка, приводит к конститутивной активации сигнализации рецептора ТТГ [191]. Многоузловой зоб реже вызывает гипертиреоз у женщин репродуктивного возраста и чаще встречается у пожилых пациентов. Рост и развитие автономного новообразования занимают годы, прежде чем проявиться в виде гипертиреоза, и большинство токсических аденом достигают больше 3 см в диаметре.

Диагноз тиреотоксикоза очевиден при повышенном свободном T_4 и низком ТТГ. Однако низкий уровень ТТГ с низким или нормальным свободным T_4 дает несколько дополнительных диагнозов для рассмотрения, кроме субклинического гипертиреоза (см. рис. 24.9). Диагноз тиреотоксикоза во время беременности следует ставить более осторожно, чем при гипотиреозе, поскольку уровень ТТГ может быть низким в первом триместре из-за опосредованной ХГЧ стимуляции щитовидной железы. Поскольку общий T_4 повышен из-за увеличения ТСГ во время нормальной беременности, следует использовать специфические для беременности диапазоны общего T_4. Как вариант можно измерять концентрацию свободного T_4, которая будет превышать верхний диапазон у небеременных только при явном гипертиреозе.

Сканирование с радиоактивным йодом не обязательно для постановки диагноза гипертиреоза, но наиболее полезно для дифференцирования базедовой болезни от токсической аденомы (*рис. 24.10*), тиреоидита и функционального расстройства. Обычно клинические факторы устраняют необходимость диагностического сканирования. Учитывая, что сканирование с радиоактивным йодом противопоказано во время беременности, еще одним полезным тестом является определение ТСИ или антител к рецепторам щитовидной железы (TRAB). Повышение ТСИ или TRAB свидетельствует в пользу диагноза базедовой болезни и рекомендуется для измерения на 20–24-й неделе беременности, чтобы определить необходимость в усиленном мониторинге состояния плода. Во время беременности, кормления грудью или при попытке забеременеть ультразвуковое исследование с доплерографией кровотока может быть полезно для

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

дифференцирования базедовой болезни от тиреоидита. Потребность в опытных технических специалистах и рентгенологах, однако, ограничивает возможность рекомендовать общее использование ультразвука для этой цели [163].

Медикаментозное лечение базедовой болезни — это антитиреоидное лечение тионамидом, обычно пропилтиоурацилом (ПТУ) от 50 мг tid до 100 мг qid или метимазолом в дозе от 5 до 40 мг в день в один или два раздельных приема, хотя в течение первых нескольких дней или недель при тяжелом или угрожающем жизни тиреотоксикозе используются дозы тионамида в 2 раза выше. Целью терапии изначально является T_4 в нормальном диапазоне, так как повышение ТТГ может отставать. Пациенты могут вступать в устойчивую ремиссию после 12–18 месяцев терапии. Повышенный уровень T_4 при тиреоидите является преходящим и не поддается антитиреоидному лечению. Симптомы сердцебиения, тревоги и тремора могут быть устранены с помощью β-блокаторов, таких как пропранолол или метопролол. В случае подострого болезненного тиреоидита боль реагирует на НПВС или курс кортикостероидной терапии. Тионамиды эффективны для восстановления эутиреоза у пациентов с токсическими аденомами и многоузловыми зобами, но обычно требуется дефинитивная терапия (см. ниже).

Абляция с использованием радиоактивного йода (^{131}I) является альтернативой антитиреоидным препаратам при гипертиреозе (кроме тиреоидита). При консультировании женщин и мужчин репродуктивного возраста по поводу абляции нет никаких доказательств того, что предыдущая абляция радиоактивным йодом в низких дозах, используемая для лечения гипертиреоза, повлияет на последующую фертильность у женщин или мужчин или увеличит риск врожденных аномалий. В более высоких дозах, используемых для удаления остатков рака щитовидной железы, радиоактивный йод может быть связан с азооспермией, и с молодыми мужчинами следует обсудить криоконсервацию спермы для сохранения фертильности в течение первых нескольких месяцев или лет после проведения терапии [162]. Как вариант, гайдлайны рекомендуют женщинам подождать не менее 6 месяцев после абляции, чтобы обеспечить достижение целевых значений ТТГ на заместительной терапии T_4 [163].

Метимазол является антитиреоидным средством выбора для лечения гипертиреоза по сравнению с ПТУ из-за риска гепатотоксичности. Одним из важных исключений является первый триместр беременности из-за редкой ассоциации метимазола с врожденными аномалиями. После первого триместра беременности рекомендуется переход беременных женщин на метимазол в течение оставшегося срока беременности [163, 193]. На практике метимазол часто используется во время беременности, если не удается успешно контролировать концентрацию T_4 с помощью ПТУ из-за проблем с переносимостью и эффективностью. Целью терапии гипертиреоза до зачатия или во время беременности является свободный T_4 на уровне или немного выше верхней границы нормального диапазона во избежание гипотиреоза [163].

Хирургическое вмешательство — тиреоидэктомия или резекция токсической аденомы — обычно используется для лечения гипертиреоза при заболеваниях, рефрактерных к медикаментозной терапии, в случаях если железа вызывает компрессионные явления, при крупных узелках и когда радиоактивный йод противопоказан или пациент отказывается от его применения. Во время беременности хирургическое вмешательство назначается в тех случаях, когда заболевание характеризуется тяжелым течением и рефрактерно к медикаментозной терапии или антитиреоидные препараты не могут быть использованы из-за побочных эффектов в виде агранулоцитоза или повреждения печени.

Основная библиография

American College of Obstetricians and Gynecologists: Practice Bulletin No. 148: Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 125(4): 996–1005, 2015.

Auchus RJ: Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol* 408: 190–197, 2015.

Casterás A, De Silva P, Rumsby G, et al: Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf)* 70: 833–837, 2009.

Colao A, Abs R, Barcena DG, et al: Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68(1): 66–71, 2008.

Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A: The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23(5): 543–554, 2009.

Feldthusen AD, Pedersen PL, Larsen J, et al: Impaired fertility associated with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: the Danish General Suburban Population Study. *J Pregnancy* 2015: 132718, 2015.

Finkielstain GP, Kim MS, Sinaii N, et al: Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 97(12): 4429–4438, 2012.

Howlett TA, Willis D, Walker G, et al: Control of growth hormone and IGF1 in patients with acromegaly in the UK: responses to medical treatment with somatostatin analogues and dopamine agonists. *Clin Endocrinol (Oxf)* 79(5): 689–699, 2013.

King TF, Lee MC, Williamson EE, et al: Experience in optimizing fertility outcomes in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase defi ciency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 84(6): 830–836, 2016.

Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al: Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 366(6): 493–501, 2012.

Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al: Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96(2): 273–288, 2011.

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al: Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 100(8): 2807–2831, 2015.

Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al: Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase defi ciency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95(9): 4133–4160, 2010.

Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al: Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 21(10): 1081–1125, 2011.

Turcu AF, Nanba AT, Chomic R, et al: Adrenal-derived 11-oxygenated 19-carbon steroids are the dominant androgens in classic 21-hydroxylase defi ciency. *Eur J Endocrinol* 174(5): 601–609, 2016.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

ГЛАВА 25

Эндометриоз

Сердар Е. Булун

Введение

- Тяжелая первичная дисменорея, повторные эпизоды овуляции и ретроградной менструации и тазовый эндометриоз, визуализируемый при лапароскопии, вероятно, представляют раннюю и позднюю стадии одного и того же патологического процесса.
- Обычно пациентка с эндометриозом страдает от его симптомов в течение десятилетий. Выраженная тазовая боль во время менструации, впервые появляющаяся в подростковом возрасте, постепенно прогрессирует качественно и количественно, поскольку сохраняются воспалительные стимулы из области таза, перестраиваются периферическая и центральная нервные системы, приводя к феномену центральной сенсибилизации.
- Настоящее анатомическое определение эндометриоза, будучи достаточно узким, не отражает его истинную сложность и хроническую природу, а также не учитывает потенциально тяжелое течение этого заболевания в отсутствие соответствующего медицинского и хирургического лечения.

Определение эндометриоза

Под термином «эндометриоз» традиционно описывается наличие ткани, подобной эндометрию, вне полости матки, в первую очередь на структурах таза и яичниках [1]. Однако этого узкого анатомического определения недостаточно для объяснения его естественного течения и продолжительности, полного спектра клинических особенностей, частого рецидива симптомов, лежащих в основе молекулярной патофизиологии, а также способности эндометриоза реагировать на доступные в настоящее время варианты лечения [2–5]. К сожалению, анатомическое определение может приводить к путанице в отношении лечения эндометриоза и даже к отказу от гормонального или хирургического лечения пациентов, у которых во время лапароскопии не удается обнаружить очевидных признаков эндометриоидных гетеротопий. Таким образом, классическое определение эндометриоза необходимо модернизировать до более пациент-ориентированной версии, которая бы учитывала клеточные и молекулярные особенности этиопатогенеза, его естественное течение от подросткового возраста до менопаузы, сложную, хроническую и системную природу эндометриоза, разнообразие вовлеченных тканей, в том числе центральной нервной системы, а также необходимость длительного лечения [3, 6].

Многие клиницисты, пациенты и исследователи в настоящее время описывают эндометриоз как сложный клинический синдром, характеризующийся эстрогензависимым хроническим воспалительным процессом, который поражает главным образом структуры таза, в том числе яичники, и тесно связан с хроническими тазовыми болями, постоянными эпизодами овуляции, менструациями и циркулирующими стероидными гормонами [2, 3]. Эндометриоз является наиболее частой причиной хронической тазовой боли у женщин репродуктивного возраста. Он также убедительно связан с бесплодием.

Кроме его наиболее частой формы — наружного генитального эндометриоза, при котором поражаются поверхность брюшины таза, забрюшинная жировая клетчатка и яичники, эндометриоз может поражать мочевой пузырь, кишечник (чаще всего прямую кишку и аппендикс), глубокие тазовые нервы, мочеточники, переднюю брюшную стенку, кожу брюшной стенки, диафрагму, плевру, легкие и мозг [7].Таким образом, объективные проявления могут широко варьировать и включать гематурию, кишечное кровотечение, пневмоторакс и судороги. Циклическая природа этих в остальном необъяснимых симптомов и их связь с менструацией (так называемая катамениальная природа) наводят на мысль об эндометриозе как основном заболевании [8].

Симптомы эндометриоза часто разрушают социальный, профессиональный, академический и экономический потенциал молодых женщин. Жизнь с выраженной циклической или постоянной болью в области малого таза, болезненное ожидание ее появления, часто в течение десятилетий, могут приводить к формированию тревоги и депрессии [9].

Далее мы приводим основные признаки эндометриоза, даем исчерпывающее описание течения заболевания, а также описываем клинические и молекулярные достижения, которые были сделаны за последнее десятилетие.

Основные клинические проявления

Для клиницистов и исследователей важно иметь наиболее полное видение эндометриоза и принимать те

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/



РИС. 25.1. Перитонеальный эндометриоз и скопление менструальной крови в позадиматочном пространстве

подходы к его диагностике и лечению, которые бы максимизировали пользу для пациентки, страдающей этим заболеванием [3]. Следующие наблюдения и постулаты должны быть учтены и рассмотрены в более широком и едином патологическом контексте.

1. Тяжелая первичная дисменорея, повторные эпизоды овуляции и ретроградной менструации, тазовый эндометриоз, визуализируемый при лапароскопии, вероятно, представляют раннюю и позднюю стадии одного и того же патологического процесса (*рис. 25.1*) [10].

2. Обычно пациентка с эндометриозом страдает от его симптомов в течение десятилетий. Выраженная тазовая боль во время менструации, впервые появляющаяся в подростковом возрасте, постепенно прогрессирует качественно и количественно, поскольку

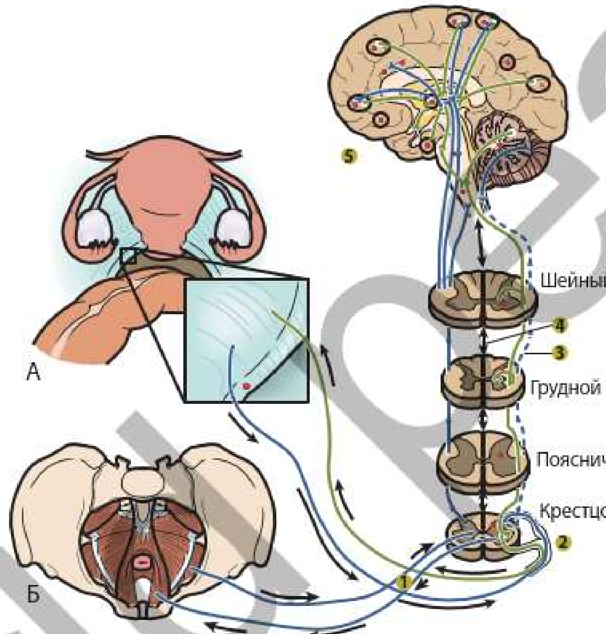


РИС. 25.2. Центральная сенсибилизация. Тазовые эндометриоидные гетеротопии или эутопический эндометрий могут воздействовать на нервную систему, вызывая различные виды боли, связанные с воспалением: **1.** Типичный вид органов малого таза при лапароскопии **(А)**, имеется глубокое инфильтративное поражение левой маточно-крестцовой связки **(Б)**, увеличено во вставке. Как пептидергические сенсорные (*синие*), так и симпатические нервные (*зеленые*) волокна прорастают аксонными ветвями от нервных волокон, которые иннервируют область поражения. Сенсорные волокна, которые пустили ростки новых аксонов, становятся сенсибилизированными (*красная звездочка*). Степень сенсибилизации динамически модулируется эстрадиолом и симпатически-сенсорной связью; **2.** Соединения между иннервируемыми гетеротопиями и спинным мозгом сосредоточены в крестцовых сегментах тазовой области. Сенсибилизированные периферические нервные волокна в свою очередь сенсибилизируют нейроны крестцового сегмента спинного мозга. Эта «центральная сенсибилизация», отмеченная *красной звездочкой* в крестцовом сегменте, может разобщаться и модулируется иначе, чем периферическая сенсибилизация; **3.** Несмотря на то что поступление сигнала периферических афферентных волокон в спинной мозг через их дорсальные корешки сконцентрировано в сегменте, связанном с той частью тела, которую иннервируют эти волокна (крестцовые сегменты), ветви волокон простираются до других сегментов (*синие пунктирные линии*). Обычно эти ветви задних корешков оказывают минимальное влияние на нейроны в других сегментах, если волокна не сенсибилизированны. Однако, если нервные волокна становятся сенсибилизированными, они, в свою очередь, могут активизировать нейроны в других сегментах. Такие отдаленные действия отмечены *красными звездочками* в поясничном, грудном и шейном отделах спинного мозга; **4.** Как правило, существует множество межсегментных спинномозговых связей для координации функций организма через возбуждающие и тормозные синаптические контакты (*черные стрелки с двойными стрелками*). Эта межсегментная коммуникация может влиять на то, как центральная сенсибилизация изменяет обработку удаленными нейронами ноцицептивной и неноцицептивной сенсорной информации (удаленная центральная сенсибилизация), показано в виде *красных звездочек*. Действия в частях 3 и 4 могут привести к повышенной ноцицепции не только в крестцовом отделе, но и в любом другом сегменте спинного мозга; **5.** Существуют множественные связи, которые поднимаются от каждого уровня спинного мозга к головному мозгу (*синие линии*) и спускаются от головного мозга к спинному мозгу (*зеленые линии*). Таким образом, в здоровом организме сигнал от спинного мозга вовлекает нейроны по всему головному мозгу, которые связаны через сложные восходящие и нисходящие тормозные/возбуждающие синапсы. Сигнал от сенсибилизированных спинномозговых нейронов может влиять на активность на протяжении всей нейроаксиальной системы, изменяя нормальную обработку ноцицептивной и неноцицептивной информации. Некоторые регионы, которые могут вовлекаться в этот процесс, обозначены *красными звездочками*. Дополнительно воздействие может распространяться на части латеральных префронтальных, лобных, теменных долей и в области височной доли. Эти влияния приводят к центральной сенсибилизации, которая может стать независимой от периферической сенсибилизации, связанной с иннервацией эндометриоидного поражения (часть 1). Эти пути являются основой для сложного болевого синдрома, связанного с эндометриозом, который может развиваться в течение многих лет, под воздействием хронических воспалительных стимулов (Данные: Stratton P, BerkleyKJ: Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod* 7 7: 327–346, 2011, Copyright the Author 2010. Опубликовано издательством Oxford University Press от имени Европейского общества репродукции и эмбриологии человека)

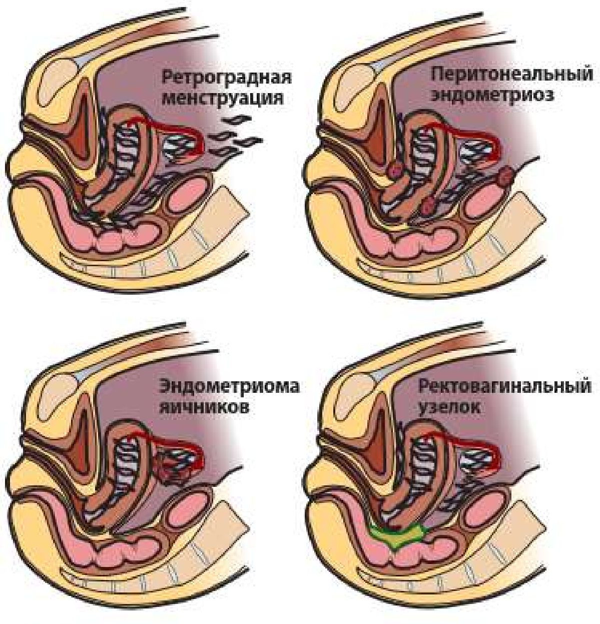


РИС. 25.3. Эндометриоз таза возникает в основном как следствие циклических овуляторных менструаций, приводящих к повторяющимся эпизодам ретроградного перемещения ткани эндометрия и крови в отлогие участки полости таза. Хотя ретроградные менструации наблюдаются у большинства женщин репродуктивного возраста, эндометриоз встречается только у 10% этих женщин, что свидетельствует в пользу наличия молекулярных дефектов в эутопической эндометриальной ткани или брюшине у женщин с эндометриозом. Менструальные клетки могут выживать и расти в перитонеальных или субперитонеальных областях (перитонеальный эндометриоз) или заселять открытую оболочку кисты желтого тела, чтобы в конечном итоге превратиться в эндометриому. Эти клетки могут скапливаться в Дугласовом пространстве во время повторяющихся эпизодов менструации и ремоделировать соседние ткани влагалища, прямой кишки и шейки матки посредством хронического воспалительного процесса, вызывая формирование ректовагинальных узелков

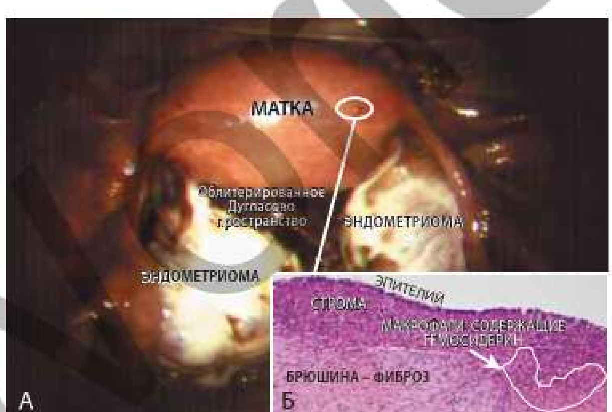


РИС. 25.4. Эндометриоз IV стадии: А. Оба яичника были сильно увеличены за счет наличия эндометриом. Прямая кишка припаяна к задней поверхности матки, облитерируя Дугласово пространство; **Б.** Эндометриоидное поражение висцеральной брюшины (серозной поверхности) матки, демонстрирующее все три гистологических компонента эндометриоза: строму эндометрия, эпителий и признаки кровотечения в ткани (макрофаги, насыщенные гемосидерином). Обратите внимание, что очаг состоит в основном из стромальных клеток эндометрия, что является общей чертой эндометриоидных поражений

сохраняются воспалительные стимулы из области таза, перестраиваются периферическая и центральная нервные системы, приводя к феномену центральной сенсибилизации (*рис. 25.2*) [6, 11].

3. Ретроградные менструации, связанные с овуляторными циклами, являются основным источником эндометриоидных гетеротопий на поверхностях таза, ректовагинальных узелков, а также эндометриом яичников, последние возникают главным образом из кистозных желтых тел, которые содержат менструальную ткань (*рис. 25.3, 25.4*) [12].

4. В отсутствие любых видимых эндометриоидных очагов на поверхности таза могут существовать микроскопические воспалительные процессы в тазовой брюшине и/или эутопической ткани эндометрия, вместе вызывающие постоянную боль, которая отвечает на лечение, подавляющее овуляцию и выработку эстрогена [13, 14].

5. Пациентки с недавно диагностированным эндометриозом значительно выигрывают от раннего хирургического или медикаментозного лечения; почти все пациенты, ранее не получавшие лечения, достигают значимого ослабления боли [15]. Однако при каждом повторном лечении частота ответа прогрессивно и быстро снижается [16, 17]. Таким образом, лечение рецидивирующего заболевания или его симптомов становится все более сложной задачей [18].

6. Любая успешная стратегия лечения связанных с эндометриозом тазовых болей должна включать длительное подавление овуляторных менструаций [3, 19].

Основные экспериментальные наблюдения

Для клиницистов также важно понимать следующие ключевые механические, клеточные и молекулярные особенности, лежащие в основе эндометриоза.

1. Овуляция и менструация неразрывно связаны с развитием эндометриоза, по крайней мере на его ранних стадиях (*рис. 25.5*). У животных, которые не менструируют, не развивается эндометриоз, равно как и у женщин, у которых никогда не было менструаций. Нарушение овуляторных менструаций у женщин с эндометриозом обычно носит терапевтический характер (см. рис. 25.5) [2, 3].

2. Эндометриоз вовлекает множество тканей. Различные клеточные и молекулярные аномалии, включающие воспаление и чувствительность к стероидам, были хорошо описаны по крайней мере в двух типах тканей: эутопическом (внутри полости матки) эндометрии и эктопической эндометриоидной ткани. Вполне возможно, что список пораженных тканей будет увеличиваться [20, 21]. Таким образом, хирургическое удаление эктопических тазовых эндометриоидных очагов даже наиболее способными хирургами не излечит эндометриоз.

3. Гистологически большинство эндометриоидных гетеротопий в основном состоят из стромальных клеток и содержат небольшой эпителиальный компонент, в котором отсутствуют глубокие инвагинации (железы), наблюдаемые в эутопической ткани эндометрия (см. рис. 25.4). Стромальная эндометриоидная клетка

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

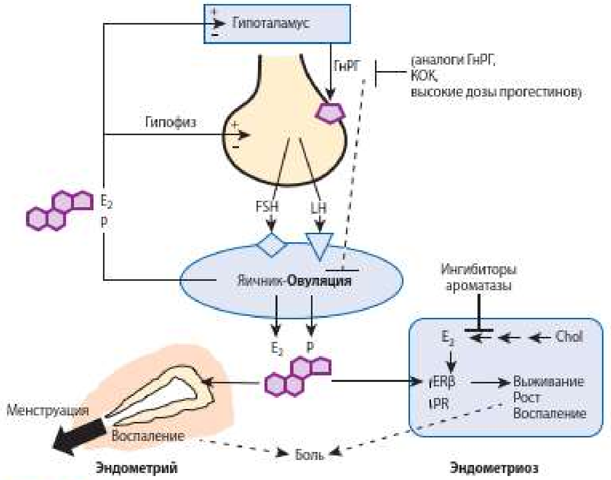


РИС. 25.5. Механизмы овуляции, менструации и боли, а также точки приложения терапии эндометриоза. Chol — холестерол; E_2 — эстрадиол; ERβ — рецептор эстрогена β; FSH — фолликулостимулирующий гормон; LH — лютеинизирующий гормон; P — прогестерон; PR — рецептор прогестерона

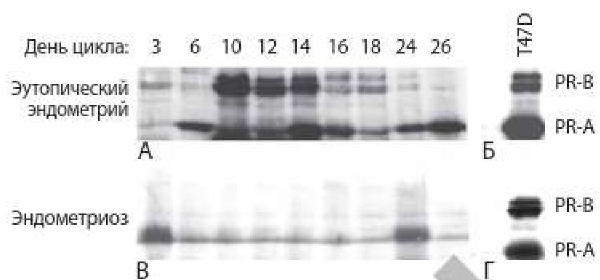


РИС. 25.6. Рецепторы прогестерона в образцах эутопического эндометрия и очагах тазового эндометриоза от одних пациенток: А, Б. Вестерн-блот показывает, что уровни обоих рецепторов прогестерона, PR-A и PR-B, достигают пика в эутопическом эндометрии во время поздней пролиферативной фазы и снижаются после овуляции; **В, Г.** В тазовых эндометриоидных гетеротопиях PR-B не обнаруживался, и наблюдались низкие уровни PR-A. T47D, Контрольная линия клеток рака молочной железы (Данные: Attia C, Johns A, Carr BR, Bulun SE: Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2897–2902,2000. Copyright 2000 Endocrine Society)

эпигенетически является аномальной и частично демонстрирует фенотипы, характерные для гранулезных клеток яичников и макрофагов. Кроме того, эндометриоидные клетки стромы экспрессируют полный каскад стероидогенных ферментов, таких как ароматазы, и вырабатывают значительные количества прогестерона и эстрадиола из холестерина. Эндометриоидная стромальная клетка также продуцирует большое количество иммунологически активных веществ, таких как интерлейкин (ИЛ) -1β, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО), хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES), и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) [2, 22, 23].

4. Значимость эстрогена в развитии эндометриоза сопоставима с ролью инсулина при диабете. Эстрадиол является основным регулятором всех основных патологических процессов при эндометриозе, увеличивает жизнеспособность гетеротопий и воспаление, приводящее к боли (см. рис. 25.5) [24–26]. В отсутствие эстрадиола, прикрепление ткани эндометрия к брюшине, жизнеспособность гетеротопии, производство воспалительных субстанций (например, металлопротеиназ, цитокинов, простагландинов и факторы роста) и ангиогенез не происходят [27–30]. Эстрадиол, главным образом действующий через рецептор эстрогена-β (ERβ), запускает биохимические пути, способствующие повышению выживаемости гетеротопий, ремоделированию тазовой брюшины и продукции воспалительных веществ, которые стимулируют ноцицепторы в тканях таза и вызывают боль (см. рис. 25.2 и 25.5) [24, 26].

Разобщение эстрадиола и эндометриоза либо естественным образом (менопауза), либо фармакологически (подавление яичников или ингибирование ароматазы) вызывает регрессию заболевания и его симптомы (см. рис. 25.5) [28, 29, 31].

5. Эндометриоз устойчив к воздействию прогестерона из-за дефицита рецепторов прогестерона (PR) в этой ткани (*рис. 25.6*) [32–34]. Фактически эндометриоидная ткань локально вырабатывает большое количество прогестерона, что согласуется с дефицитом PR или резистентностью к прогестерону. Это частично объясняет, почему эндометриоидная ткань плохо реагирует на прогестерон. С другой стороны, синтетические антипрогестины, такие как мифепристон и улипристал ацетат, которые связываются с низкими уровнями PR с более высокой аффинностью, могут применяться при эндометриозе [35–37]. Лечебные эффекты синтетических прогестинов, вероятно, опосредуются главным образом подавлением яичников.

Эпидемиология

Эндометриоз поражает примерно 1 из 10 женщин в репродуктивном возрасте (т.е. обычно в период от 12 до 52 лет), или примерно 200 млн женщин во всем мире [38]. Однако более уместно говорить о распространенности эндометриоза, а не заболеваемости, потому что болезнь может оставаться недиагностированной в течение десятилетий [10]. Заболевание может начинаться уже во время менархе и длиться до четырех десятилетий [10, 39].

Несмотря на то что эндометриоз может быть сдержан посредством подавления овуляции и менструаций, а боль или бесплодие могут быть преодолены путем щадящей хирургической резекции, большинство этих пациенток не будут вылечены от эндометриоза.

Эндометриоз является наиболее распространенной патологией таза, обнаруживаемой у женщин, подвергающихся лапароскопии или лапаротомии по поводу хронической тазовой боли или бесплодия [40, 41].

Ретроградная менструация является наиболее вероятным патогенным механизмом развития эндометриоза (см. рис. 25.3) [42–46]. Вероятность ретроградного перемещения и имплантации эндометрия может быть связана со значительным увеличением числа менструаций в жизни современной женщины, ввиду более раннего возраста менархе и уменьшающегося числа беременностей, что естественным образом нарушают овуляторные циклы [47–50]. Действительно, риск развития эндометриоза возрастает с большим числом овуляторных циклов в течение жизни [51]. Более того,



РИС. 25.7. Эндометриоидная ткань размером 7 см в подкожно-жировой клетчатке передней брюшной стенки. Подкожно-жировая клетчатка обеспечивает особенно благоприятную среду для эндометриоидных имплантов, при этом последние достигают необычайно больших размеров (Данные: Davis AC, Coldberg JM: Extrapelvic endometriosis. *Semin Reprod Med* 35:98–101, F2017. Copyright 2017 by Thieme Medical Publishers, Inc.)

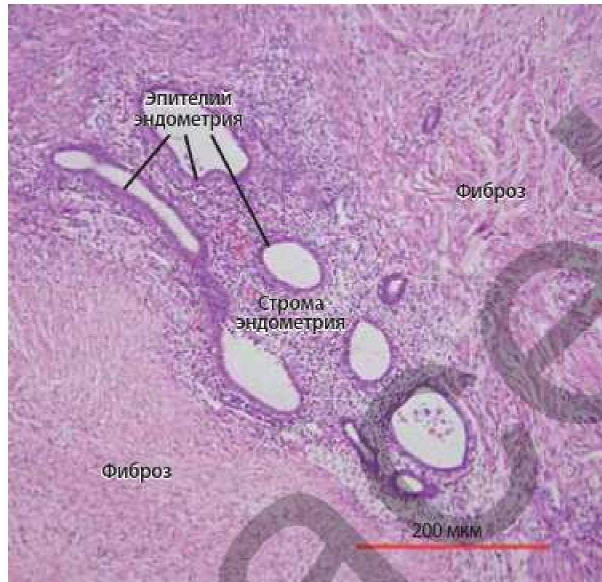


РИС. 25.8. Очаг эндометриоза, окруженный фиброзной тканью в тазовой брюшине (Любезно предоставлено Dr. Jian-lun Wei, Northwestern University, Чикаго, Иллинойс)

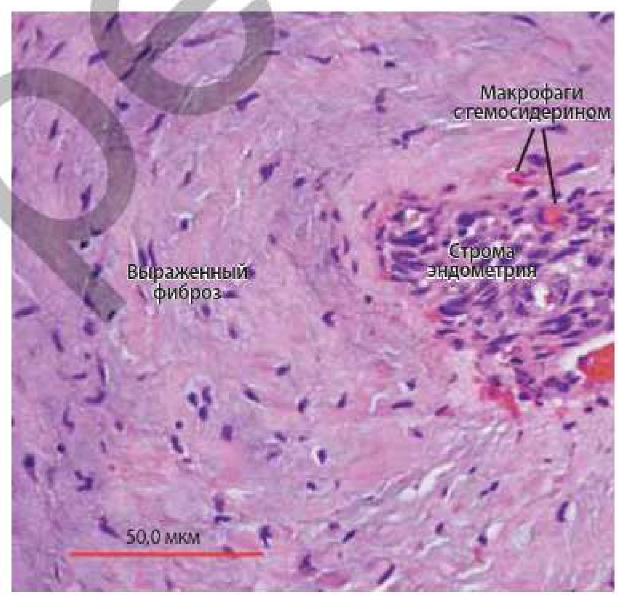


РИС. 25.9. Очаг ректовагинального эндометриоза (Любезно предоставлено Dr. Jian-lun Wei, Northwestern University, Чикаго, Иллинойс)

овуляция и развитие эндометриоза яичников связаны, так как эндометриомы, по-видимому, развиваются из фолликулов сразу после овуляции путем прямого превращения из желтого тела с кровоизлияниями (см. рис. 25.3) [12].

Патологическая анатомия

- Ретроградные менструации, связанные с овуляторными циклами, являются основным источником тазовых эндометриоидных гетеротопий, ректовагинальных очагов и эндометриом яичников.
- Гистологически большинство эндометриоидных очагов состоят в основном из стромальных клеток и содержат незначительный эпителиальный компонент, в котором отсутствуют глубокие инвагинации (железы), наблюдаемые в эутопическом эндометрии. Повторные эпизоды кровотечения и ремоделирования прилежащих тканей, включая брюшину, жировую ткань и яичники, вызывают выраженное воспаление и фиброз.

Термин «эндометриоз» первоначально относился к гистологическому диагнозу, но в конечном итоге эволюционировал в клинический синдром, поскольку клиническая картина стала более ясной и включила в себя симптомы, лапароскопические данные и молекулярные особенности. Гистологически под эндометриозом понимают наличие ткани, подобной эндометрию, вне полости матки, обычно на брюшинной поверхности таза или на яичнике. Гистологический диагноз устанавливается после идентификации трех ключевых элементов: 1) стромальные клетки эндометрия; 2) эпителиальные (железистые) клетки эндометрия; 3) признаки хронического кровотечения в ткани, окружающей гетеротопию, включая такие признаки, как элементы эритроцитов и макрофагов, содержащих кровяной пигмент — гемосидерин.

Патоморфологу обычно требуется два из этих трех признаков, чтобы поставить гистологический диагноз эндометриоза. Фиброз, включающий фибробласты и внеклеточный матрикс, обычно наблюдается вокруг эндометриоидных гетеротопий. Нередко получают патоморфологическое заключение: «фиброзная ткань соответствует эндометриозу». В этом случае патолог, вероятно, обнаружил только эндометриальные стромальные клетки и фиброз, но не эпителиальные клетки эндометрия. Эндометриоз таза обычно классифицируют в соответствии с локализацией: 1) перитонеальный эндометриоз, обнаруживаемый на серозной поверхности матки или тазовой брюшине или забрюшинных тканях таза (*рис. 25.7, 25.8*); 2) ректовагинальный узелок (*рис. 25.9*); 3) эндометриома яичника (*рис. 25.10*).

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

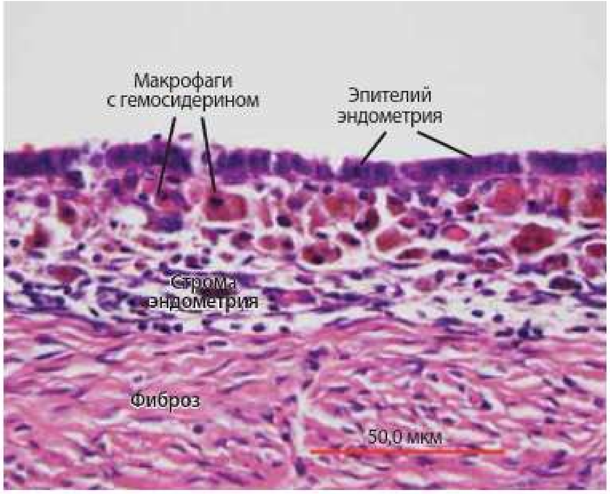


РИС. 25.10. Стенка эндометриомы (Любезно предоставлено Dr. Jian-lun Wei, Northwestern University, Чикаго, Иллинойс)

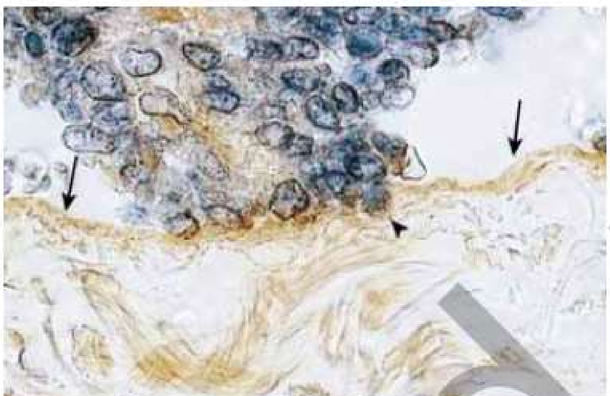


РИС. 25.11. Ранняя фаза инвазии эндометриоидного импланта в мезотелий. Мезотелий метят моноклональным антителом к цитокератину и окрашивают диаминобензидином (*стрелки*). Считается, что стромальная клетка эндометрия (*стрелка-указатель*), проходящая через мезотелий, представляет собой начальный этап инвазии в строму брюшины. Исходное увеличение, x31000. Окрашено гематоксилином (Данные: Witz CA, Montoya Rodriguez IA, Schenken RS: Whole explants of peritoneum and endometrium: a novel model of the early endometriosis lesion. *Fertil Steril* 71: 56–60, 1999. Copyright, 1998. Американское общество репродуктивной медицины)

Патофизиология

- Овуляция и менструация неразрывно связаны с развитием эндометриоза, по крайней мере на ранних стадиях.
- Ключевые механизмы, лежащие в основе, влияют как на ткани эутопического эндометрия, так и эндометриоидную ткань; они включают в себя слабодифференцированные мезенхимальные клетки-предшественники/стволовые клетки эндометрия, распространенные эпигенетические дефекты, эстроген-рецептор-β-опосредованную активацию воспаления и резистентность к прогестерону.
- Эндометриоидная стромальная клетка является эпигенетически аномальной и частично демонстрирует фенотипы клеток теки (биосинтез эстрадиола) и макрофагов (продукция цитокинов). Эстрадиол, главным образом воздействующий через β-рецептор эстрогена, является основным регулятором всех ключевых патологических процессов эндометриоза и увеличивает выживаемость очага и воспаление, приводящее к боли.
- Эндометриоз устойчив к действию прогестерона из-за дефицита рецептора прогестерона (PR) в этой ткани, что приводит к дефектам дифференцировки как эндометрия, так и эндометриоза.

Клеточное происхождение эндометриоза

Был предложен ряд механизмов, касающихся гистологического происхождения эндометриоза. Sampson и коллеги постулировали, что фрагменты менструального эндометрия проходят ретроградно через маточные трубы, затем имплантируются и развиваются на поверхностях брюшины [1]. Это было продемонстрировано на животных моделях приматов и наблюдалось естественным образом у людей, а также подтверждается наблюдением, что спонтанный эндометриоз встречается исключительно у менструирующих видов, т.е. у приматов женского пола, включая людей.

Альтернативная гипотеза о целомической метаплазии описывает генез эндометриоидных поражений в брюшной полости через дифференцировку мезотелиальных клеток в ткань, подобную эндометрию [54]. Третья гипотеза утверждает, что эндометриальная ткань из полости матки достигает других участков тела по венам или лимфатическим сосудам [35]. Кроме того, было предложено, что циркулирующие клетки крови, происходящие из костного мозга, дифференцируются в эндометриальную ткань в различных участках тела [56]. Трудность создания клинически значимых моделей затрудняла демонстрацию или опровержение потенциальных механизмов, предложенных в качестве альтернативы теории Сэмпсона о ретроградной менструации.

Эутопический эндометрий

Гипотеза Сэмпсона об имплантации эндометрия из полости матки предлагает правдоподобный механизм для большинства абдоминальных очагов эндометриоза, но не объясняет, почему только у некоторых женщин развивается эндометриоз (*рис. 25.11*). Хотя почти все женщины имеют рефлюксную менструацию ткани эндометрия, смешанной с кровью, в брюшную полость, эндометриоз встречается только приблизительно в 10% случаев (см. рис. 25.11). Два потенциальных механизма могут объяснить успешную имплантацию рефлюксного эндометрия на поверхность брюшины [57]. Во-первых, эутопический эндометрий и эпителий маточных труб у женщин с эндометриозом обнаруживают множественные мелкие, но значительные молекулярные аномалии, включая активацию онкогенных путей или биосинтетических каскадов, которые способствуют увеличению выработки эстрогена, цитокинов, простагландинов и металлопротеиназ [20, 22, 58–61]. Когда эта биологически отличающаяся ткань прикрепляется к мезотелиальным клеткам, степень этих отклонений резко усиливается с целью повышения выживаемости имплантов [62]. Во-вторых, количественно больший объем нормальных тканей эндометрия, включая соматические стволовые

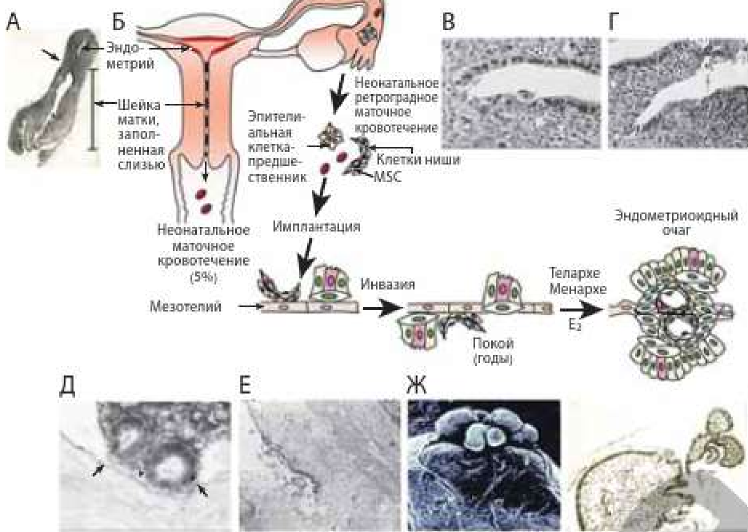


РИС. 25.12. Схематическое описание гипотезы о том, что стволовые клетки/клетки-предшественники эндометрия могут играть роль в раннем развитии эндометриоза с подтверждающими изображениями из опубликованных работ: А. Неонатальная матка и влагалище с относительно длинной шейкой матки по сравнению с телом матки. *Стрелка* указывает на место перехода тела матки в ее шейку. Слизь была удалена из шейки матки; **Б.** Схема, показывающая неонатальное маточное кровотечение (которое встречается у 5% новорожденных) и предполагаемое ретроградное неонатальное кровотечение из-за обструкции длинной шейки матки густой слизью у новорожденного. Предполагается, что фрагменты слущенной эндометриальной ткани содержат эпителиальные прогениторные клетки эндометрия (*розовые*) и периваскулярную мезенхимальную стволовую/стромальную клетку (MSC) (*розовая*) вместе с нишевыми клетками. Они быстро прилипают к неонатальному мезотелию, внедряются и/или располагаются смежно с клетками мезотелия, где они остаются в состоянии покоя в течение ~10 лет. Возрастающий уровень эстрогена (E_2), во время телархе и менархе реактивируют стволовые клетки/клетки-предшественники, чтобы инициировать рост очагов эндометриоза на поверхности или под поверхностью мезотелия брюшины; **В.** Неонатальный децидуализированной эндометрий; **Г.** Слущивающийся эндометрий; **Д.** Прикрепление эндометрия к мезотелию происходит в течение 1 ч; **Е.** Имплантация в течение 18 ч, при этом клетки эндометрия покоятся смежно с клетками мезотелия (*стрелка*); **Ж.** Сканирующая электронная микроскопия (слева) и гистологический срез (справа) перитонеального эндометриоидного импланта, показывающие полипозное поражение, распространяющееся сквозь мезотелий у молодой девушки после 10-летнего покоя (Данные: Cargett CE, Schwab KE, Brosens, et al: Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis ofearly-onset endometriosis. *Hum Mol Reprod* 20: 591–598, 2014. Copyright Author. 2014. Опубликовано Издательством Оксфордского университета от имени Европейского общества репродукции человека и эмбриологии)

клетки, может достигать полости таза во время каждой менструации у женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами. Было также высказано предположение, что стволовые клетки/клетки-предшественники эндометрия могут быть вовлечены в патогенез препубертатного и подросткового эндометриоза в ходе ретроградного маточного кровотечения в неонатальный период, возникающего из-за резкого снижения материнского прогестерона при рождении [63–65]. Стволовые клетки эндометрия/клетки-предшественники при этом остаются «спящими» под покровом брюшины, пока повышение уровня эстрадиола при менархе не активирует их, чтобы инициировать клональный рост эктопического эндометрия и запустить ранний эндометриоз до менструации (*рис. 25.12*) [5].

Также было высказано предположение, что дефектная иммунная система может быть не способна элиминировать импланты с поверхности брюшины [58, 66, 67]. Однако этот аргумент предполагает, что здоровая иммунная система должна атаковать собственную нативную ткань, что в лучшем случае является переменным явлением.

Молекулярные и клеточные дефекты в эутопическом эндометрии

Гистологически эутопический эндометрий у женщин с эндометриозом выглядит идентично таковому у женщин без эндометриоза. Тем не менее значительная часть клинических и молекулярных данных подтверждает существование качественных и количественных отклонений в эутопической ткани эндометрия у женщин с эндометриозом [20]. Например, стромальные клетки эутопического эндометрия у женщин с эндометриозом содержат поразительно более высокие уровни ароматазы, циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ИЛ-6, мРНК и белка, а также более высокие уровни активности фермента ароматазы (*рис. 25.13*) [22, 68–70]. Профили экспрессии генов эутопического эндометрия у женщин с эндометриозом или без него подтвердили эти более ранние наблюдения и обнаружили нарушение регуляции генов, способствующих имплантации, включая гены, вовлеченные в имплантацию эмбриона, эмбриотоксичность, иммунную дисфункцию и апоптотические реакции, а также гены, которые, вероятно, способствуют патогенезу эндометриоза, включая ароматазу, рецептор прогестерона и ангиогенные факторы [20].

Мелкие нервные волокна были обнаружены в функциональном слое эутопической ткани эндометрия у всех женщин с эндометриозом, но не в эутопическом эндометрии у здоровых женщин [71]. Это приводит к пониманию возникновения боли у этих пациенток. Например, данный факт может объяснить, почему пациентки с эндометриозом продолжают испытывать боль после хирургической резекции эктопических

World Place!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

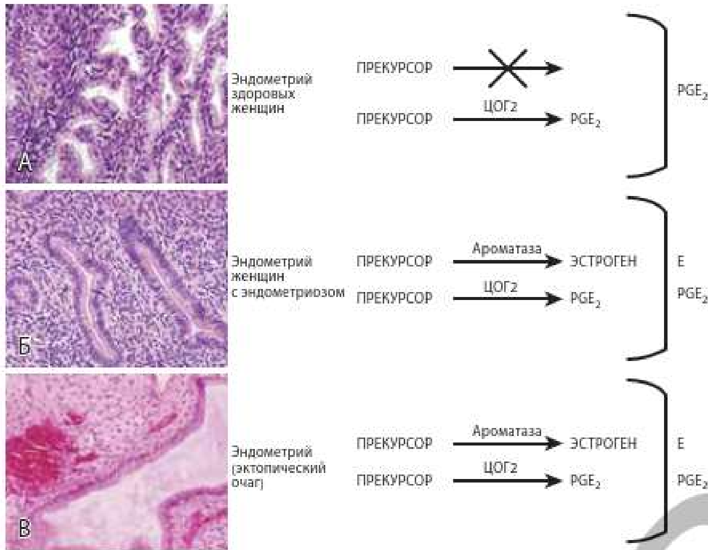


РИС. 25.13. Молекулярные дефекты в эндометрии и эндометриоидных очагах: А. В нормальной ткани эндометрия активность фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и, следовательно, выработка простагландина E_2 (PCE_2) низкая. Эстроген (Е) не производится локально из-за отсутствия ароматазы; **Б.** В эндометрии женщин с эндометриозом наблюдается незначительное увеличение активности ЦОГ-2 и определяемое увеличение активности ароматазы; **В.** В эктопической эндометриоидной ткани масштабные молекулярные аномалии включают высокие уровни ЦОГ-2 и ароматазы. Повышенное образование PGE_2 в тканях эу- и гетеротопического эндометрия может вызвать сильные менструальные спазмы и хроническую тазовую боль. Тканевый уровень эстрадиола должен быть высоким, потому что эстрадиол производится в большом количестве ароматазой (Данные: Bulun SE, Lin Z, Imir G, et al: Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment. *Pharmacol Rev* 57:359–383, 2005. Copyright 2005. Американское общество фармакологии и экспериментальной терапии)

имплантов [71]. Кроме того, патологическое присутствие нервных волокон указывает на общий дефект в дифференцировке соматических стволовых клеток в эндометрии пациентов с эндометриозом (см. далее).

Стволовые клетки/клетки-предшественники

Мезенхимальные стволовые/стромальные клетки были выделены из ткани эндометрия и описаны; они имеют сходные свойства с мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга [5]. Были идентифицированы селективные маркеры для мезенхимальных стволовых клеток: CD146, рецептор к тромбоцитарному фактору роста-β (PDGFRβ) и SUSD2 обнаруживают периваскулярное расположение мезенхимальных стволовых/стромальных клеток (MSCs) и предполагают идентичность этих клеток перицитам в сосудах базального и функционального слоев эндометрия (*рис. 25.14*) [5]. Транскриптомика и секретомика клеток SUSD2+ подтверждают их периваскулярный фенотип (см. рис. 25.14). Стромальные фибробласты, культивируемые из ткани эндометрия или менструальной крови, также имеют некоторые характеристики мезенхимальных стволовых клеток и демонстрируют широкий потенциал дифференцировки по мезодермальной, энтодермальной и эктодермальной линиям, что указывает на их пластичность [5]. Недавние молекулярные данные свидетельствуют о том, что мезенхимальные стволовые клетки эутопического эндометрия могут давать начало эндометриозу [72]. Имеются также данные, свидетельствующие о том, что клетки костного мозга могут вносить вклад в небольшую популяцию эпителиальных и стромальных клеток эндометрия [73]. Обнаружение специфических маркеров для стволовых/прогениторных клеток эндометрия позволило изучить их роль в эндометриозе, аденомиозе и здоровом состоянии эндометрия, обеспечивающем имплантацию.

Васкуляризованная ткань матки

Менструация возникает как следствие интенсивной вазоконстрикции и коагуляции в спиральных артериях, что приводит к интенсивному воспалению и частичному некрозу, после чего функциональный слой эндометрия отделяется от базального и отторгается с кровью (*рис. 25.15*). Учитывая удивительный регенеративный потенциал базального слоя эндометрия в течение следующего цикла, было высказано предположение, что эндометриоз может возникать из популяций клеток-предшественников/стволовых клеток, которые находятся в этом слое [74]. После менструации базальный слой быстро восстанавливается под влиянием эстрогенов для создания нового функционального слоя в течение нескольких дней; таким образом, разумно предположить, что ключевые популяции стволовых клеток эндометрия сконцентрированы в базальном слое [5].

Также разумно предположить, что чем глубже плоскость разделения между базальным и функциональным слоями, тем выше число эстроген-чувствительных стволовых клеток эндометрия в менструальной ткани, которые могут достигать брюшной полости (см. рис. 25.15). Таким образом, можно предположить, что эпигенетически дефектные клеточные компоненты в сосудах эндометрия, вовлеченные в процесс менструации, также принимают участие в развитии эндометриоза. Это согласуется с клинической картиной, так как обильные и длительные менструации в анамнезе чрезвычайно распространены среди женщин с эндометриозом (см. рис. 25.15).

World peace!

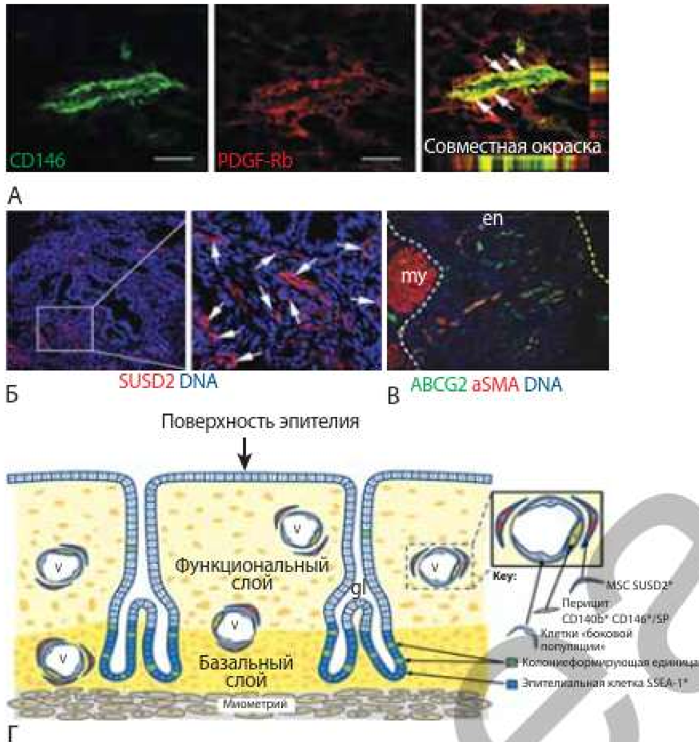


РИС. 25.14. Мезенхимальные стволовые клетки эндометрия (eMSCs): А. Совместная локализация (*белые стрелки*) CD146 и бета-рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGF-Rβ) в перицитах венул и, возможно, капиллярах стромы функционального слоя эндометрия; **Б.** Периваскулярная экспрессия SUSD2 (*белые стрелки*); **В.** Окраска на АТФ-связывающую кассету, подсемейство G член 2 (ABCG2) и αSMA, демонстрирующая периваскулярную и эндотелиальную принадлежность клеток «боковой популяции» (SP) со свойствами стволовых клеток. *Белые пунктирные линии* указывают на границу между эндометрием (en) и миометрием (my), а *желтая пунктирная линия* указывает на люминальную поверхность (lu) эпителия матки; **Г.** Схема, показывающая расположение стволовых клеток/клеток-предшественников, идентифицированных в эндометрии человека. Предполагается, что эпителиальные клетки-предшественники представляют собой субпопуляцию клеток, расположенных в основании желез в базальном слое эндометрия, идентифицируемых SSEA-1. SUSD2+ eMSCs — периваскулярные клетки. eMSC, коэкспрессирующий CD146 и PDGF-Rβ/CD140b, скорее всего, являются перицитами, так как они расположены рядом с эндотелиальными клетками в сосудах (v) как в базальном, так и в функциональном слоях. SP-клетки (стволовые) представляют собой гетерогенную популяцию, включающую эндотелиальные клетки CD31+ и перициты CD140b+CD146+ (Данные: Gargett CE, Schwab KE, Deane JA: Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum Reprod Update* 22: 137–163, 2016. Copyright the Author 2016. Опубликовано издательством Oxford University Press от имени Европейского общества репродукции человека и эмбриологии)

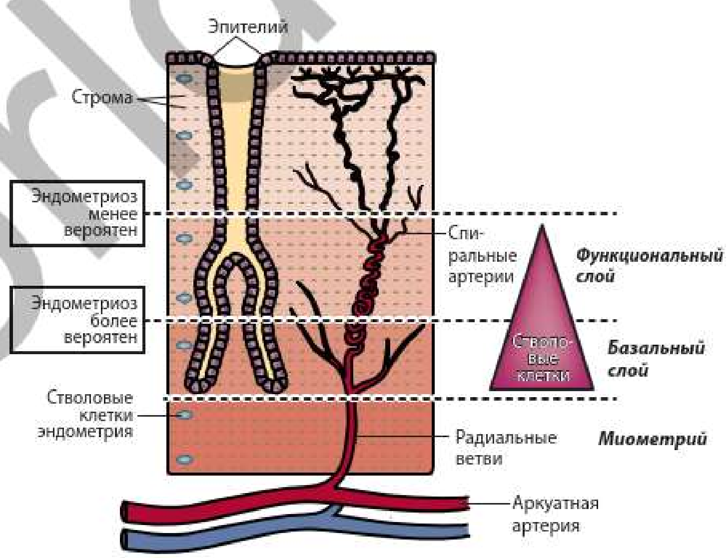


РИС. 25.15. Влияние менструации на риск эндометриоза. Менструация происходит после того, как функциональный слой эндометрия отделяется от базального и удаляется через шейку матки или маточные трубы. Это разделение происходит в связи с вазоконстрикцией и коагуляцией в спиральных артериях, что приводит к гипоксии и некрозу в отделенном участке. Базальный слой, вероятно, содержит большее количество стволовых клеток, которые будут повторно создавать функциональный слой во время следующей пролиферативной фазы в ответ на стимуляцию эстрогенами. Гипотетически, если граница между двумя слоями происходит на более поверхностном уровне, существует меньшая вероятность обильного кровотечения или перемещения стволовых клеток в полость таза. Напротив, граница, пролегающая на более глубоком уровне, может благоприятствовать развитию эндометриоза. В свете этой парадигмы можно предположить, что эпигенетические нарушения в сосудистой системе могут влиять на процесс разделения между функциональным и базальным слоями и, таким образом, изменять риск развития эндометриоза

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Брюшина

При развитии перитонеального эндометриоза адгезия слущенных клеток эндометрия к перитонеальной и субперитонеальной областям сопровождается экспрессией внеклеточных молекул адгезии и их корецепторов [75]. Экспериментальные данные и клинические наблюдения также указывают на то, что процесс прикрепления имплантата к поверхности брюшины и его окончательного расположения в субперитонеальном пространстве происходит довольно быстро (см. рис. 25.11, 25.12) [75]. Таким образом, мезотелиальная поверхность с повышенной «восприимчивостью» к прикреплению эндометриоидных клеток может способствовать фенотипу эндометриоза.

Альтернативная гипотеза предполагает, что метаплазия целомического эпителия является источником эндометриоза [76]. Эта теория логична, поскольку как клетки брюшины, так и эндометрия происходят из общего эмбриологического предшественника: целомической клетки. Однако экспериментально продемонстрировать этот потенциальный механизм сложно. Тем не менее вполне возможно, что брюшина таза и ее мезотелиальная поверхность могут играть решающую роль в механизме эндометриоза.

Ключевые биологические процессы

Биология эндометриоза в первую очередь определяется эндометриоидной стромальной клеткой, которая доминирует в числе и играет важную роль в патогенезе эндометриоидных гетеротопий (см. рис. 25.4, 25.8–25.10) [2]. Эндометриоидная стромальная клетка демонстрирует большую часть ключевых, клинически значимых молекулярных аномалий, таких как выработка эстрадиола, резистентность к прогестерону, производство цитокинов и простагландина [2]. Следует, однако, отметить, что эндометриальные или эндометриоидные стромальные клетки можно легко поддерживать в первичной культуре для изучения их биологии, в то время как эпителиальные клетки более сложны для культивирования [22, 69]. Это ограничение привело к непропорциональному числу механистических молекулярных исследований с использованием эндометриальных или эндометриоидных стромальных клеток, что могло создать «перекос» против потенциальной роли других типов клеток. Тем не менее следующие выводы согласуются с существующими данными, гистологическими срезами эндометриоидных имплантов и клиническими наблюдениями.

Апоптоз

Апоптоз явно снижен в эндометриоидных стромальных и эпителиальных клетках по сравнению с эутопическим эндометрием [77, 78]. Это может быть связано с патологической экспрессий SF-1 (биосинтез эстрадиола) и ERβ [2]. В эндометриоидных стромальных клетках ERβ регулирует антиапоптозные эффекты эстрадиола [25].

Дифференциация

Центральным процессом при эндометриозе является недостаточная дифференциация (децидуализация) стромальных клеток [21, 79]. Это связано с резистентностью к прогестерону [32, 34]. Хотя первые молекулярные доказательства резистентности к прогестерону наблюдались в эпителиальных эндометриоидных клетках, в конечном итоге было обнаружено, что недостаточная децидуализация стромы является основным механизмом (см. подраздел «Резистентность к прогестерону») [33, 34]. Представление о недостаточной дифференциации также согласуется с предложенной ролью эпигенетически неправильно запрограмированной мезенхимальной клетки при эндометриозе [5, 72].

Воспаление

Воспаление является самым важным патологическим процессом при эндометриозе. Это приводит к боли, ремоделированию окружающих тканей, фиброзу, образованию спаек и бесплодию. Выработка цитокинов, простагландинов и инфильтрация иммунными клетками являются одними из отличительных признаков воспаления [80]. Интересно, что эндометриоидная стромальная клетка является одним из основных источников цитокинов и простагландинов [22, 70]. Повторные эпизоды кровотечений и попытки макрофагов удалить кровяные пигменты также способствуют воспалительному процессу и формированию спаек (см. рис. 25.4). Воспалительные процессы в основном индуцируются эстрадиолом и регулируются ERβ при эндометриозе [25, 26, 28, 31, 81].

Пролиферация

Ключевым типом клеток, которые активно размножаются в ткани эндометрия, является эпителиальная клетка под влиянием эстрогена [33]. Большинство эндометриоидных гетеротопий, однако, содержат скудные эпителиальные элементы и состоят в основном из стромальных клеток (см. рис. 25.4, 25.8–25.10). Ни одна человеческая мезенхимальная клетка не имеет эпигенетической программы для интенсивной пролиферации. Таким образом, как и ожидалось, в целом наблюдается ограниченная пролиферативная активность в эндометриальных и эндометриоидных стромальных клетках. Фактически, в эндометриоидной ткани отмечалась значительно меньшая пролиферативная активность по сравнению с эутопической эндометриальной тканью [78].

Инвазия

Некоторая инвазивная активность, по-видимому, необходима для первоначального прикрепления фрагментов ткани эндометрия к брюшине таза и созданию субперитонеальных эндометриоидных поражений [75]. Это сложный процесс, опосредованный рядом молекулярных путей. Один из наиболее изученных путей связан с высокой активностью металлопротеиназ в эндометриоидных имплантах [27]. Однако пролиферация или инвазия в гораздо меньшей степени способствует развитию эндометриоза по сравнению со злокачественным (например, рак эндометрия) или доброкачественным (например, лейомиома матки) новообразованиями [33].

Wolrd peace!

Генетика

Наследственность

Риск эндометриоза, по-видимому, передается в семьях полигенным образом [82]. В одном исследовании матери и сестры женщин с тяжелым эндометриозом имели в 7 раз более высокую вероятность страдать от эндометриоза по сравнению с родственниками-женщинами их партнеров [82]. В соответствии с этим наблюдением установлено, что семейные случаи эндометриоза имеют тенденцию быть более тяжелыми и обычно манифестируют раньше, чем спорадические случаи [83]. Основываясь на исследовании 3096 близнецов, наследуемость эндометриоза, или доля генетических факторов в развитии эндометриоза, была оценена примерно в 52% [84]. Эти исследования семейных случаев эндометриоза указывают на наследуемость заболевания. Вариант наследования, однако, представляется сложным, как и при других хронических воспалительных состояниях.

Исследования кандидатных генов

Было проведено изучения ряда известных кандидатных локусов на основе их биологического значения и возможной связи с эндометриозом, но результаты этих исследований были отрицательными [85, 86]. В исследованиях типа случай–контроль, выполненных в первую очередь для поиска полиморфизмов, также не удалось обнаружить каких-либо изменяющих функцию мутаций зародышевой линии при семейном эндометриозе [87–89]. Исследователи-генетики указали ряд факторов, объясняющих неспособность исследований генов-кандидатов установить генетическую основу сложных воспалительных заболеваний, таких как эндометриоз [90]. Основная причина отсутствия значимых результатов, однако, может быть проста и заключаться в фактическом отсутствии каких-либо мутаций клеток зародышевой линии, которые вызывают фенотип эндометриоза.

Анализ сцепления

Международная группа исследователей обнаружила доказательства существенной связи эндометриоза с хромосомой 10q26 на основании анализа 1176 сестринских пар [91]. Последующий анализ ассоциации с точным картированием 10q26 предположил возможную ассоциацию общих вариантов рядом с геном *CYP2C19*, но мутации, которые могли бы объяснить сигнал сцепления, не смогли быть продемонстрированы [92, 93]. Эта же группа позже идентифицировала значительную связь с хромосомой 7pl3-15 в субанализе 248 семей, в которых было более чем 3 больных эндометриозом, что предполагает наличие одного или нескольких редких вариантов, связанных с высоким риском; однако мутации не были идентифицированы [89, 94]. Как и в случае исследований кандидатных генов, анализ сцепления не дал каких-либо значимых результатов.

Полногеномный поиск ассоциаций

Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) обычно направлен на поиск ассоциаций между однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) и признаками, такими как, например, значимые заболевания человека. С 2010 г. был опубликован ряд широко признанных GWAS по эндометриозу. В этих исследованиях использовались наборы данных, охватывающие тысячи случаев эндометриоза и контроля в основном женщин японского или европейского происхождения [93, 95]. Метаанализ этих наборов данных GWAS подтвердил их выводы и выявил дополнительные локусы [96].

Вместе эти исследования предоставили существенные доказательства ассоциации локусов вблизи: *CDKN2B-AS1* (антисмысловая РНК ингибитора циклинзависимой киназы 2B), межгенной области на хромосоме 7pl5.2, *WNT4* (член семейства сайтов интеграции MMTV 4 бескрылого типа), *VEZT* (везатин), межгенной области на хромосоме 2pl4, и *ID4* (ингибитор связывания ДНК 4). Некоторые из этих локусов обладали более выраженными эффектами среди случаев эндометриоза III–IV стадии, что подразумевает, что они могут быть вовлечены в прогрессирование заболевания от средней до тяжелой степени или заболевание яичников [97]. Несмотря на эти широкомасштабные и дорогостоящие исследования, не сообщалось о мутациях этих генов в случаях семейного эндометриоза. Кроме того, до настоящего времени не было продемонстрировано *in vivo* или *in vitro* никаких функций этих генов или межгенных областей в патогенезе эндометриоза.

Поиск соматических мутаций

По состоянию на июль 2017 г. были опубликованы результаты двух полноэкзомных секвенирований, направленных на поиск соматических мутаций при эндометриомах яичников и неовариальном глубоком инфильтративном эндометриозе [98, 99]. Li и соавт. впервые продемонстрировали большое количество однонуклеотидных вариантов в эпителиальных клетках, подвергнутых лазерной микродиссекции, полученных из эндометриом яичника и соответствующих эпителиальных клеток эутопического эндометрия, а также эпителия эндометрия у здоровых женщин [98]. Большинство экзомных однонуклеотидных вариантов специфически присутствовали как в эктопических, так и в эутопических клетках эндометрия и были связаны с генами, участвующими в клеточной адгезии и ремоделировании хроматина [98]. Эти исследователи не продемонстрировали каких-либо функциональных, патологических или клинических последствий наличия этих экзомных вариаций.

Недавние исследования, использовавшие секвенирование экзома в тканях глубокого инфильтративного эндометриоза (неяичниковой локализации), показали, что частота соматических мутаций, возможно, затрагивает менее 20% эпителиальных клеток в очаге поражения; при этом в стромальных клетках мутации не были обнаружены [99]. Только в пяти эндометриоидных тканях (26%) была обнаружена одна из 4 онкогенных мутаций, включая *ARID1A* и *KRAS*. Меньшая часть эпителиальных клеток (от 4 до 38%) в каждом очаге содержала мутацию *ARID1A* или *KRAS* [99]. Поскольку риск развития аденокарциномы при неовариальном эндометриозе незначителен, клиническое значение этих

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

спорадических эпителиальных мутаций в настоящее время неизвестно [99].

Стромальные клетки составляют большую часть эндометриоидных поражений и ответственны за стероидзависимый воспалительный процесс, но в них отсутствуют какие-либо соматические мутации [99]. Учитывая это все, в отличие от миомы матки, эндометриоидные гетеротопии, по-видимому, не содержат каких-либо четко определенных или особенных соматических мутаций, которые бы являлись непосредственно причинными [100].

Эпигенетические дефекты

Эпигенетические механизмы относятся к изменениям в геноме, которые не связаны с изменением последовательности ДНК [101]. Эти механизмы включают метилирование ДНК и модификацию гистонов, каждый из которых влияет на экспрессию генов. Эти эпигенетические влияния могут сохраняться при делении клетки на протяжении всей ее жизни, а также передаваться в течение нескольких поколений [101].

Экспрессия генов

Невозможность продемонстрировать причинные мутации зародышевой линии или соматические мутации при эндометриозе на сегодняшний день заставили исследователей обратить внимание на эпигенетические механизмы. Существует ряд общих механизмов, ответственных за экспрессию генов в клетках разных типов [2, 102]. Во-первых, некоторые гены могут экспрессироваться в узкоспециализированном типе клеток, поскольку в этой конкретной клетке избирательно присутствует специфический набор необходимых сигнальных путей и нижестоящих факторов транскрипции. Например, эндометриоидная стромальная клетка специфически экспрессирует E_2-рецептор простагландина (PG) E_2, который активирует цАМФ-зависимый сигнальный путь и его нижестоящий эффекторный стероидогенный фактор-1 (SF-1 или NR5A1), который связывается с промоторами генов, продуцирующих стероиды, включая стероидогенный острый регуляторный белок (StAR) и ароматазу (*рис. 25.16*). Присутствие транскрипционного фактора SF-1 в эндометриоидных стромальных клетках чрезвычайно важно для обеспечения высоких уровней экспрессии StAR и ароматазы. Таким образом, доступность специфического фактора транскрипции (например, SF-1) вместе с рецептором (например, EP2) определяет экспрессию (транскрипцию) генов StAR и ароматазы, чьи промоторы не так значимо регулируются эпигенетическими изменениями [103].

С другой стороны, определенные факторы транскрипции (например, SF-1, ERβ) либо присутствуют, либо отсутствуют в каждом из типов клеток, и их уровни белка обычно не индуцируются специфическим стимулом. Экспрессия генов, которые их кодируют, может регулироваться более надежными механизмами, такими как метилирование специфических последовательностей ДНК — цитозин-(фосфат)-гуанин (CpG) (*рис. 25.17*) [2, 102]. В физиологических условиях плотный кластер CpG («островок») в области промотора гена SF-1 не метилируется и, следовательно, не репрессируется в клетках гранулезы яичника, которые содержат избыток SF-1 и его целевую ароматазу, тогда как промотор SF-1 метилируется и репрессируется в нормальных стромальных клетках эндометрия, которые не экспрессируют SF-1 и ароматазу (см. рис. 25.17) [2, 102, 104]. Эндометриоидная стромальная клетка, однако, проявляет частичную схожесть с клеткой гранулезы яичника и экспрессирует SF-1, который при стимуляции PGE_2 и продукции цАМФ согласованно связывается с промоторами ключевых стероидогенных

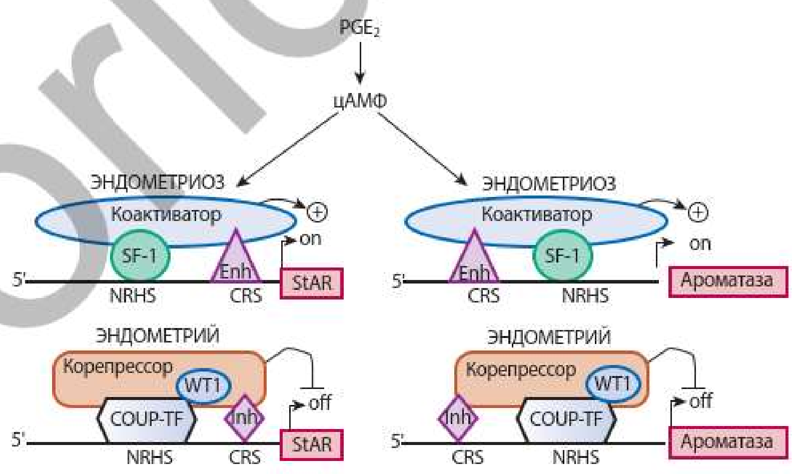


РИС. 25.16. Регуляция нескольких стероидогенных промоторов координированно общими цис-активными элементами и транскрипционными факторами при эндометриозе. Цис-действующие элементы в промоторах StAR и ароматазы и факторы транскрипции, которые связываются с этими промоторами, очень похожи. Как мультимерные комплексы, которые занимают StAR, так и ароматазные промоторы в эндометриоидных стромальных клетках, обработанных PGE_2, содержат общие факторы, такие как SF-1. С другой стороны, нормальные стромальные клетки эндометрия от пациентов без эндометриоза не экспрессируют мРНК StAR или ароматазы после стимуляции аналогом цАМФ или PGE_2. Мультимерные комплексы, которые занимают эти промоторы в нормальных стромальных клетках эндометрия, значительно отличаются от таковых в эндометриоидных клетках и не содержат SF-1. CRS — цАМФ-чувствительная последовательность; Enh — гипотетический активатор; Inh — гипотетический ингибитор; NRHS — половина сайта ядерного рецептора; StAR — стероидогенный острый регуляторный белок (Данные: Bulun SE, Lin Z, Imir G, et al. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment. *Pharmacol Rev* 57: 359–383,2005. Copyright 2005. Американское общество фармакологии и экспериментальной терапии)

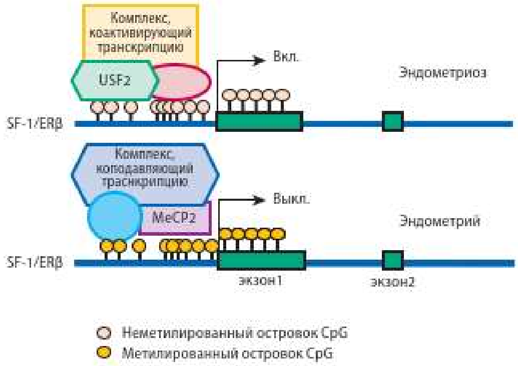


РИС. 25.17. Метилирование ДНК при эндометриозе. В нормальных стромальных клетках эндометрия метилирование островков CpG по промоторам генов стероидогенного фактора-1 (SF-1) и рецептора эстрогена-р (ERβ) приводит к связыванию репрессорного комплекса, содержащего метил-цитозин-(фосфат)-гуанин (CpG) связывающий белок-2, что подавляет их экспрессию. С другой стороны, патологическое неметилированное состояние этих промоторов в эндометриоидных стромальных клетках привлекает транскрипционный активаторный комплекс, который содержит стимулирующий фактор-2 (USF-2)

генов. Это эффективно катализирует локальное последовательное превращение холестерина в прогестерон и эстрадиол при эндометриозе [2, 102, 103].

Эпигенетическая регуляция экспрессии генов и продукции белка является отличительной чертой стволовых клеток и дифференциации клеток-предшественников/стволовых клеток в более зрелые популяции клеток, что в конечном счете ведет к специализации функции того или иного органа. Предложенная ключевая роль стволовых клеток ткани эндометрия в развитии эндометриоза (см. выше) подчеркивает незаменимую функцию эпигенетических механизмов в патогенезе эндометриоза.

Метилирование ДНК

Эндометриоидные клетки экспрессируют различные уровни ферментов ДНК-метилтрансферазы (DNMT), которые заупскают и поддерживают метилирование ДНК в положении С5 цитозина в динуклеотидах CpG [105]. Несколько исследователей изучали патологическую регуляцию генов при эндометриозе, связанную с различным метилированием ДНК между эутопическим и гетеротопическим эндометрием, а также между эутопической тканью у женщин с эндометриозом или без него [106, 107]. Аномальное метилирование ДНК при эндометриозе влияет на экспрессию нескольких генов, включая гомеобокс А10 (*HOXAIO*), рецептор эстрогена-β (ERβ, *ESR2*) и SF-1 (*NR5A1*), которые изменяют передачу сигналов стероидов и рецептивность и играют важную роль в развитии и децидиализации ткани (см. рис. 25.17) [104, 106, 108]. В мышиной модели нормальный эндометрий, помещенный в эктопическое место для создания модели экспериментального эндометриоза, привел к характерным изменениям в экспрессии генов в эутопическом эндометрии. Эти данные свидетельствуют о возможном влиянии воспалительной окружающей среды в полости малого таза, которая модулирует экспрессию генов эндометрия посредством изменения эпигенетического программирования [109].

Различия в метилировании ДНК на геномном уровне между здоровыми человеческими эндометриальными и эндометриоидными стромальными клетками были картированы и сопоставлены с экспрессией генов с использованием анализа взаимодействия [79]. Значительные различия в метилировании были картированы примерно у 400 генов, которые включали непропорционально большое количество транскрипционных факторов, вовлеченных в патогенез эндометриоза и децидуализацию [79]. Различное метилирование влияло на кластеры генов HOX, гены ядерных рецепторов и, что интересно, семейство транскрипционных факторов GATA [79].

Функциональный анализ семейства GATA показал, что *GATA2* регулирует ключевые гены, необходимые для гормональной дифференцировки здоровых стромальных клеток, но гиперметилируется и подавляется в эндометриоидных клетках. *GATA6*, который гипометилирован и присутствует в эндометриоидных клетках, эффективно блокирует чувствительность к гормонам, подавляет *GATA2*, индуцирует маркеры эндометриоза, такие как ароматаза, SF-1 и ERβ, и подавляет ERα и PR при экспрессии в здоровых клетках эндометрия (*рис. 25.18*) [79]. Уникальный эпигенетический паттерн при эндометриозе говорит о том, что метилирование ДНК является неотъемлемым компонентом заболевания и определяет новую роль семейства GATA как ключевых регуляторов физиологии матки — аберрантное метилирование ДНК в клетках эндометриоза коррелирует со сдвигом в экспрессии изоформы GATA, которая способствует резистентности к прогестерону и прогрессированию заболевания (см. рис. 25.18) [72, 79, 110].

Недавнее исследование показало, что, в отличие от мезенхимальных стволовых клеток эндометрия, полученных от здоровых женщин, эутопические мезенхимальные стволовые клетки эндометрия, выделенные у пациенток с эндометриозом, не дифференцируются *in vitro* в стромальные клетки, которые должным образом децидулизируются [72]. Это предполагает, что наблюдаемые явления повышенной экспрессии провоспалительных генов, а также генов, способствующих резистентности к прогестерону в эутопической стромальной ткани эндометрия у пациенток с эндометриозом, происходят из дефектных мезенхимальных стволовых клеток эндометрия (*рис. 25.19*). Вместе с дефектами метилирования ДНК, обнаруженными в эутопическом эндометрии у пациенток с эндометриозом, результаты подтверждают чрезвычайно важную роль эпигенетики и стволовых клеток в патофизиологии эндометриоза (см. рис. 25.19) [110].

Ядерные рецепторы и метилирование ДНК

Как было описано ранее, уровни нескольких ядерных рецепторов, включая SF-1, ERα, ERβ и PR, значительно различаются в эндометриоидных гетеротопиях, по сравнению с эутопическим эндометрием. Практически полное отсутствие орфанного (не имеющего известного лиганда) ядерного рецептора SF-1 в эндометрии и его 12000-кратное более высокое присутствие в эндометриоидных очагах по крайней мере частично

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

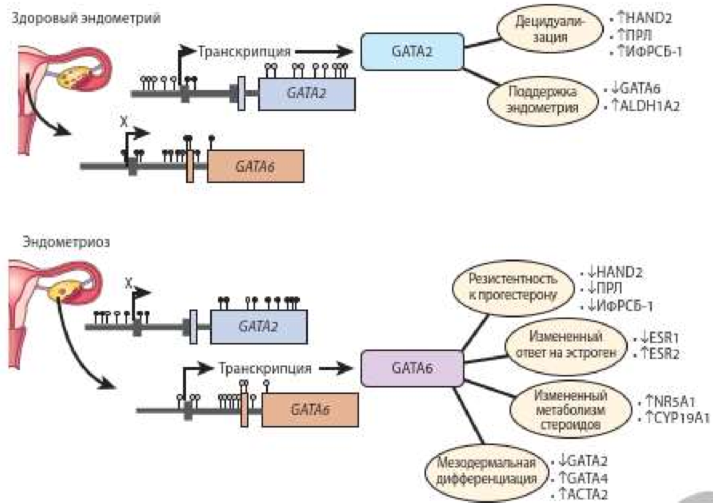


РИС. 25.18. Предполагаемые эпигенетические изменения при эндометриозе. В эндометрии ген GATA-связывающего фактора-2 (GATA2) характеризуется отсутствием метилирования ДНК (*незакрашенные кружки*). Напротив, эндометриоидные очаги имеют гиперметилированные участки CpG по всему островку CpG и его проксимальным участкам в промоторе GATA2, а также в областях по всему телу гена. Несколько областей GATA6 полностью метилированы в эндометрии, в то время как эндометриоз демонстрирует отсутствие метилирования CpG в трех островках CpG, все они расположены в теле гена. Этот паттерн допускает экспрессию GATA2 в здоровых клетках, которая координирует активацию многих генов во время децидуализации, а также может поддерживать экспрессию семейства альдегиддегидрогеназы 1, члена A2 (ALDH1A2), ключевого фермента в метаболизме ретиноидов. Измененное метилирование в эндометриоидных клетках позволяет экспрессировать GATA6, возможно, за счет GATA2. GATA6 регулирует экспрессию множественных наборов генов, включая те, которые участвуют в метаболизме стероидов, рецепторов ядерных стероидных гормонов и других членов семейства GATA. Важно отметить, что эктопическая экспрессия GATA6 отдаляет эндометрий от его нормального фенотипа, способного к спонтанной децидуализации, и формирует паттерн экспрессии генов, сходный с эндометриозом (Данные: Dyson MT, Roqueiro D, Monsivais D, et al: Genome-wide DNA methylation analysis predicts an epigenetic switch for GATA factor expression in endometriosis. *PLoS Genet* 10: e1004158. Copyright 2014)

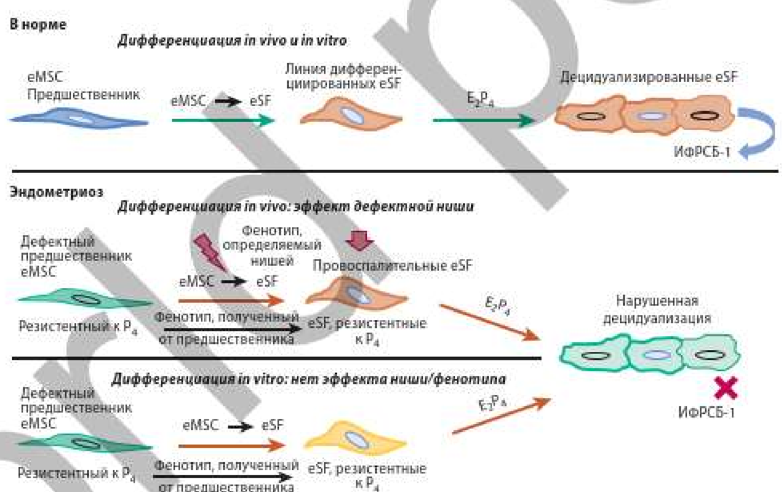


РИС. 25.19. Роли мезенхимальных стволовых клеток эндометрия (eMSC) и стромальных фибробластов эндометрия (eSF) в эндометриозе. Верхняя панель: Нормальные предшественники eMSC дифференцируются как *in vivo*, так и *in vitro* в eSF, которые децидуализируются в ответ на прогестерон (P_4). Нижняя панель: При эндометриозе, дифференцированные eSF *in vivo* наследуют резистентность к прогестерону от предшественников eMSC, не способных к децидуализации, а также приобретают провоспалительный фенотип в эндометриальной нише. eMSC от больных эндометриозом дифференцируются *in vitro* в eSF, которые наследуют резистентность к прогестерону с нарушенной децидуализацией, но eMSC, дифференцированный в eSF вне ниши эндометрия, не приобретает провоспалительный фенотип, обнаруженный у их дифференцированных аналогов *in vivo*. E_2, эстрадиол (Данные: Barragan F, Irwin JC, Balayan S, et al: Human endometrial fibroblasts derived from mesenchymal progenitors inherit progesterone resistance and acquire an inflammatory phenotype in the endometrial niche in endometriosis. *Biol Reprod* 94: 118, 2016. Copyright 2016. Общество изучения репродукции)

обусловлено классическим островком CpG на его промоторе, который сильно метилирован в стромальных клетках эндометрия и неметилирован в эндометриоидных клетках стромы (см. рис. 25.17) [104]. В клетках эндометрия белок 2-го домена, связывающий фактор транскрипции метилированного CpG, рекрутируется на метилированный промотор SF-1 и предотвращает его взаимодействие с активаторами транскрипции (см. рис. 25.17). В эндометриоидных клетках фактор транскрипции — стимулирующий фактор-2 (USF-2) связывается с неметилированным промотором SF-1, чтобы активировать его [111]. *In vivo* уровни USF-2 значительно выше в эндометриоидных очагах по сравнению с эндометрием. Таким образом, различная экспрессия SF-1 в эндометриоидых гетеротопиях по сравнению с эндометрием в первую очередь контролируется

World peace!

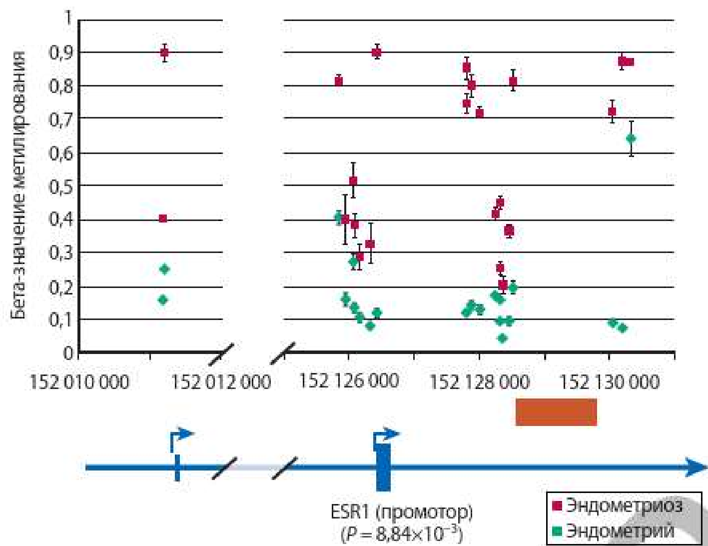


РИС. 25.20. Карта метилирования гена рецептора эстрогена-α (ESR1). Различно метилированные учатки CpG, идентифицированные с помощью анализа ANOVA, показывают среднее бета-значение для эндометрия и эндометриоза по геномной оси для каждого идентифицированного CpG (планки погрешностей показывают стандартную ошибку среднего). Островки CpG показаны сплошными *синими прямоугольниками*. Ген *ESR1* гиперметилирован и ингибирован при эндометриозе. Наименьшее значение P, полученное при анализе ANOVA, показано ниже диаграммы (Данные из: Dyson MT, Roqueiro D, Monsivais D, et al: Genome-wide DNA methylation analysis predicts an epigenetic switch for GATA factor expression in endometriosis. *PLoS Genet*. 10: e1004158.Copyright 2014)

эпигенетическим механизмом, который позволяет связывать комплексы активатор/ингибитор с его промотором [104, 111].

Среди рецепторов эстрогена уровни ERβ (*ESR2*) в 142 раза выше, тогда как уровни ERα в 9 раз ниже в эндометриоидной ткани по сравнению с эутопическим эндометрием (см. рис. 25.17) [113]. Гипометилирование островков CpG в области промотора гена ERβ обеспечивает высокий уровень экспрессии в эндометриоидных стромальных клетках, а гиперметилирование подавляет его экспрессию в стромальных клетках эндометрия (см. рис. 25.17). Напротив, промотор ERα (*ESR1*) надлежащим образом не метилирован в эутопическом эндометрии и сильно метилирован в эндометриоидных очагах (*рис. 25.20*) [79]. Следовательно, уровни ERα

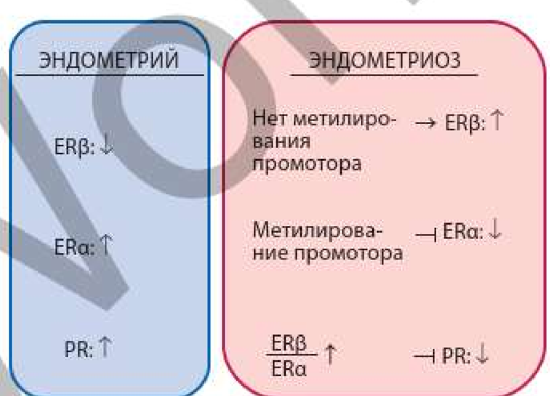


РИС. 25.21. Экспрессия стероидных рецептовро при эндометриозе. По сравнению со стромальными клетками эндометрия уровни эстрогенного рецептора-β (ERp) выше, а уровни ERα ниже в стромальных клетках эндометриоидных очагов из-за изменения метилирования ДНК. Вероятно, что значительно повышенное соотношение ERβ:ERα является причиной наблюдаемого подавления экспрессии рецептора прогестерона в эндометриоидных стромальных клетках

значительно ниже в эндометриоидных очагах, по сравнению со стромальными клетками эндометрия [108]. Таким образом, возможно, что патологически высокое соотношение ERβ: ERα в эндометриоидных стромальных клетках нарушает индукцию гена PR эстрадиолом, вызывая низкую экспрессию PR при эндометриозе (*рис. 25.21*).

МикроРНК

МикроРНК (miRNA) — это эндогенные, небольшие, высококонсервативные, некодирующие РНК, которые, как правило, подавляют экспрессию генов посредством взаимодействия с мРНК, обеспечивая тем самым еще один уровень эпигенетической регуляции. В эутопической ткани эндометрия женщин с эндометриозом или без него глобальное профилирование miRNA показало нарушение регуляции семейств miR-9 и miR-34 [112]. HOXAIO аберрантно регулируется в эндометрии женщин с эндометриозом из-за повышенных уровней miR135a и miR135b, которые направлены на этот ген [113]. Измененный профиль микроРНК в эндометрии может также подавлять гены, необходимые для имплантации [113]. Другое исследование выявило 10 видов микроРНК, которые активируются (miR-202, 193a-3p, 29c, 708, 509-3 -5p, 574-3p, 193a-5p, 485-3p, 100 и 720) и 12 подавляемых микроРНК (miR-504, 141, 429, 203, 10a, 200b, 873, 200c, 200a, 449b, 375 и 34c-5p) в эндометриомах яичников по сравнению с эндометрием [114]. Недавнее исследование показало, что назначение ингибитора ароматазы значительно увеличивает экспрессию let-7f в стромальных клетках эндометрия у пациентов с эндометриозом, тогда как повышенная экспрессия let-7f эффективно снижает миграцию клеток эндометрия [115]. Эти исследования в совокупности указывают на клинически значимые биологические роли микроРНК в патологии эндометриоза.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Эстроген и прогестерон

Образование и метаболизм эстрогена

Производство эстрогена играет ключевую роль в патологии эндометриоза, поскольку его подавление аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГНрГ), комбинированными оральными контрацептивами, прогестинами и ингибиторами ароматазы значительно уменьшает болевой синдром и видимые проявления эндмотриоза (*рис. 25.22, А*) [116]. StAR обеспечивает начальную стадию образования эстрогена — поступление цитозольного холестерина в митохондрию. Затем шесть ферментов (фермент расщепления боковой цепи, 3β-гидроксистероид дегидрогеназа-2, 17-гидроксилаза/17-20-лиаза, ароматаза и 17β-гидроксистероид дегидрогеназа-1 [HSD17B1]) катализируют превращение холестерина в биологически

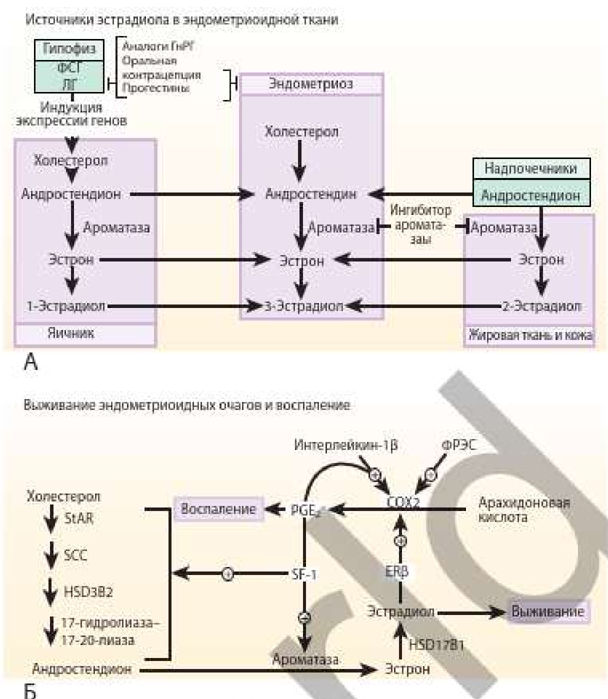


РИС. 25.22. Молекулярные различия между эндометриоидной тканью и тканью эндометрия: А. Три источника эстрадиола, биологически активного эстрогена в эндометриоидной ткани. Первым источником является яичник, в котором ФСГ и ЛГ вызывают экспрессию стероидогенных генов яичника, включая ароматазу, для биосинтеза эстрадиола. Секреция яичниками эстрадиола может быть снижена путем подавления ФСГ и ЛГ с помощью аналогов ГнРГ, комбинированных оральных контрацептивов или прогестинов. Вторым источником эстрадиола является ароматазная активность, присутствующая в жировой ткани и коже. Третьим источником эстрадиола является местное производство в эндометриоидной ткани. Ингибирование ароматазы в периферических тканях (жировой ткани и коже) и очагах эндометриоза прекращает биосинтез эстардиола и является терапевтическим при эндометриозе; **Б.** Высокий уровень местного эстрадиола и простагландина E_2 (PGE_2) поддерживается в эндометриоидной ткани с помощью ауторегуляторных механизмов положительной обратной связи (обозначенных *знаком плюс*), которые включают ядерные рецепторы (стероидогенный фактор 1 [SF-1] и рецептор эстрогена β [ERβ]), ферментативные пути, цитокины и факторы роста. COX2 — циклооксигеназа-2; HSD17B1 — 17β-гидроксистероид дегидрогеназа 1; HSD3B2 — 3β-гидроксистероид дегидрогеназа 2; SCC — фермент расщепления боковой цепи; StAR — стероидогенный острый регуляторный белок; ФРЭС — фактор роста эндотелия сосудов (Данные из: Bulun SE: Endometriosis. *N Engl Med* 360: 268–279, 2009. Copyright 2009. Медицинское общество Массачусетта)

активный эстрадиол (*рис. 25.22, Б*) [117]. Ключевой этап, превращение С19 стероидов в эстрогены, катализируется ароматазой, ингибирование которой эффективно и полностью устраняет производство эстрогена (см. рис. 25.22, Б) [117].

Источники эстрогена при эндометриозе

Три основных участка тела вырабатывают эстроген у женщин с эндометриозом. Во-первых, эстрадиол, продуцируемый яичником, попадает в эндометриоидную ткань гематогенным путем. Кроме того, разрыв фолликула при каждой овуляции вызывает прямое контактное действие чрезвычайно большого количества эстрадиола непосредственно на гетеротопии таза. Во-вторых, фермент ароматаза, продуцируемый периферической жировой тканью и кожей, катализирует превращение циркулирующего андростендиона в эстрон, который может достигать эндометриоидной ткани гематогенно, а затем уже локально превращается в эстрадиол. Наконец, холестерин может быть преобразован в эстрадиол локально в эндометриоидной ткани, которая экспрессирует полный набор стероидогенных генов, включая ароматазу. Периферическая и/или локальная активность ароматазы при эндометриозе может быть особенно важной, поскольку комбинация аГнРГ и ингибитора ароматазы значительно превосходит изолированное назначение аГнРГ с целью обеспечения эффективного обезболивания у женщин с эндометриозом (см. рис. 25.22, А) [15].

Связь эстрогена и воспаления

Выживаемость клеток и воспаление ответственны за хроническую тазовую боль и бесплодие при эндометриозе. Эстроген повышает выживаемость или персистенцию эндометриоидной ткани, тогда как простагландины и цитокины опосредуют боль, воспаление и бесплодие [27, 118]. Связь между воспалением и продукцией эстрогена при эндометриозе включает положительную обратную связь, которая благоприятствует повышенной экспресси ключевых стероидогенным генов, в первую очередь ароматозы, COX2 и непрерывное локальное производство эстрадиола и PGE_2 в эндометриоидной ткани (см. рис. 25.22, Б) [69, 119–121].

PGE_2 стимулирует образование эстрадиола

PGE_2 координированно повышает экспрессию всех необходимых стероидогенных генов, позволяя стромальной клетке эндометрия синтезировать эстрадиол из холестерина *de novo* [103]. Из шести стероидогенных генов лучше всего описана регуляция StAR и ароматазы (см. рис. 25.16, 25.22, Б) [103].

Стромальные клетки как эндометриоидного, так и эутопического происхождения экспрессируют сходные уровни подтипов рецептора PGE_2: EP1, EP2, EP3 и EP4 [122]. Активация рецептора EP2 повышает уровень внутриклеточного цАМФ, который отвечает за регуляцию индукции экспрессии StAR и ароматазы с помощью PGE_2 в эндометриоидных стромальных клетках [117, 120, 122]. В эндометриоидных клетках, обработанных PGE_2, SF-1 координированно связывается

World peace!

и включается в усиливающий транскрипционный комплекс на промоторах генов StAR и ароматазы, чтобы индуцировать их экспрессию (см. рис. 25.16, 25.22, Б) [117].

Избыточное присутствие ряда ингибиторов транскрипции StAR и промоторов ароматазы в клетках эндометрия обеспечивает надежную систему для подавления этих генов стероидогенеза. Среди этих супрессоров фактор транскрипции куриного овальбумина (COUP-TF), белок опухоли Вильмса-1 (WT1) и белок, связывающий CAAT/энхансер-β (C/EBPβ). Уровни WT1 и C/EBPβ намного выше в нормальном эндометрии, чем в эндометриоидных очагах. В отсутствие SF-1 транскрипционный комплекс, включающий эти репрессоры, занимает стероидогенные промоторы и подавляет их в клетках эндометрия (см. рис. 25.16) [117].

В целом после индукции PGE_2 координированное перемещение SF-1 в промоторы основных генов стероидогенеза — это ключевое событие, управляющее локальным синтезом эстрадиола в эндометриодных стромальных клетках (см. рис. 25.16, 25.22, Б). Поскольку ингибирование ароматазы блокирует весь биосинтез эстрадиола, он является подходящей терапевтической мишенью среди ферментов стероидогенеза. Ингибиторы ароматазы уменьшают или полностью элиминируют эндометриоидные гетеротопии и связанную с ними боль, рефрактерную к доступным в настоящее время методам лечения [123].

Действие эстрогена

ERβ, по-видимому, является ключевым медиатором действия эстрогена в эндометриоидных стромальных клетках. По сравнению с эутопическими эндометриальными стромальными клетками, эндометриоидные стромальные клетки демонстрируют сильно подавленную экспрессию ERα и поразительно более высокие уровни ERβ [108]. Гипометилированная область промотора ERβ приводит к значительному повышению экспрессии мРНК и белка ERβ относительно нормального эндометрия [26, 108]. Кроме того, эутопический эндометрий женщин с эндометриозом имеет повышенную экспрессию ERβ по сравнению с эндометрием здоровых женщин, что позволяет предположить, что высокие уровни ERβ в эндометрии могут предрасполагать женщин к эндометриозу [124, 123]. Дальнейшие исследования показывают, что в эндометриоидных стромальных клетках ERβ транскрипционно подавляет ERα, указывая на то, что повышенный ERβ обеспечивает уникальный механизм ответа на эстроген, который может способствовать прогрессированию заболевания [126].

Полногеномный анализ связывания ERβ и профилей экспрессии генов в тканях эндометриоза и нормального эндометрия выявил Ras-подобный, регулируемый эстрогеном ингибитор роста (RERG), а также глюкокортикоид-регулируемую киназу сыворотки (SGK1) в качестве ключевых мишеней ERβ [25, 26]. Эстрадиол эффективно индуцирует уровни мРНК RERG и соответствующего белка в эндометриоидных стромальных клетках человека, тогда как PGE_2 фосфорилирует RERG и ускоряет его транслокацию в ядро. RERG индуцирует биогенез рибосом и пролиферацию первичных эндометриоидных клеток (*рис. 25.23*). Сигналы эстрадиола/ERβ и PGE_2 интегрируются в RERG, что приводит к увеличению пролиферации эндометриоидных клеток, этот механизм представляет новую потенциальную мишень для терапевтического воздействия (см. рис. 25.23) [26]. Эстрадиол/ERβ также стимулирует экспрессию SGK1 и активность фермента, приводя к увеличению выживаемости эндометриоидной клетки (см. рис. 25.23) [25].

В мышиной модели эндометриоза с высокими уровнями ERβ подавление повышенной активности ERβ антагонистом эстрадиола (ERβ-селективным) подавляло рост эктопических очагов у мышей, тогда как усиление функции ERβ стимулировало прогрессирование эндометриоза [81]. Как механизм, позволяющий избежать эндогенного иммунного надзора за выживанием клеток, ERβ взаимодействует с клеточным апоптозным механизмом в цитоплазме, чтобы ингибировать апоптоз, индуцированный ФНО (фактор некроза опухолей) [81]. ERβ также взаимодействует с компонентами цитоплазменных инфламмасом, повышая ИЛ-1β и таким образом повышая его клеточную адгезию и пролиферативные свойства [81].

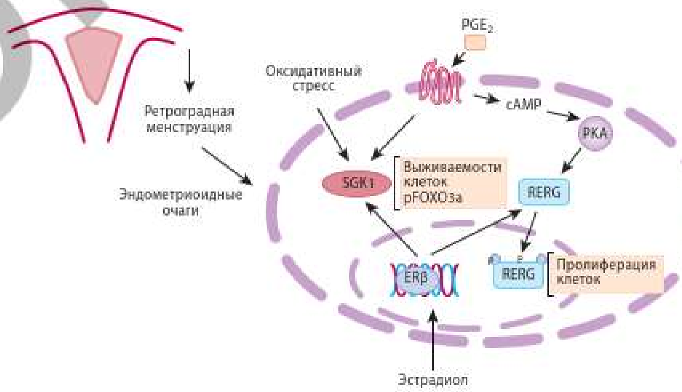


РИС. 25.23. Ras-подобный, регулируемый эстрогеном ингибитор роста (RERG) и сывороточная и глюкокортикоид-регулируемая киназа (SGK1) опосредуют действие рецептора эстрогена β (ERβ) при эндометриозе. ERβ индуцирует экспрессию RERG, тогда как PGE_2 через протеинкиназу А (*PKA*) фосфорилирует RERG. Фосфорилирование RERG связано с его транслокацией в ядро. Эстрадиол- и PGE_2-опосредованная активация RERG регулирует пролиферацию эндометриоидных клеток. Эстрадиол через ERβ индуцирует экспрессию SGK1, который также активируется PGE_2 и оксидативным стрессом. Это приводит к фосфорилированию FOXO3a, проапоптотического фактора, и повышению выживаемости клеток

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Корегуляторы стероидных рецепторов

Чтобы точно реагировать на внешние гормональные стимулы, коактиваторы стероидных рецепторов (SRCs) динамически модулируют клеточные процессы, опосредованные ядерными рецепторами, ткане-селективным способом [125]. Изменения концентрации или модификации SRC в специфических тканях-мишенях стероидов могут быть связаны с прогрессированием заболеваний человека, связанных с ядерными рецепторами [129]. Экспериментальная животная модель (мышь с выключенным SRC1) показывает, что ген *SRC1* мыши играет существенную роль в прогрессировании эндометриоза [123]. Протеолитическая изоформа SRC1 (размером 70 кДа) сильно повышена как в эндометриоидной ткани мышей с хирургически индуцированным эндометриозом, так и в эндометриоидных стромальных клетках, полученных от пациенток с эндометриозом, по сравнению с нормальным эндометрием [123]. Активность металлопептидазы 9 (MMP9), индуцируемой ФНО, модулирует образование С-концевой изоформы SRC1 (70 кДа) в эндометриоидной ткани мыши. В отличие от полноразмерного SRC1, эндометриоидный SRC1 С-концевой фрагмент (70 кДа) предотвращает опосредованный ФНО апоптоз в эпителиальных клетках эндометрия человека и вызывает эпителиально-мезенхимальный переход и инвазию клеток эндометрия человека, которые являются отличительными признаками эндометриоза [125]. Таким образом, путь ФНО — MMP9 — изоформа SRC1 стимулирует ключевые патологические функции в эндометриотической ткани [125].

Ядерное действие этой недавно описанной изоформы SRC-1 в настоящее время неизвестно [127]. Возможно, что SRC1 или другие корегуляторы ядерных рецепторов могут модифицировать активность ключевых ядерных рецепторов, ERβ и SF-1 в эндометриоидных стромальных клетках (*рис. 25.24*).

Резистентность к прогестерону

В отличие от явного неблагоприятного действия эстрогена, роль прогестерона при эндометриозе остается неоднозначной по нескольким причинам. Во-первых, защитная роль прогестерона при раке эндометрия, характеризующегося пролиферацией эпителия, неуместно приписывается эндометриозу, который по своей природе является доброкачественным и состоит в основном из стромальных клеток, проявляющих признаки подавленных апоптоза и дифференцировки [33]. Как ни парадоксально, прогестерон вызывает преходящую пролиферацию стромы клетки в нормальном эндометрии во время секреторной фазы [33]. Во-вторых, лечение болевого синдрома препаратами на основе прогестинов в лучшем случае переменно эффективно, особенно у пациенток, которые ранее получали другие формы лечения [128, 129]. Прогестины, вероятно, уменьшают боль посредством подавления или ослабления овуляции [33]. Однако прямое влияние прогестинов на эндометриоидную ткань не может быть исключено. В-третьих, спектр антипрогестинов со смешанными свойствами агонистов/антагонистов (так называемых селективных модуляторов рецепторов прогестерона) уменьшает хроническую тазовую боль, связанную с эндометриозом, возможно, более эффективно, чем прогестины [33, 37, 130]. Чтобы добавить сложности, эндометриоидная ткань производит значительные количества прогестерона и содержит поразительно более низкие уровни PR по сравнению с эндометрием [103, 120]. Эти, казалось бы, несопоставимые

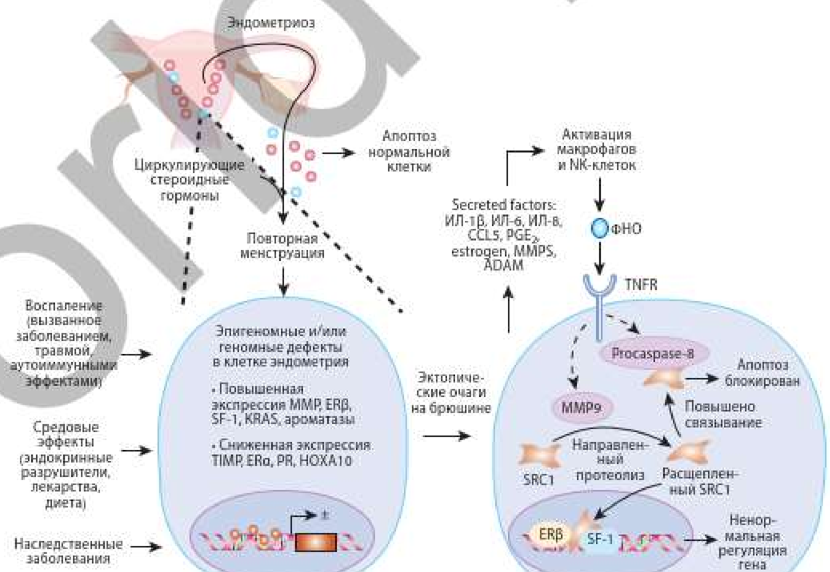


РИС. 25.24. Коактиватор стероидных рецепторов-1 (SRC1) в этиологии эндометриоза. При тазовом эндометриозе ФНО-активируемая матричная металлопептидаза 9 (MMP9) расщепляет SRC1 с образованием усеченной изоформы SRC1, которая поступает в ядро и цитоплазму. Усеченный фрагмент SRC1 сохраняет свою способность взаимодействовать с ядерными рецепторами, но он также может связывать прокаспазу-8, эффективно блокируя способность ФНО и других сигналов индуцировать апоптоз. ADAM — дезинтегрин и металлопротеиназа; CCL5 — хемокин (С-С мотив) лиганд 5; ERα — рецептор эстрогена-α; HOXA10 — гомеобокс A10; ИЛ — интерлейкин; NK — натуральный убийца; PGE_2 — простагландин E_2; PR — рецептор прогестерона; SF-1 — стероидогенный фактор-1; TIMPs — тканевые ингибиторы металлопротеиназ (Данные из: Dyson MT, Bulun SE: Cutting SRC-1 down to size in endometriosis. *Nat Med* 18: 1016–1017, 2012. Copyright 2012 Nature America, Inc)

World peace!

наблюдения затрудняют формирование единой гипотезы о роли прогестерона в эндометриозе.

Дефицит PR

Резистентность к прогестерону легко объяснить чрезвычайно низкими уровнями PR при эндометриозе (см. рис. 25.6). [32] В эндометрии уровни изоформ PR, PR-B и PR-A прогрессивно увеличиваются во время пролиферативной фазы, достигают пика непосредственно перед овуляцией и уменьшаются после овуляции, что указывает на то, что эстрадиол стимулирует уровни PR [32]. Напротив, PR-B не обнаруживается, а PR-A заметно ниже в одновременно собранных образцах эндометриоза. Кроме того, недостаток сопутствующего шаперона FKBP52, который необходим для функции PR в эндометрии бабуинов с эндометриозом, может способствовать резистентности к прогестерону.

Дефицит фермента 17β-гидроксистероиддегидрогеназы-2 (HSD17B2)

Первые доказательства устойчивости к прогестерону при эндометриозе были получены в результате недостаточной экспрессии HSD17B2 в этой ткани [34]. В эндометрии прогестерон проявляет свой антиэстрогенный эффект частично благодаря индукции HSD17B2, который катализирует превращение биологически сильного эстрадиола в гораздо менее мощный эстрон (*рис. 25.25*) [132–135]. Прогестерон действует посредством PR в стромальных клетках эндометрия, чтобы увеличить образование ретиноевой кислоты, которая, в свою очередь, индуцирует экспрессию HSD17B2 в эпителиальных клетках эндометрия паракринным способом (*рис. 25.26*) [136–138]. Однако эндометриоидные стромальные клетки не реагируют на прогестерон и, следовательно, не продуцируют ретиноевую кислоту (RA), которая является прямым физиологическим стимулом для индукции HSD17B2 (см. рис. 25.25, 25.26) [139]. Дефицит RA, который является следствием резистентности к прогестерону, приводит к отсутствию эпителиальной экспрессии HSD17B2 и неспособности инактивировать эстрадиол при эндометриозе (см. рис. 25.25, 25.26) [34, 139]. В сочетании с высокой выработкой эстрадиола из-за аберрантной активности ароматазы этот дополнительный дефект, кроме того, способствует аномально высоким уровням эстрадиола при эндометриозе (см. рис. 25.25, 25.26) [140].

Дефицит ретиноидов

STRA6 представляет собой специфический рецептор клеточной поверхности для ретинол-связывающего белка (RBP), который связывает ретинол (витамин А) и доставляет его в другие ткани гематогенно (см. рис. 25.26) [141, 142]. Когда ретинол попадает в клетку, ферменты ретинол и ретинал дегидрогеназы катализируют его преобразование в транскрипционно активную ретиноевую кислоту (RA). RA служит лигандом, который регулирует транскрипцию через различные рецепторы RA, включая (RAR)-α, -β и -γ рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором (PPAR)-β/δ [см. рис. 25.26) [143]. PR-дефицитные эндометриоидные стромальные клетки не способны продуцировать достаточное количество RA частично из-за дефицита STRA6, который сильно индуцируется PR-зависимым путем (см. рис. 25.26) [141, 142].

Транскрипционная активация ядерного рецептора RAR часто приводит к ингибированию роста клеток. Однако в некоторых тканях RA способствует выживанию клеток и гиперплазии, активности, которые опосредованы (PPAR)-β/δ, что, в свою очередь, индуцирует экспрессию генов выживания [143]. Распределение RA между двумя рецепторами регулируется

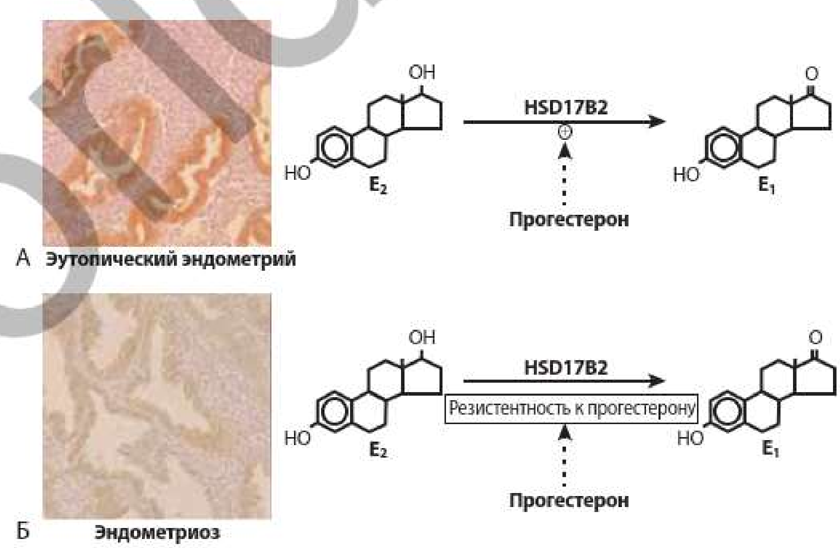


РИС. 25.25. Недостаток 17β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (HSD17B2) в эндометриоидном эпителии. HSD17B2 специфически экспрессируется в эутопических клетках эпителия эндометрия во время секреторной фазы. HSD17B2 является чрезвычайно эффективным ферментом, который быстро превращает биологически мощный эстроген эстрадиол (E_2) в эстрогенно слабый эстрон (E_1). Однако в тканях эндометриоза этот эпителиальный фермент (HSD17B2) в выраженном дефиците, что приводит к избытку E_2. Эти данные также свидетельствуют о том, что прогестерон стимулирует HSD17B2 в эутопическом эндометрии, а его дефицит при эндометриозе является следствием резистентности к прогестерону в этой ткани (Данные из: Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, et al.: Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 4474–4480, 1998)

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

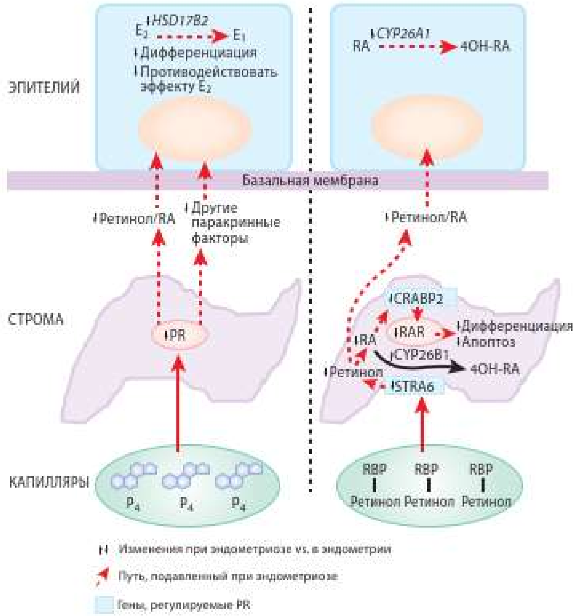


РИС. 25.26. Предложенная модель эффектов прогестерона и ретиноидов в эндометрии и эндометриоидных очагах. Дефицитные гены и пути при эндометриозе по сравнению с нормальным эндометрием указаны с помощью *стрелок* и *пунктирных линий*. В эндометрии действие прогестерона опосредуется рецептором прогестерона (PR) в стромальных клетках. Кровеносные сосуды, которые транспортируют прогестерон (P_4), примыкают к стромальным клеткам. Стромальный PR, активируемый циркулирующим P_4, продуцирует ряд паракринных факторов, включая ретиноевую кислоту (RA). RA и другие паракринные факторы стимулируют дифференцировку и препятствуют эстрадиол (E_2)-зависимой пролиферации в соседних эпителиальных клетках. Кроме того, RA стимулирует фермент 17β-гидроксистероиддегидрогеназу типа 2 (HSD17B2), который превращает биологически активный E_2 в эстрогенно слабый эстрон (E_1). С другой стороны, значительно более низкая экспрессия стромального PR вызывает недостаточное образование RA и других паракринных факторов. Следовательно, эпителиальные клетки плохо дифференцируются и не экспрессируют HSD17B2, что приводит к накоплению E_2. Механизмы транспорта ретиноидов между этими двумя типами клеток не совсем понятны. Стимулируемый RA-6 (STRA6) в стромальных клетках эндометрия служит рецептором для захвата RBP-связанного ретинола из кровотока. Ретинол превращается в RA, который затем транспортируется в ядерные RAR с помощью челночного белка — клеточным RA-связывающим белком-2 (CRABP2). RA-RAR усиливает дифференцировку и апоптоз в стромальных клетках эндометрия. PR лиганднезависимым образом индуцирует стромальные STRA6 и CRABP2. Дефицит PR, STRA6 и CRABP2 нарушает этот путь при эндометриозе. Более того, экспрессия RA-метаболизирующих ферментов CYP26B1 и CYP26A1 в стромальных и эпителиальных компартментах нарушается при эндометриозе. 4OH-RA — 4-гидрокси-ретиноевая кислота (Данные из: Kim JJ, Kurita T, Bulun SE: Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev* 34: 130–162, 2013. Copyright 2013 Endocrine Society)

внутриклеточными белками, связывающими липиды CRABP2 и FABP5; эти белки специфически доставляют RA из цитозоля в ядерные RAR и (PPAR)-β/δ, тем самым избирательно усиливая транскрипционную активность их родственных рецепторов [143]. Следовательно, RA функционирует через RAR и является проапоптотическим агентом в клетках с высоким соотношением CRABP2/FABP5, но передает сигнал через (PPAR)-β/δ и способствует выживанию в клетках с низким отношением CRABP2/FABP5 [143]. Что касается STRA6, PR также является сильным индуктором экспрессии гена CRABP2 (см. рис. 25.26) [141]. Этот механизм хорошо вписывается в общую модель дефицита PR в эндометриоидных стромальных клетках (см. рис. 25.6, 25.26) [32].

Общий дефицит эффекта прогестерона

Эстроген и прогестерон необходимы и достаточны для контроля всей функции эндометрия посредством регулирования экспрессии сотен и тысяч генов в течение менструального цикла [144]. Действительно, введение эстрадиола и прогестерона достаточно для подготовки эндометрия к имплантации у женщин в постменопаузе, проходящих процедуру переноса донорских эмбрионов [145]. Воздействие прогестерона вызывает дифференцировку как стромальных клеток эндометрия (децидуализация), так и эпителиальных клеток (секреторный фенотип). Молекулярные маркеры действия прогестерона включают повышенную выработку эпителиального гликоделина и стромального пролактина в эндометрии [144, 146, 147]. Однако прогестерон индуцирует гораздо более низкие уровни экспрессии пролактина в эндометриоидных клетках по сравнению с эндометриальными стромальными клетками, что свидетельствует о резистентности к прогестерону при эндометриозе [140]. Профилирование экспрессии генов в эутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом также демонстрирует резистентность к прогестерону, включая дефицит гликоделина [20, 148].

Подводя итог, можно сказать, что резистентность к прогестерону при эндометриозе связана с дефицитом PR в слабодифференцированных стромальных клетках, что приводит к нарушению паракринной передачи сигналов (например, RA) эпителиальным клеткам (см. рис. 25.26). Соединения со смешанными свойствами антагониста/агониста прогестерона эффективно снижают выраженность маточных кровотечений и боли в области таза, связанных с эндометриозом [35, 37, 130]. Это может быть связано с их способностью действовать через низкие уровни PR в эндометриоидной ткани и/или посредством прямого воздействия на эндометрий [35, 37, 130].

Воспаление

Воспаление является отличительной чертой эндометриоидной ткани, которая продуцирует в большом количестве простагландины, металлопротеиназы, цитокины и хемокины [20, 22, 58–61, 149]. Повышенные уровни острофазных воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО, вероятно, усиливают адгезию слущенных фрагментов ткани эндометрия на поверхности брюшины, тогда как протеолитические мембранные могут дополнительно способствовать их имплантации [20, 22, 58–61, 149]. MCP-1, ИЛ-8 и RANTES привлекают гранулоциты, натуральные киллеры (NK) и макрофаги, которые обычно наблюдаются в эндометриоидных очагах [20, 22, 58–61, 150, 151]. Ауторегуляторные петли положительной обратной связи обеспечивают дальнейшее накопление этих иммунных клеток, цитокинов и хемокинов в имплантированных гетеротопиях [80].

Четкие молекулярные различия наблюдались между эндометриоидной тканью и эндометрием с точки зрения производства простагландинов, цитокинов и хемокинов (см. рис. 25.13) [22, 68–70]. Интересно отметить, что в эутопической ткани эндометрия у пациенток с эндометриозом наблюдались подобные, но более умеренные нарушения (см. рис. 25.13) [22, 68–70]. На самом деле профилирование экспрессии генов эндометрия у женщин с эндометриозом по сравнению с профилем у женщин без заболевания свидетельствует в пользу провоспалительного фенотипа [20, 21, 70, 110].

Иммунная система

Иммунный ответ на ретроградную менструацию и эндометриоидные гетеротопии таза был ключевой областью исследования при эндометриозе. Предполагается, что местный воспалительный процесс в области малого таза с измененной функцией иммунокомпетентных клеток в перитонеальной области играет решающую роль в патогенезе эндометриоза [80]. Некоторые из предполагаемых механизмов, связанных с иммунной системой, включают дефектный иммунологический надзор, резистентность клеток эндометрия к апоптозу и фагоцитозу, а также связанное с этим снижение активности и цитотоксичности NK-клеток в отношении клеток эндометрия [80, 152, 154]. Поскольку считается, что иммунологические факторы в значительной степени участвуют в эндометриозе, терапевтические воздействия на иммунную систему могут играть полезную роль в его лечении. Потенциальные иммуномодулирующие агенты, в том числе пентоксифиллин, локсорибин, интерферон-α2b, ИЛ-12 и ФНО-ингибиторы, были предложены в качестве альтернативных подходов к лечению боли и бесплодия [155–159]. Однако до настоящего времени ни один из этих методов лечения не доказал свое клиническое преимущество в исследовании на человеке [160].

Источники воспалительных веществ

Несколько исследований показывают, что стромальная клетка при эндометриозе может быть ключевым источником цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО и RANTES [22, 23, 59, 161]. Эндометриальная или эндометриоидная ткань также может служить ключевым источником простагландинов; в этом случае эпителиальные клетки, по-видимому, являются основным источником образования простагландина [70, 162, 163]. Эти данные предполагают, что эндометриоидная стромальная клетка может происходить из трансформированной популяции стволовых клеток эндометрия с эпигенетически приобретенным частичным фенотипом иммунной клетки (например, макрофага) [79]. Считается, что циркулирующие иммунные клетки, осевшие в эндометриоидных гетеротопиях, являются еще одним важным источником цитокинов.

Цитокины и стероиды яичников

Эстроген и прогестерон, как сообщалось, оказывают различное действие *in vitro* и *in vivo* на производство различных цитокинов в клетках эндометрия или эндометриоза [164, 165]. Недавно была установлена

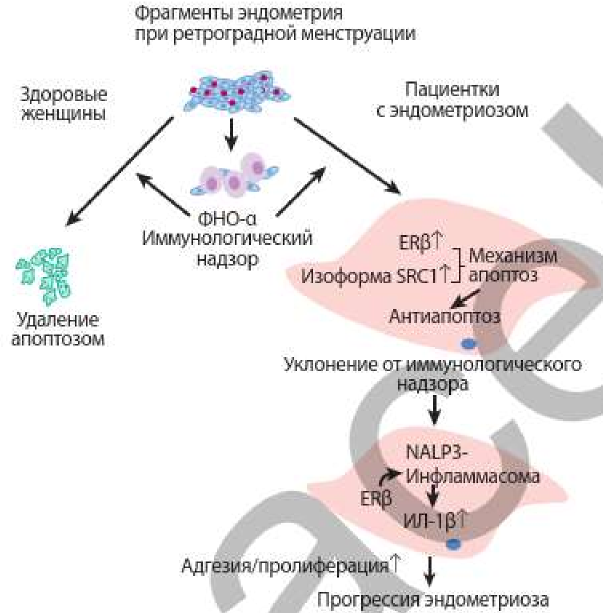


РИС. 25.27. Рецептор эстрогена-β (ERβ), апоптоз и воспаление. ERβ играет уникальную роль в эндометриоидной ткани, где он взаимодействует с цитоплазматическим апоптозным механизмом и комплексом инфламмасомы с целью предотвращения фактора ФНО-индуцированной гибели клеток, усиления адгезии и пролиферативной активности эндометриоидных тканей. Это негеномное действие ERβ играет доминирующую роль в прогрессировании эндометриоза. ИЛ — интерлейкин; SRC — коактиватор стероидного рецептора (Данные из: Han SJ, Jung SY, Wu SP, et al: Estrogen receptor β modulates apoptosis complexes and the inflammasome to drive the pathogenesis of endometriosis. *Cell* 163: 960–974, 2015. Copyright 2015 Elsevier, Inc.)

интригующая связь между ERβ, ФНО и ИЛ-1β в эндометриоидной ткани [81]. Это негеномное действие ERβ может играть доминирующую роль в прогрессировании эндометриоза (*рис. 25.27*).

Продукция и эффекты простагландина

Простагландины, гормоны местного производства, участвующие в воспалении и боли, чрезвычайно важны при эндометриозе. В частности, PGE_2 и $PGF_{2\alpha}$ вырабатываются чрезмерно в эу- и гетеротопическом эндометрии у женщин с эндометриозом [166]. Сосудосуживающие свойства $PGF_{2\alpha}$ вместе с его способностью вызывать сокращения матки могут способствовать дисменорее, тогда как PGE_2 может непосредственно вызывать боль [166]. Это имеет клиническое значение, поскольку снижение образования простагландина неселективными ингибиторами ЦОГ значительно уменьшает боль в области таза, связанную с эндометриозом [116,167]. Длительное назначение неселективных ингибиторов ЦОГ (например, ибупрофена, напроксена) ограничено из-за их негативного влияния на желудочно-кишечный тракт. Длительное введение селективного ингибитора ЦОГ-2 с более мягкими побочными эффектами значительно уменьшает хроническую боль в области таза, но его применение ограничено в связи с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений [172]. Фактически ЦОГ-2 (НПВС, целекоксиб), был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для лечения первичной дисменореи, которая является частью комплекса симптомов эндометриоза [168].

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Синтез простагландинов

Арахидоновая кислота, высвобождаемая фосфолипазой A_2, подвергается воздействию ЦОГ, которая катализирует ее превращение в PGH_2 в большинстве клеток, включая клетки миометрия, эндометрия и эндометриоза [169]. Из двух изоформ ЦОГ-1 обычно ответственна за базальный синтез простагландина, тогда как ЦОГ-2 важна в различных воспалительных и индуцированных реакциях. Связывание ЦОГ-зависимого синтеза PGH_2 с его метаболизмом нижестоящими ферментами организовано клеточно-специфическим образом. Клетки матки богаты PGF-синтазой и микросомальной PGE-синтазой-2 ($mPGES_2$), которые катализируют превращение PGH_2 в $PGF_{2\alpha}$ и PGE_2 соответственно [166]. Одна из развивающихся концепций — перепроизводство PGE_2 посредством координированной индукции множества ферментов, в частности ЦОГ-2 и mPGES в условиях воспаления [170]. Эндометриоидные стромальные клетки продуцируют большие количества PGE_2, которые индуцируют локальный биосинтез эстрогена и провоцирует боль в области таза [69, 119, 120, 171]. ЦОГ-2 резко повышен в эндометриоидных клетках по сравнению со стромальными клетками эутопического эндометрия; более того, его экспрессия также выше в эндометрии у женщин с эндометриозом по сравнению с эндометрием у женщин без заболевания [70, 172]. Экспрессия mPGES была продемонстрирована как в нормальном, так и в злокачественно измененном эндометрии [173–175].

Цитокин ИЛ-1β или сам PGE_2 (аутокринно) индуцирует экспрессию ЦОГ-2 в эндометриоидных и эндометриальных стромальных клетках [176, 177]. Фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) или эстрадиол через ERβ быстро индуцирует экспрессию ЦОГ-2 в клетках эндотелия матки и эндометриоидной стромы [176–178]. Эти избыточные механизмы поддерживают большие количества PGE_2 в эндометриоидной ткани (см. рис. 25.13).

Биологическое действие PGE_2 опосредовано через G-белковые рецепторы EP1, EP2, EP3 и EP4 путем интеграции множественных клеточных сигнальных путей [183]. При использование животной модели эндометриоза (с использованием линий эндометриоидных клеток человека у мышей) было показано, что фармакологическое ингибирование рецепторов EP2 и EP4 может иметь потенциальную клиническую пользу [179].

Ключевые механизмы в развитии эндометриоза

Предполагается, что женщина, у которой возникают клинические симптомы эндометриоза, рождается уже с наследственной предрасположенностью к этому заболеванию, включая эпигенетические аномалии в тканевых предшественниках/стволовых клетках целомического эпителия (брюшина), эндометрии, сосудистой сети эндометрия и, возможно, многих других специфических тканей. Воздействие большого количество крови и слущенной ткани эндометрия на нижние отделы брюшной полости в ходе частых повторяющихся овуляторных менструальных циклов — обязательный фактор риска развития тазового эндометриоза. Воздействие на ткани малого таза высоких уровней эстрадиола также является ключевым фактором, который увеличивает риск и тяжесть эндометриоза. Роль эстрогена в патофизиологии эндометриоза аналогична роли инсулина в диабете. Эстроген является важнейшим фактором, который управляет персистенцией эндометриоидных гетеротопий, ремоделированием тканей и сопутствующим воспалением (*рис. 25.28*).

Повторное воздействие на ткани нижних отделов живота слабодифференцированных мезенхимальных стволовых клеток эндометрия приводит к образованию симптоматического эндометриоза на брюшине, поверхности яичников, геморрагических кист и очагов в Дугласовом пространстве. Эндометриоидная клетка стромы, по-видимому, является наиболее важным

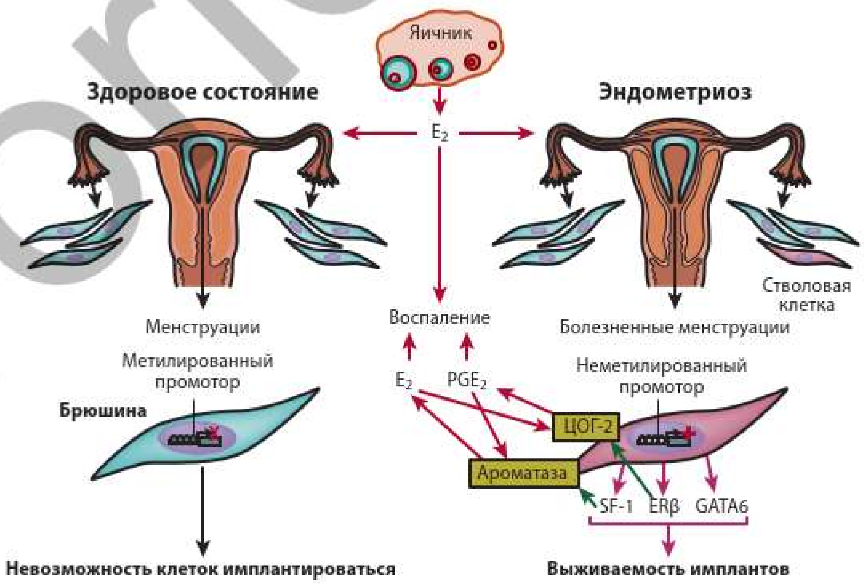


РИС. 25.28. Резюме взаимодействий между стволовыми клетками, метилированием ДНК, ядерными рецепторами и воспалением при эндометриозе. ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2; E_2 — эстрадиол; ERβ — рецептор эстрогена-β; GATA6 — GATA-связывающий фактор-6; PGE_2 — простагландин E_2; SF-1 — стероидогенный фактор-1

World peace!

типом клеток, проявляющих критические аномалии в метилировании ДНК, регуляции экспрессии генов и сигнальных путях. Большинство этих нарушений происходят в стромальных клетках, обладающих свойствами стволовых клеток и частично свойствами клеток гранулезы и иммунных клеток, такими как продукция эстрадиола, простагландинов и цитокинов. Эти клетки происходят из эутопического эндометрия и демонстрируют аномальную экспрессию ключевых факторов транскрипции, включая поразительно высокие уровни GATA6, SF-1 и ERβ, и значительный дефицит GATA2, ERα и PR как в эутопических, так и в эктопических стромальных клетках (см. рис. 25.28).

GATA2 и ERα регулируют ключевые гены, такие как PR, которые необходимы для прогестерон-управляемой дифференцировки здоровых стромальных клеток эндометрия, но оказываются гиперметилированными и подавленными в эндометриоидных клетках. GATA6, который гипометилирован и присутствует в избытке в эндометриоидных клетках, значимо блокирует чувствительность к гормонам, подавляет GATA2 и индуцирует маркеры эндометриоза при экспрессии в здоровых эндометриальных клетках. Эктопическая экспрессия GATA6 в нормальной стромальной клетке эндометрия эффективно трансформирует ее в эндометриоидную стромальную клетку, воспроизводит ключевые молекулярные дефекты, такие как экспрессия SF-1, ароматазы и ERβ, и обеспечивает ключевые патологические процессы, такие как биосинтез эстрогена и устойчивость к прогестерону (см. рис. 25.28).

Повышение выживаемости клеток, воспаление и недостаточная дифференцировка при эндометриозе были связаны с дефектом стромальных клеток, включающим избыточное образование эстрогена и простагландина, и резистентностью к прогестерону, которые все происходят из двух факторов транскрипции — SF-1 и ERβ. В ответ на воздействие на эндометриоидные клетки локального гормона PGE_2, SF-1 координируется с промоторами множества стероидогенных генов, включая ароматазу, и вызывает образование большого количества эстрадиола (см. рис. 25.28).

ERβ является ключевым медиатором действия эстрогена при эндометриозе. Эстрадиол действует через ERβ, стимулируя ЦОГ-2, что приводит к перепроизводству PGE_2. Таким образом, воспаление и эстрогены связаны через цикл положительной обратной связи, включающий избыточную экспрессию генов, кодирующих ферменты ароматазы и ЦОГ-2 и непрерывное образование их продуктов, эстрадиола и PGE_2, в эндометриоидной ткани. Более того, поразительно низкое соотношение ERα/ERβ связано с недостаточной индукцией уровней PR, приводящей к резистентности к прогестерону и нарушению паракринного пути, который инактивирует эстрадиол. Большое количество эстрадиола накапливается вследствие его усиленного образования и недостаточной инактивации при эндометриозе. Наконец, ERβ действует через геномные и негеномные пути, чтобы модулировать активность RERG, ФНО и ИЛ-1β, и способствует выживанию, пролиферации и воспалению в плохо дифференцированных стромальных клетках эндометрия. Эта модель имеет клиническое значение, поскольку терапевтическое воздействие на ароматазу, ЦОГ-2, ERβ или PR уменьшает тазовую боль и устраняет видимые эндометриоидные гетеротопии (см. рис. 25.28).

Механизмы, способствующие бесплодию при эндометриозе

Стадии III–IV тазового эндометриоза обычно деформируют маточные трубы и яичники и механически блокирует прохождение гамет или эмбрионов из полости матки или в нее. В частности, эндометриомы связаны со структурными изменениями ткани в нормальной коре яичника и могут быть причиной уменьшения резерва яичника (см. рис. 25.4) [180]. Ряд механизмов может быть ответственен за уменьшение фолликулярного резерва в яичнике, в котором имеется эндометриома. Во-первых, большая эндометриома может просто поставить под угрозу физиологическую иннервацию и кровоснабжение всей коры яичника; это, в свою очередь, вероятно, влияет на развитие фолликулов и судьбу ооцитов посредством целого ряда механизмов. Во-вторых, масс-эффект и фиброз, вызванный эндометриомой, изменяют механическую силу, которая, в свою очередь, может запускать различные сигнальные пути в фолликулах, находящихся в коре яичника [181]. В-третьих, эндометриоидные клетки продуцируют удивительно отличные уровни цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО), простагландинов, инсулиноподобных факторов роста (ИФР) и белков, связывающих ИФР (ИФРСБ) (*рис. 25.29*). Эти вещества через специфические сигнальные каскады могут запускать активацию гранулезных клеток и преждевременное развитие фолликулов [181, 182].

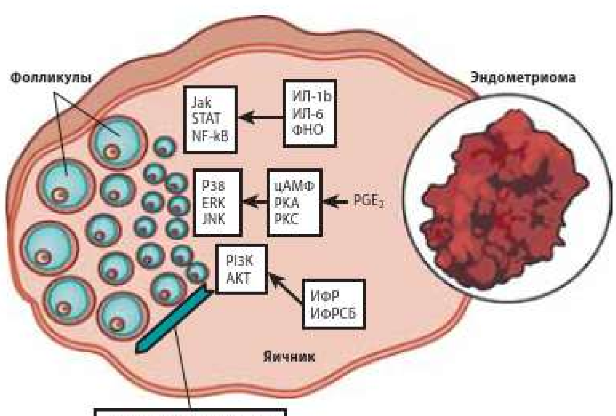


РИС. 25.29. Молекулярные эффекты эндометриомы на фолликулы и ооциты. Эндометриоидная ткань может секретировать ряд продуктов, включая цитокины и факторы роста. Эти вещества могут активировать специфические сигнальные пути в фолликулах, что приводит к их преждевременному развитию и ускоренной атрезии. цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; ERK — протеинкиназа, регулируемая внеклеточными сигналами; ИФР — инсулиноподобный фактор роста; ИФРСБ — ИФР-связывающий белок; ИЛ — интерлейкин; Jak — янус киназа; JNK — Jun NH2-терминальная киназа; NF-κB — ядерный фактор κB; P38 — белок 38; PGE_2 — простагландин E_2; PI3K — фосфоинозитид-3-киназы; PKA — протеинкиназа-A; PKC — протеинкиназа-C; STAT — преобразователь сигнала и активатор транскрипции; ФНО — фактор некроза опухоли

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

К сожалению, хирургическое удаление эндометриомы яичника ухудшает эту ситуацию и значительно снижает резерв яичника, оцениваемый с помощью уровней АМГ. При этом резерв яичника, оцененный по количеству антральных фолликулов, не уменьшается после хирургического лечения эндометриомы [183]. В свете этих противоречивых результатов большинство специалистов по бесплодию сегодня, как правило, не удаляют эндометриому яичника до тех пор, пока не будет завершено лечение бесплодия.

Менее выраженный эндометриоз (стадии I–II) часто выявляется у пациентов с бесплодием, особенно в случае необъяснимого бесплодия [184]. Влияние этих очагов на плодовитость все еще обсуждается. Эндометриоидные поражения брюшины являются гетерогенными и характеризуются различным распространением, биологической активностью, индуцированным воспалением с его токсическим воздействием на сперматозоиды или яйцеклетку и разной выраженностью спаечного процесса. Некоторые исследования показали, что наличие тазового эндометриоза ранних стадий ухудшает резерв яичника, функцию желтого тела и успешность оплодотворения у бесплодных женщин, проходящих процедуру ЭКО, но не влияет на репродуктивные исходы [185]. Снижение качества ооцитов, токсические эффекты на сперматозоиды и, возможно, эндометриальный фактор выступают в качестве потенциально вовлеченных механизмов [184].

Бесплодие эндометриального генеза рассматривалось у женщин с эндометриозом. Эутопический эндометрий у женщин с эндометриозом характеризуется различными гистологическими и биохимическими нарушениями, включая резистентность к прогестерону, повышенную инфильтрацию иммунными клетками и повышенную экспрессию цитокинов и хемокинов [21, 22, 186–188]. Сообщалось о повышенных концентрациях компонента комплемента C3, E-кадгерина и общего количества β-катенина и одновременное снижение αvβ3-интегрина, гликоделина, HOXA10 и HOXA11. Можно предположить, что нарушение регуляции продуктов этих генов может привести к нарушению имплантации [189–192]. Измененную экспрессию αvβ3-интегрина можно было бы исправить с помощью терапии ингибитором ароматазы [193]. Однако рецептивность эндометрия и частота наступления беременности у пациенток, страдающих эндометриозом и получающих донорские ооциты, не снижаются [194]. Тем не менее подавление яичников с использованием агониста ГнРГ или оральных контрацептивов до начала применения вспомогательной репродуктивной технологии значительно улучшает показатели имплантации [194]. Таким образом, клиническое влияние эндометриального фактора бесплодия при эндометриозе все еще обсуждается и не до конца понятно.

Клинические аспекты

- Многие клиницисты, пациенты и исследователи в настоящее время признают эндометриоз сложным клиническим синдромом, характеризующимся эстрогензависимым хроническим воспалительным процессом, который поражает главным образом тазовые ткани, включая яичники, и тесно связан с хронической тазовой болью и постоянными эпизодами овуляции, менструации и циркулирующими стероидными гормонами.
- Проявления тазового эндометриоза, дисменорея, хроническая тазовая боль, диспареуния и бесплодие в первую очередь зависят от продолжительности его симптомов, расположения очагов и предшествующего лечения.
- Алгоритмы лечения эндометриоза таза, как правило, сложны и в первую очередь определяются непосредственными и долгосрочными потребностями пациента, побочными эффектами предлагаемого лечения, первичным или рецидивирующим характером симптомов, расположением эндометриоидных поражений, а также знаниями и навыками клинициста. Любая успешная стратегия лечения боли в области малого таза, связанной с эндометриозом, должна включать длительное подавление овуляторных менструаций.
- Клинический (предполагаемый) диагноз эндометриоза у женщины, страдающей в настоящее время хронической болью в области таза и с тяжелой дисменореей в анамнезе, может быть поставлен без лапароскопии. Если пациентка реагирует на подавление овуляторных менструаций, ее можно поддерживать в этом режиме в течение длительного времени. Лапароскопия может быть использована в качестве вспомогательного подхода для подтверждения этого диагноза и удаления перитонеального эндометриоза, не поддающегося медикаментозному лечению.
- Необъяснимое бесплодие при наличии в анамнезе тяжелой дисменореи и хронической боли в области малого таза часто лечится ЭКО с последующим длительным подавлением яичников.
- Эндометриому яичника обычно необходимо удалить хирургическим путем с целью устранения болевого синдрома; это, однако, откладывается до завершения процедур повышения фертильности. Ректовагинальные очаги, вызывающие диспареунию, также должны быть удалены хирургическим путем.
- Следует подчеркнуть, что эндометриоз является сложным синдромом с сопутсвующим хроническим болевым синдромом, хирургическое удаление эктопической тазовой эндометриоидной ткани даже самыми способными хирургами не излечит его. У значительного числа пациенток с эндометриозом, подвергающихся радикальному подходу (т.е. гистерэктомии и двусторонней овариэктомии с последующей заменой только эстрогенами), боль в области таза рецидивирует с явным заболеванием или без него.

Проявление эндометриоза в первую очередь зависит от продолжительности его симптомов, расположения поражений и предшествующего лечения. Эти факторы определяют как краткосрочные, так и долгосрочные стратегии лечения. Таким образом, важно получить подробную историю болезни, выполнить физикальное обследование и трансвагинальное УЗИ (если не было проведено в течение прошлого года) во время первого визита, который должен длиться около 1 ч.

Эндометриоз — это постоянное и прогрессирующее заболевание, о чем свидетельствуют повторные

World of Medicine!

лапароскопии у бабуинов [202]. Риск прогрессирования заболевания возрастает в зависимости от числа циклических овуляторных менструаций у женщин в пременопаузе или заместительной гормональной терапии (только эстрогенами) при постменопаузальном эндометриозе [31].

Врачу следует использовать первый визит пациентки, чтобы поддержать ее в переживаниях, проинформировать пациентку о связи между болезненным процессом и овуляторными менструальными эпизодами, о сложной и хронической природе эндометриоза, и способствовать установлению реалистичных ожиданий в отношении облегчения симптомов. Во время этого визита пациентка должна понимать необходимость долгосрочной стратегии и возможного использования альтернативных вариантов лечения эндометриоза как хронического воспалительного состояния.

Клинические особенности

Существуют три клинически отличные формы эндометриоза:
1) эндометриоидные импланты на поверхности брюшины таза и яичников или жировой ткани в субперитонеальной области (перитонеальный эндометриоз);
2) кисты яичника, выстланные эндометриоидной слизистой оболочкой (эндометриомы);
3) сложный твердый участок, содержащий эндометриоидную ткань, смешанную с ремоделированной жировой и фиброзно-мышечной тканью и находящуюся в глубоком субперитонеальном пространстве между прямой кишкой и влагалищем (ректовагинальный узелок).

Эти поражения могут возникать по отдельности или в комбинации и связаны со значительно повышенным риском бесплодия и/или хронической боли в области малого таза [203, 204]. Воспалительный процесс при эндометриозе может стимулировать нервные окончания в малом тазу, вызывая боль, нарушая функцию маточных труб, снижая восприимчивость эндометрия и нарушая развитие яйцеклетки и эмбриона [205, 206]. Эндометриоз также может вызывать бесплодие путем физического блокирования маточных труб, как описано в предыдущем разделе [203, 204].

Симптомы

Дисменорея, хроническая тазовая боль, диспареуния и бесплодие являются самыми частыми симптомами. Локализация, частота, интенсивность и характер (острая или тупая) боли должны быть записаны. Интенсивность боли может быть зафиксирована с использованием различных методов. В нашей клинике мы используем простую визуальную аналоговую шкалу. Мы просим пациентку вести дневник боли не менее 1 года и записывать среднюю интенсивность боли в области таза, используя оценку от 0 (нет боли) до 10 (максимальная мучительная боль). Пациентку также просят отмечать дни менструаций и медикаментозной терапии. Таким образом, пациент и клиницист могут объективно оценить взаимосвязь болезненных дней с менструацией (дисменорея), болезненных дней между эпизодами кровотечений и эффективность различных вариантов лечения с использованием этой методики.

Глубокая диспареуния (боль в области таза во время полового акта) наблюдается у некоторых пациенток с эндометриозом. Другие причины диспареунии, такие как вагинизм или недостаточная смазка, должны быть исключены в ходе сбора анамнеза и физикального обследования. Наличие глубокой диспареунии должно насторожить клинициста в пользу наличия ректовагинального узелка, который исследуется с помощью мануального обследования органов малого таза, ультразвукового исследования или МРТ. Наиболее надежным методом диагностики, который также является наиболее эффективным методом лечения, является проведение лапароскопии и диссекция области между влагалищем и прямой кишкой, визуальная идентификация эндометриоидного узелка, а затем его удаление. Это обычно устраняет диспареунию. Тем не менее другие формы тазового эндометриоза (перитонеальный эндометриоз или эндометриома яичника) могут также вызывать диспареунию. Таким образом, хирургическая резекция любого эндометриоидного поражения таза или медицинское подавление перитонеального эндометриоза также могут улучшить данный симптом.

Эндометриоз вызывает множество других симптомов, помимо тазовой боли. Общий дискомфорт в нижней части живота вместе с чувством растяжения является чрезвычайно распространенным симптомом. Хроническое присутствие крови или остатков воспалительных клеток в брюшной полости может вызывать частичный парез кишечника, провоцируя вздутие живота и синдром раздраженного кишечника. Эти симптомы усугубляются во время менструации, когда количество менструального материала, ретроградно поступившего в брюшную полость, достигает максимума. Осведомленность об этих симптомах, вероятно, уменьшит количество ненужных колоноскопий для дифференциальной диагностики тазовых болей.

Вторая наиболее распространенная группа симптомов эндометриоза связана с репродукцией. Бесплодие является обычным явлением, а месячный коэффициент общей плодовитости сходен с таковым у пациенток с необъяснимым бесплодием (от 0,02 до 0,10).

Было предположено, что частота самопроизвольных абортов выше у женщин с эндометриозом, хотя это оспаривается. В метаанализе результатов ЭКО женщины с выраженным эндометриозом имели значительно более низкие показатели оплодотворения и имплантации по сравнению с другими заболеваниями [206].

Анамнез

Многим клиницистам и страховым компаниям требуется прямая визуализация эндометриоидных имплантатов таза для точного диагноза эндометриоза перед проведением специфического лечения. Если у пациентки была одна или несколько лапароскопий, прямая визуализация эндометриоза и биопсия поражений, требуется тщательное описание точной локализации поражений, их типов и результатов патоморфологического исследования (*рис. 25.30*).

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Американское общество репродуктивной медицины
Пересмотренная система классификации эндометриоза

ФИО пациента ____________________ Дата ____________________

Стадия I (минимальная) — 1–5
Стадия II (легкая) — 6–15
Стадия III (умеренная) — 16–40
Стадия IV (тяжелая) — > 40

Лапароскопия ______ Лапаротомия ______ Фотография __________
Рекомендованное лечение ____________________

Итого баллов ______________ Прогноз ____________________

		Эндометриоз	< 1 см	1–3 см	> 3 см
Брюшина		Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	2	4	6
Яичник	Правый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
	Левый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
	Облитерация Дугласова пространства		Частичное		Полное
			4		40
		Спайки	< 1/3	1/3–2/3	> 2/3
Яичник	Правый	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левый	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
Маточные трубы	Правая	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4*	8*	16
	Левая	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4*	8*	16

* Если фимбриальный конец маточной трубы полностью закрыт, изменить количество баллов на 16.
Отметьте внешний вид поверхностно расположенных гетеротопий: красные [(К) красные, красно-розовые, огненные, везикулярные, прозрачные пузырьки], белые [(Б) помутнение, дефекты брюшины, желто-коричневые] или черные [(Ч) черные, отложения гемосидерина, синие]. Отметьте долю каждой группы от общего числа в процентах К_%, Б_%, Ч_%. Сумма должна равняться 100%.

РИС. 25.30. Пересмотренная система классификации эндометриоза Американского общества репродуктивной медицины

У большинства пациенток с лапароскопически установленным диагнозом эндометриоз клиницист может выявить тяжелую дисменорею в анамнезе, которая началась вскоре после менархе. Это говорит о том, что тяжелая дисменорея в подростковом возрасте, хроническая боль в области малого таза и лапароскопически визуализированные поражения, вероятно, являются симптомами или признаками одного и того же болезненного процесса (т.е. постоянного ретроградного поступления менструального материала во время овуляторных циклов).

Диагностика

Перитонеальный эндометриоз

Диагноз изолированного перитонеального эндометриоза устанавливается путем прямой визуализации эндометриоидных гетеротопий с помощью лапароскопии или реже лапаротомии. Гистопатологическое подтверждение эндометриоза основано на микроскопической идентификации эктопического эндометриального эпителия и стромы, часто с фиброзом и инфильтрацией гемосидерин-нагруженных макрофагов.

Клинический диагноз эндометриоза также может быть сделан на основании анамнеза, текущих симптомов, физикального обследования и УЗИ органов малого таза. После исключения эндометриомы яичника с помощью трансвагинального ультразвукового исследования (см. далее) также целесообразно подавить овуляторные менструации с помощью медицинского лечения. Если пациентка отвечает на это лечение, клинический диагноз эндометриоза подтверждается и симптомы уменьшаются. Так можно в течение длительного времени медикаментозно подавлять функцию яичников. Если не появляются новые симптомы, дальнейшее вмешательство не требуется.

Эндометриома яичника

Трансвагинальное УЗИ очень чувствительно и специфично для диагностики эндометриомы яичника (*рис. 25.31*). При наличии в анамнезе тяжелой дисменореи и хронической тазовой боли чувствительность

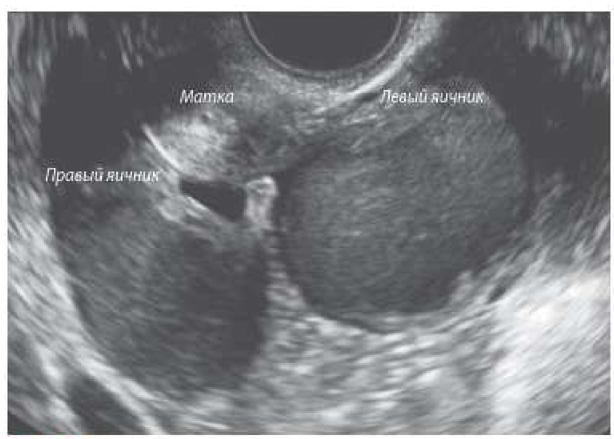


РИС. 25.31. Двусторонние эндометриомы яичников. Типичная эндометриома представляет собой однокамерную кисту с однородным жидкостным содержимым, низкой степени эхогенности (эхогенность матового стекла) (Данные из: Exacoustos E, Zupi E: Ultrasound imaging for ovarian and deep infiltrating endometriosis. *Sem Reprod Med* 35: 5–24; 2017. Copyright 2017 byThieme Medical Publishers, Inc.)

World peace!

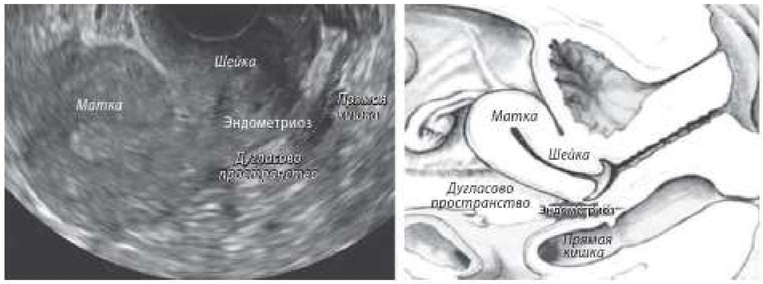


РИС. 25.32. Ректовагинальный узелок — глубокий инфильтративный эндометриоз. Ректовагинальные узелки, расположенные под брюшиной Дугласова пространства (или на уровне вхождения крестцово-маточных связок в шейку матки в случае облитерации Дугласова пространства), считаются поражениями прямой кишки (Данные из: Exacoustos E, Zupi E: Ultrasound imaging for ovarian and deep infiltrating endometriosis. *Sem Reprod Med* 35: 5–24, 2017. Copyright 2017 by Thieme Medical Publishers, Inc.)

и специфичность ультразвукового исследования влагалища дополнительно повышаются. Таким образом, лапароскопия или лапаротомия обычно не нужны для диагностики эндометриомы. С другой стороны, ее радикальное лечение почти всегда требует хирургической резекции.

Ректовагинальный узелок

Указания в анамнезе на глубокую тазовая диспареунию вместе с непосредственной пальпацией узелков во время ректовагинального обследования убедительно наводит на мысль об этом диагнозе. Трансвагинальное УЗИ или МРТ таза также могут помочь в предоперационной диагностике ректовагинального узелка (*рис. 25.32*). Как и в случае эндометриомы яичника, метод выбора — хирургическая резекция в ходе лапароскопии.

Лучевая диагностика

Желательно использовать визуализацию (вместо лапароскопии) для подтверждения клинического диагноза эндометриоза, который устанавливается на основании анамнеза и физикального обследования. Основными трудностями при лучевой диагностике эндометриоза являются выявление его неяичниковых проявлений и оценка распространения заболевания в структуры таза. Трансвагинальное УЗИ и МРТ служат двумя основными инструментами визуализации [207].

Ультрасонография

Трансвагинальное ультразвуковое исследование является методом визуализации первой линии для оценки эндометриом яичников [207]. Типичная эндометриома представляет собой однокамерную кисту с гомогенным жидкостным содержимым пониженной эхогенности (эхогенность матового стекла) (см. рис. 25.31). Чувствительность и специфичность метода составляют 75 и 99% для каждого визуализированного яичника и 84 и 90% для каждой визуализированной кисты [208]. Хотя такие же ультразвуковые признаки может иметь острая геморрагическая киста, последняя будет организовываться или рассасываться со временем, но эндометриома обычно остается стабильной или увеличивается. Серийные сонограммы часто необходимы, прежде чем врач может с уверенностью предположить, что обнаруженное новообразование является эндометриомой. Почти 50% эндометриом имели ультразвуковые характеристики, отличные от типичной однокамерной кисты с эхогенностью матового стекла, такие как, например, папиллярные разрастания [207]. Использование цветного допплера помогает избежать классификации злокачественных новообразований как эндометриом, определяя наличие васкуляризации и кровотока в проекции папиллярных разрастаний [207].

Для оценки глубокого инфильтративного эндометриоза с помощью трансвагинального ультразвукового исследования слегка заполненный мочевой пузырь облегчает оценку стенок мочевого пузыря, а также обнаружение и описание эндометриоидных узелков [207]. Датчик помещают в преддверии влагалища и медленно выводят, позволяя визуализировать мочеиспускательный канал и прямую кишку. Затем его помещают в передний свод влагалища для визуализации мочевого пузыря и матки с шейкой матки и, наконец, в задний свод влагалища для оценки задних отделов таза (см. рис. 25.32). В недавнем метаанализе было установлено, что трансвагинальное ультразвуковое исследование с предшествующей подготовкой кишечника или без нее является точным предиктором глубокого инфильтративного эндометриоза в ректосигмоидной области [209]. Трансвагинальное ультразвуковое исследование является точным и воспроизводимым методом для неинвазивной диагностики глубокого инфильтративного эндометриоза в руках хорошо обученного персонала [210].

Магнитно-резонансная томография

МРТ — это еще один метод для оценки эндометриоза с точностью, сопоставимой с ультразвуком. Однако ему не хватает достаточной чувствительности и специфичности, особенно при обнаружении небольших имплантатов и спаек. Общая чувствительность МРТ при обнаружении имплантов эндометриоза составляет 77%, при этом специфичность составляет 78% [202]. МРТ-идентификация эндометриом является более удовлетворительной и имеет высокую чувствительность (от 90 до 92%) и специфичность (от 91 до 98%) [211]. МРТ-снимки эндометриом обычно описываются термином «затенение» с однородной гиперинтенсивностью на T1-взвешенных изображениях и относительной гипоинтенсивностью на T2-взвешенных изображениях (*рис. 25.33*). Характер интенсивности сигнала согласуется с присутствием внутриклеточного метгемоглобина.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/



РИС. 25.33. Магнитно-резонансная томография (МРТ) — эндометриома яичника. Сагиттальное T2-взвешенное изображение показывает признак затенения, который является МРТ-находкой, обычно наблюдаемой при эндометриоме. Он помогает отличить эндометриомы от других содержащих кровь образований (например, геморрагических кист желтого тела) с чувствительностью — от 90 до 92%, специфичностью — от 91 до 98% и диагностической точностью — от 91 до 96%. Признак виден на T2-взвешенных изображениях и характеризуется низким сигналом (укорочение T2), от разных участков кисты. Как видно из рисунка, он может включать в себя всю кисту. Сигнал связан с высокой концентрацией белка и железа в эндометриоме от повторных кровоизлияний. Степень затенения может варьироваться от слабой до полной потери сигнала

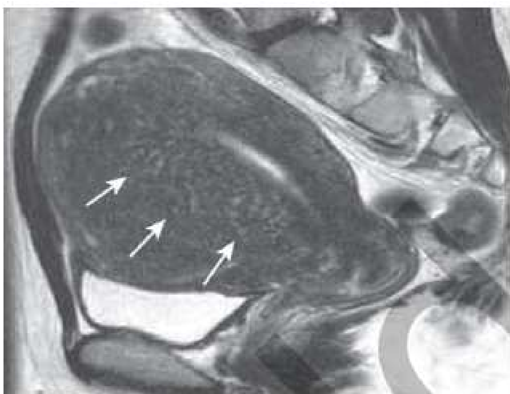


РИС. 25.34. Магнитно-резонансная томография — аденомиоз. Сагиттальное T_2-взвешенное изображение показывает плохо отграниченное низкоинтенсивное поражение миометрия в переднем отделе матки. В очаге присутствуют многочисленные гиперинтенсивные очаги (*стрелки*)

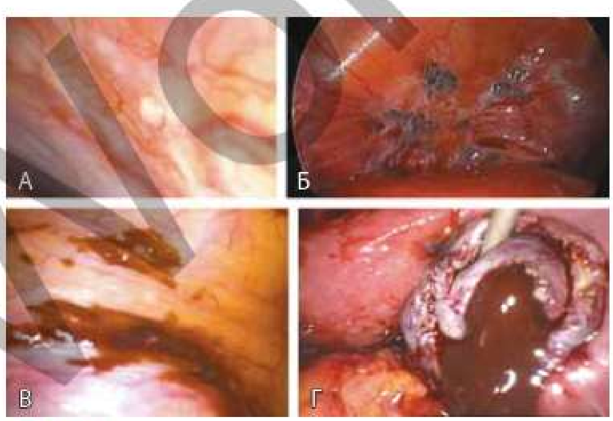


РИС. 25.35. Лапароскопия — эндометриоз: А. Белое везикулярное образование на брюшине; **Б.** Перитонеальный очаг типа «пороховой ожог»; **В.** Образования на брюшине нескольких цветов (*белый, желтый, коричневый*); **Г.** Эндометриома яичника (Предоставлено доктором Дэвидом Редвином, Бенд, Орегон)

Эндометриоз таза может быть связан с аденомиозом, который играет важную роль в возникновении дисменореи, меноррагии и бесплодия у женщин с эндометриозом. МРТ также полезна для диагностики аденомиоза (*рис. 25.34*).

Вид поражений при лапароскопии

Внешний вид эндометриоидных очагов в ходе лапароскопической операции может широко варьировать. На ранней стадии активные поражения могут появляться в виде выпуклых выступов или пузырьков и варьироваться в цвете от прозрачного до ярко-красного (*рис. 25.35, А*) [212]. Приблизительно треть поражений находится в одной фазе с эутопическим эндометрием и имеет тенденцию к самопроизвольному росту и регрессу. Эта характеристика указывает на флуктуирующую пролиферацию, происходящую в связи с выработкой гормонов во время менструального цикла [213].

На более поздних стадиях гетеротопии сопровождаются воспалением, фиброзом и кровоизлияниями, и они приобретают более классический пигментированный вид (*рис. 25.35, Б*). Эти поражения могут быть окрашены во множество цветов (черный, коричневый, фиолетовый, красный или зеленый) вследствие присутствия продуктов распада гема, поскольку очаги подвергаются периодическим кровоизлияниям и фиброзу (*рис. 25.35, В*). Дремлющие и заживающие поражения кажутся белыми или кальцинированными, поскольку содержат остатки эндометриальной ткани, погруженной в фиброзную ткань [212]. Было высказано предположение, что визуальный вид поражений изменяется от прозрачного к красному, далее к черному и, наконец, к белому, коррелируя с продолжительностью существования очага. Это подразумевает, что внешний вид эндометриоидных поражений может коррелировать с биологическим циклом.

Глубоко погруженные очаги ректовагинальной перегородки имеют гистологическую характеристику гладкомышечной гиперплазии; эти поражения, вероятно, являются проявлениями повторяющихся эпизодов ретроградной менструации и ремоделирования тканей [214, 215]. Как указывалось ранее, персистенция и воспаление являются ключевыми биологическими свойствами эндометриоза [2]. Хотя некоторая степень пролиферации и инвазии может быть необходима для первоначального прикрепления эндометриоидного импланта к брюшине, наблюдаемые биологические свойства эндометриоза делают маловероятным, что они проникают глубоко в ректовагинальное пространство. Биологически более вероятно, что во время каждой менструации повторные отложения клеток крови и эндометрия в наиболее отлогую часть Дугласова пространства вызывают рост центрального скопления клеток эндометрия (узелка), а также воспаление и ремоделирование соседних тканей, включая гиперплазию гладких мышц и фиброз.

Эндометриома яичника, или шоколадная киста, является уникальным поражением (*рис. 25.35, Г*). Эти кисты яичников имеют характерный вид «шоколадного сиропа», часто наблюдаемый при разрыве. Эндометриомы яичников, по-видимому, развиваются

из фолликулов сразу после овуляции путем прямого перехода от геморрагического желтого тела [12, 52].

При использовании сканирующей электронной микроскопии были обнаружены микроскопические очаги на внешне неизмененной брюшине у женщин с эндометриозом и без него [216]. Клиническое значение этих результатов в настоящее время вызывает споры, но исследователи утверждают, что гистологическая распространенность эндометриоза может быть недооценена. Наличие микроскопического эндометриоза частично объясняет гормонзависимую или отвечающую на лечение гормонами циклическую тазовую боль при отсутствии лапароскопически видимых эндометриоидных имплантов таза.

Лечение

Эндометриоз является системным и хроническим воспалительным заболеванием, которое гораздо сложнее, чем визуализация некоторых эндометриоидных имплантов в малом тазу. Клиницист должен понимать, что существует дефект в эпигенетическом программировании эутопической ткани эндометрия, который мешает соответствующей дифференцировке популяций стволовых клеток в ответ на прогестерон и способствует персистенции и воспалению, вызванных эстрогеном. Овуляторные циклы, приводящие к ретроградной менструации этой дефектной ткани в полость таза, запускают скрытые клеточные и молекулярные дефекты и приводят к развернутому клиническому синдрому эндометриоза. Наличие нервной ткани в брюшине или ткани эндометрия может способствовать развитию боли, дискомфорта, вздутия живота и другим абдоминальным симптомам. Это объясняет, почему некоторые пациентки могут испытывать боль при отсутствии видимых повреждений таза, тогда как другие могут не испытывать боли, несмотря на заболевание III–IV стадии. Кроме того, восприятие боли пациенткой, возможно, изменилось за годы болезни и его теперь труднее модифицировать. Большинство таких пациенток по понятным причинам находятся в депрессии из-за неблагоприятного воздействия эндометриоза на социальные, экономические и сексуальные аспекты жизни.

Очень важно объяснить пациентке простую версию этой картины и установить реалистичные ожидания с самого начала. У большинства пациенток симптомы возвращаются в течение 2 лет после консервативного хирургического вмешательства и последующего фармакологического лечения [15]. Даже после радикального подхода, т.е. гистерэктомии с или без двусторонней сальпингоофорэктомии, от 10 до 62% пациенток продолжают испытывать рецидивирующую боль [217]. Таким образом, при консультировании пациенток имеет смысл избегать таких терминов, как «радикальное лечение» или «излечение». Более реалистично и клинически полезно использовать термины «лечение симптомов», «подавление менструаций», «консервативная хирургия» и «радикальная хирургия»; т.е. гистерэктомия и овариэктомия.

Стратегии лечения тазовой боли и бесплодия являются полярными противоположностями, и они подробно обсуждаются ниже. С точки зрения ожиданий пациентов с болями в области малого таза важно различать разные группы пациентов.

1. От 80 до 100% впервые диагностированных или не получавших ранее лечение пациенток обычно положительно реагируют на лечение, которое подавляет овуляторные менструации вместе или в отсутствие сопутствующей консервативной хирургической операции [15, 218–220]. Процент отвечающих на терапию имеет, однако, тенденцию к снижению до 0–50% при повторных попытках лечения [16–18].
2. Женщины с эндометриозом III–IV стадии показывают более быстрое уменьшение симптомов боли, в сравнении с женщинами с I–II стадией заболевания [220].

Главные цели лечения, которые следует обсудить с пациентом во время первого визита, перечислены в *табл. 25.1.*

Принципы фармакологического лечения боли

Целями медикаментозной терапии являются контроль болевых симптомов, улучшение качества жизни, профилактика рецидивов заболевания, сохранение фертильности и сокращение числа оперативных вмешательств [221]. Основным фактором возникновения боли, связанной с эндометриозом, является стимуляция чувствительной нервной ткани в эутопическом эндометрии, брюшине таза и других тканях таза под действием воспалительных веществ, образующихся в результате сложного процесса заболевания. Активность этого воспалительного процесса тесно связана с повторными эпизодами овуляторных менструаций и ретроградным перемещением крови и других менструальных тканей в отлогие участки полости малого таза. Эстроген является наиболее иерархически активным и мощным стимулом персистенции и воспаления в эутопических и эктопических тканях эндометрия.

Следовательно, успешное лечение такой боли включает подавление овуляции и выработки эстрогена [221]. Целью гормональной терапии является индукция аменореи, создавая тем самым относительно гипоэстрогенную среду, которая будет тормозить воспалительный процесс и предотвращать прогрессирование заболевания [222]. Боль и другие симптомы, исходящие из брюшной полости, обычно возобновляются после прекращения лечения. Механизм гормональной терапии изображен на рис. 25.5.

Выбор типа гормональной супрессивной терапии для каждой отдельной пациентки традиционно зависит от предполагаемой терапевтической эффективности, переносимости, стоимости, опыта врача и ожидаемого соблюдения пациенткой режима лечения. Врач также

Табл. 25.1. Цели лечения

Боль	Долгосрочное подавление овуляции. Направленное лечение (в том числе консервативная хирургия). Терапия болевого синдрома
Бесплодие	Вспомогательные репродуктивные технологии. Консервативная хирургия

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 25.2. Механизм действия

Гормональный препарат	Подавление овуляции	Уменьшение ретроградной менструации	Местное действие (эктопический и эутопический эндометрий)
КОК (непрерывный режим)	+++++	++++	+
Оральные прогестины	+++	+++	++
Инъекционные прогестины	+++	+++	++
Левоноргестрел-содержащая ВМС	++	+++	+++
Агонисты ГнРГ	+++++	+++++	
Антагонисты ГнРГ	+++	+++	
Ингибиторы ароматазы			+++++
Антипрогестины	+++++	+++++	++++
Даназол	+++++	+++++	+++

КОК — комбинированные оральные контрацептивы; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ВМС — внутриматочная спираль.

должен рассмотреть возможные механизмы их действия (*табл. 25.2*). Большинство доступных в настоящее время гормональных методов лечения в разной степени подавляют овуляцию и ретроградные менструации, но имеют сопоставимую клиническую эффективность в лечении хронической боли в области таза. Таким образом, профиль побочных эффектов, стоимость и предпочтения пациента являются ключевыми в выборе лечения. Некоторые из наиболее часто используемых гормональных схем приведены ниже.

Комбинированные оральные контрацептивы (официально зарегистрированного показания «лечение эндометриоза» в России и во всем мире не имеют)

Большинство КОК, используемых для эндометриоза, содержат переменную дозу этинилэстрадиола (от 10 до 35 мкг) и прогестина (норэтиндрон, левоноргестрел или другие). Вместе с НПВС они являются первой линией лечения боли, связанной с эндометриозом, когда беременность не планируется. Подавление овуляции и менструации, вероятно, является ключевым механизмом их полезного действия. Их широкое использование отчасти обусловлено такими преимуществами, как переносимость, доступность, приемлемость, обратимость, дополнительные преимущества в виде контрацепции, удобство использования и возможность долгосрочного использования. Их длительное применение также связано с уменьшением риска как рака яичников, так и рака эндометрии [221].

В большом когортном исследовании с участием более 17 000 женщин в течение 23 лет риск развития эндометриоза был низким у женщин, которые принимали перорально гормональные контрацептивы (относительный риск [ОР] 0,4; 95% ДИ, 0,2–0.7), но выше у женщин, которые ранее их принимали (ОР 1,8; 95% ДИ, от 1,0 до 3,1 у женщин, которые прекратили прием 25–48 месяцев назад) по сравнению с женщинами, которые никогда не принимали таблетки. Эти эпидемиологические данные подтверждают мнение о том, что КОК подавляют симптомы эндометриоза [223]. В 6-месячном рандомизированном исследовании, сравнивающем низкодозированную терапию КОК с агонистом ГнРГ гозерелином, оба препарата обеспечили значительное облегчение боли, а гозерелин был немного лучше для лечения диспареунии [224]. Частота рецидива боли была одинаковой в обеих группах через 6 месяцев после лечения.

Как циклическое, так и непрерывное использование КОК клинически выгодно [225]. Однако непрерывные схемы связаны с более низкими показателями рецидивов дисменореи по сравнению с циклическими схемами [226]. Имеются ограниченные данные об эффективности и переносимости других комбинированных гормональных систем, включая пластырь и вагинальное кольцо [227].

Побочные эффекты комбинированных оральных контрацептивов

КОК можно использовать длительно или до тех пор, пока не будет желательна фертильность. Это самая финансово доступная долгосрочная медицинская терапия, и может быть использована любая комбинация. Обычно именно их профиль побочных эффектов определяет долгосрочную приверженность этому простому и эффективному методу лечения. Побочные эффекты КОК могут быть связаны с компонентами — эстрогеном или прогестином.

Основным побочным эффектом этинилэстрадиола является повышенный риск развития тромбоза глубоких вен (ТГВ), особенно у курильщиц или женщин с генетической предрасположенностью к ТГВ. Вероятно, это дозозависимое явление. КОК с более низкой дозой этинилэстрадиола должны быть связаны с меньшим риском. Указание на курение в настоящий момент, эпизоды ТГВ или семейный анамнез раннего ТГВ являются относительными противопоказаниями для КОК; в этом случае рекомендовано использовать прогестины для подавления овуляции у этих пациенток.

Основными побочными эффектами, связанными с прогестиновым компонентом КОК, являются прорывные кровотечения, повышенный аппетит и непредсказуемые изменения настроения. Большинство гормональных схем, включая КОК, снижают сексуальное влечение. Одной из наиболее распространенных причин прекращения непрерывного приема КОК является непредсказуемое прорывное кровотечение. КОК и с относительно более высокими дозами этинилэстрадиола

World peace!

(от 30 до 35 мкг) обеспечивают лучшее подавление гонадотропина и с меньшей вероятностью связаны с прорывным кровотечением в непрерывном режиме приема. Важно предупредить пациентку, что частота прорывных кровотечений будет постепенно уменьшаться при постоянном применении КОК и, вероятно, они прекратятся или станут более управляемыми в течение 6 месяцев после начала терапии.

Прогестины

Прогестины являются следующей линией лечения боли, связанной с эндометриозом, у пациенток, которые не могут принимать КОК из-за противопоказаний или побочных эффектов. Для этой цели используется широкий спектр пероральных, парентеральных, внутриматочных систем и имплантируемых прогестинов [221]. Был предложен ряд механизмов, объясняющих лечебное действие прогестинов. Наиболее вероятным механизмом является подавление овуляторных менструаций.

Норэтиндрона ацетат

Норэтиндрона ацетат является производным 19-нортестостерона, одобренным FDA для лечения боли, связанной с эндометриозом. В течение десятилетий это был эффективный и доступный вариант для пациенток с эндометриозом, профиль побочных эффектов которого сопоставим с другими гормональными агентами [228]. Начальная доза составляет от 2,5 до 5 мг в день и может быть увеличена до 15 мг.

Медроксипрогестерона ацетат (в России не зарегистрирован)

Медроксипрогестерона ацетат в дозировке до 10 мг перорально в день или депо-медроксипрогестерона ацетат 150 мг внутримышечно каждые 3 месяца эффективно вызывают аменорею. Медроксипрогестерона ацетат депо, вводимый подкожно каждые 12 недель, также был одобрен FDA для лечения боли, связанной с эндометриозом [229].

Эффективность терапии только прогестином аналогична таковой при непрерывном приеме КОК [230]. Клинический эффект прогестинов в лечении болевого синдрома при эндометриозе был продемонстрирован в многоцентровом рандомизированном исследовании, где использование подкожно вводимого медроксипрогестерона ацетата депо было сравнимо с внутримышечным введением депо-формы аГнРГ по следующим показателям: уменьшение дисменореи, диспареунии, тазовой боли и индурации [231]. Пероральное введение или назначение депо-формы медроксипрогестерона ацетата в этих дозах сопряжено с большой дозой прогестинов в системном кровотоке и связано с неблагоприятным профилем побочных эффектов.

Диеногест

Диеногест является еще одним производным 19-нортестостерона, который можно назначать отдельно в виде пероральной формы по 2 мг, принимаемой ежедневно (в Канаде и Европе), или в сочетании с эстрадиола валератом в составе многофазного орального контрацептива (в Соединенных Штатах). Показано, что диеногест в дозе 2 мг/день превосходит плацебо в уменьшении тазовой боли, с результатами, эквивалентными аГнРГ, в борьбе с болевыми симптомами, связанными с эндометриозом [232, 233].

Левоноргестрел-содержащая внутриматочная система

Левоноргестрел-содержащая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС, 52 мг) обеспечивает облегчение симптомов у пациенток с эндометриозом и стала особенно популярной в Европе [234]. Были предложены различные механизмы действия [235]. Однако подавление овуляции в 25,55% циклов, скорее всего, является наиболее действенным механизмом (www.accessdata.fda.gov).

Побочные эффекты

В целом чистые прогестины лишены связанных с эстрогенами побочных эффектов КОК, андрогенных побочных эффектов даназола и потери костной ткани, связанной с агонистами ГнРГ. Краткосрочные побочные эффекты лечения прогестинами включают нерегулярные маточные кровотечения, кровомазанье, увеличение массы тела, изменения настроения, депрессию и раздражительность [259]. Долгосрочное применение депо-формы медроксипрогестерона ацетата связано с потерей костной массы, а длительное применение норэтиндрона ацетата может привести к снижению липопротеинов высокой плотности и значительному увеличению липопротеинов низкой плотности и триглицеридов [221]. Наиболее частым и значительным побочным эффектом, связанным с непрерывным лечением прогестином, является прорывное кровотечение.

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (в России для лечения эндометриоза не зарегистрированы)

Длительное использование агонистов ГнРГ временно подавляет рецепторы ГнРГ в гипофизе и вызывает выраженное подавление овуляции [221]. Агонистами ГнРГ, используемыми для лечения эндометриоза, являются депо-форма лейпролид ацетата (внутримышечно), нафарелин ацетата (интраназально), госерелин ацетата (подкожный имплантат) и трипторелин памоата (внутримышечно) [221]. Большинство клинических испытаний продемонстрировали эффективность препаратов, связанную с уменьшением боли, в диапазоне от 50 до 90% [237]. Агонисты ГнРГ первоначально появились в качестве медикаментозной терапии боли, связанной с эндометриозом, при заболевании умеренной и тяжелой степени [221]. Рандомизированные исследования, однако, показали, что агонисты ГнРГ лишь в равной степени эффективны в сравнении с любым другим подавляющим гормональным лечением, включая даназол, КОК и ЛНГ-ВМС [237, 238].

Побочные эффекты агонистов ГнРГ и add-back терапия

аГнРГ подавляют секрецию гонадотропина и вторично подавляют эндогенный стероидогенез в яичниках с последующим гипоэстрогенизмом, побочные эффекты

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

которого включают приливы, потерю костной массы, сухость влагалища, снижение либидо, непредсказуемые изменения настроения, головную боль и депрессию [221]. Эти побочные эффекты могут быть сведены к минимуму при адекватной терапии стероидами (add-back). Были предприняты попытки add-back терапии только прогестинами, обычно норэиндрона ацетатом или комбинацией эстроген/прогестин в дозе, используемой для гормональной терапии [239]. Add-back терапия не влияет на способность агонистов ГнРГ облегчать тазовую боль [240].

Начальная терапия агонистами ГнРГ обычно продолжается от 3 до 6 месяцев и может быть продлен на 1 год. Однако прекращение лечения связано с рецидивом боли [241]. Продолжительная терапия безопасна, если одновременно используется соответствующая add-back терапия. Есть некоторые сообщения об использовании аГнРГ с add-back терапией в течение 10 лет с адекватным облегчением боли и сохранением костной ткани [242]. Норэтиндрона ацетат (5 мг перорально в день) является наиболее широко используемым средством для add-back терапии и одобрен FDA для лечения тазовой боли, связанной с эндометриозом, в сочетании с лейпролидом [243]. Чтобы дополнить add-back терапию, все пациентки, получающие агонист ГнРГ, должны принимать адекватное количество перорального кальция (1000 мг) и витамина D (800 IU) ежедневно.

Антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона

Пероральные непептидные формы антагонистов ГнРГ (например, elagolix, relugolix) могут стать доступными в ближайшем будущем. В настоящее время элаголикс исследуется в фазах II и III [244]. Элаголикс является пероральным антагонистом ГнРГ, который может быстро подавлять гормоны гипофиза и яичников дозозависимым образом, т.е. от частичного подавления при более низких дозах до полного подавления при более высоких дозах [245]. Однако овуляции могут все еще происходить во время лечения элаголиксом, особенно в дозах, которые частично подавляют выработку эстрогена в яичниках [245]. Было высказано мнение, что пероральные антагонисты ГнРГ провоцируют дозозависимую гипоэстрогенную среду и таким образом могут поддерживать достаточные уровни циркулирующего эстрадиола, что позволяет избежать вазомоторных симптомов, атрофии влагалища и деминерализации костей.

Ингибиторы ароматазы (в России для лечения эндометриоза не зарегистрированы)

Большинство гормональных схем направлены на подавление продукции в яичниках и не учитывают локальный биосинтез эстрогена ферментом ароматазой в эндометриоидных гетеротопиях. Один ген кодирует ароматазу, которая является конечным ферментом в пути биосинтеза эстрогена, и его ингибирование эффективно устраняет всю выработку эстрогена. Недавно выпущенные высокоспецифичные ингибиторы ароматазы успешно лечат тазовую боль и значительно уменьшают размер гетеротопий [123]. У женщин в пременопаузе ингибитор ароматазы сам по себе может вызывать фолликулогенез в яичниках, поэтому ингибиторы ароматазы комбинируются с прогестином, КОК или АГнРГ (*рис. 25.36*) [123]. В то время как сочетание ингибитора ароматазы с агонистом ГнРГ может приводить к чрезвычайно серьезным гипоэстрогенным побочным эффектам, профиль побочных эффектов ингибиторов ароматазы (ИА), вводимых в сочетании с оральным контрацептивом или прогестином, является достаточно небольшим и состоит лишь из умеренных приливов и снижения сексуального влечения [123].

Препаратом выбора для терапии постменопаузального эндометриоза является ингибитор ароматазы, анастрозол (1 мг/день) или летрозол (2,5 мг/день) [31]. Приливы и потеря костной массы могут быть уменьшены добавлением норэтиндрон ацетата (2,5–5 мг/день)

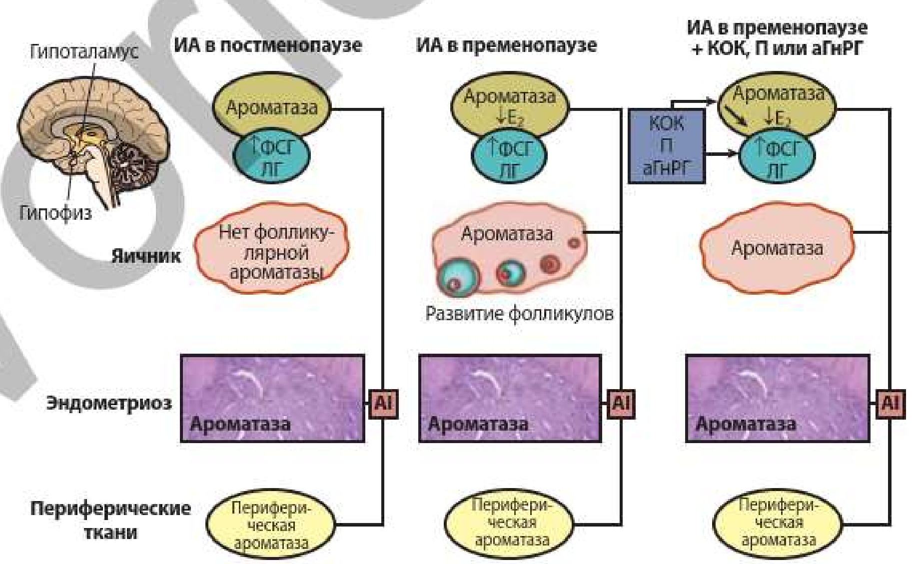


РИС. 25.36. Действие ингибиторов ароматазы в четырех критических участках тела. ИА — ингибитор ароматазы; КОК — комбинированный оральный контрацептив; E_2 — эстрадиол; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; аГнРГ — аналог ГнРГ; ЛГ — лютеинизирующий гормон; П — прогестин (Данные из: Attar E, Bulun SE: Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil Steril* 85: J 307–1318, 2006. Copyright 2006. Американское общество репродуктивной медицины)

World peace!

и/или бисфосфоната (золедроновая кислота, 5 мг внутривенно инф/год). При эндометриозе III–IV стадии в пременопаузе добавление анастрозола к агонисту ГнРГ в течение послеоперационной терапии снижало рецидив боли примерно у половины пациентов, получавших анастрозол, через 2 года наблюдения [15]. Комбинация КОК или прогестина (например, норэтиндрон ацетат 2,5–5 мг/день) с ингибитором ароматазы уменьшает размер видимых гетеротопий и боль в области таза, невосприимчивую к другим доступным медицинским и консервативным хирургическим методам лечения у пациенток в пременопаузе [16–18, 246, 247].

Даназол

Даназол является производным 17-этинил тестостерона, который эффективно подавляет болевые симптомы, сопутствующие эндометриозу в течение 2 месяцев после использования [248]. Он имеет несколько уровней действия, включая центральное ингибирование секреции гонадотропина гипофизом, прямое ингибирование роста эндометриоидных имплантов и прямое ингибирование ароматазы и других ферментов, ответственных за выработку эстрогена [249–251]. Даназол назначается перорально от 400 до 800 мг в день (в несколько приемов), как правило, в течение 6 месяцев. Он эффективен в уменьшении боли, связанной с эндометриозом, по сравнению с плацебо или отсутствием лечения [278]. Однако его применение серьезно ограничено его нежелательными андрогенными побочными эффектами, включая акне, жирность кожи, гирсутизм, снижение тембра голоса, отеки, увеличение веса, менопаузальные приливы, атрофический вагинит, эмоциональная лабильность, задержка жидкости, мигрени, измененный липидный профиль, головокружение, усталость и депрессия [253].

Антипрогестины

Селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМРП), обладающие в первую очередь антипрогестогенными эффектами, включают мифепристон (RU486), азоприснил и улипристала ацетат. Показано, что мифепристон облегчает болевые симптомы и вызывает аменорею, не вызывая гипоэстрогенизма у пациентов с эндометриозом [32, 254]. Улипристала ацетат и азоприснил являются другими членами того же семейства [37]. В дозировках 5 и 10 мг улипрастала ацетат одобрен для лечения миомы матки в Европе и Канаде [255]. Ановуляция наблюдалась у 81,8% женщин в группе 5 мг и 80% в группе 10 мг, а аменорея наблюдалась в 81,2 и 90% случаев в группах 5 и 10 мг соответственно [256].

Нестероидные противовоспалительные средства

НПВС часто используются отдельно или вместе с гормональной терапий при первичной дисменорее и боли, связанной с эндометриозом. НПВС нацелены на ферменты ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которые снижают выработку простагландинов, медиатора дисменореи и хронической боли в области таза. Несмотря на ограниченные доказательства эффективности, эти агенты широко используются из-за их приемлемых побочных эффектов, благоприятного воздействия на первичную дисменорею, разумной стоимости и доступности [257].

Селективный ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб был одобрен FDA для лечения первичной дисменореи. Рекомендуемая доза целекоксиба изначально составляет 400 мг, а затем, в случае необходимости, в первый день вводится дополнительная доза 200 мг [168]. В последующие дни рекомендуемая доза составляет 200 мг 2 раза в день по мере необходимости. Длительное применение целекоциба ассоциируется с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых тромботических событий, инфаркта миокарда и инсульта [168].

Неселективные ингибиторы ЦОГ, включая ибупрофен и напроксен, используются для уменьшения дисменореи и хронической боли, связанной с эндометриозом.

Эти безрецептурные агенты используются по мере необходимости пациентами. Круглосуточный режим в течение 1 недели может прервать цикл хронической боли у пациентки, которую лечат одновременно с режимом, подавляющим овуляцию. Их длительное использование ограничено желудочно-кишечными побочными эффектами, включая гастрит и язву желудка.

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

Большинство ERα-селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (СМЭР), таких как тамоксифен, действуют как агонисты эстрадиола в ткани эндометрия, возможно, благодаря уникальным свойствам стромальных клеток и особенностям хроматина и корегулятора [2, 33, 200]. В связи с наблюдаемыми нейтральными эффектами ралоксифена в эутопической ткани эндометрия было выдвинуто предположение, что СМЭР может обеспечить клиническую пользу для пациентов с симптомным эндометриозом [258]. К сожалению, рандомизированное исследование пришлось прекратить, потому что лечение ралоксифеном сократило время до рецидива тазовой боли после хирургической резекции очагов эндометриоза [258]. Наиболее вероятным объяснением является то, что ралоксифен действует как агонист эстрадиола, стимулируя воспаление в микроскопических эндометриоидных имплантах таза или в эутопической ткани эндометрия.

Основываясь на данных, приведенных в этом обзоре, ERβ-селективные соединения, которые действуют как антагонисты эстрадиола в эндометриоидной ткани, должны рассматриваться в качестве потенциальных терапевтических средств. Потенциальная роль такого соединения была недавно продемонстрирована на мышиной модели эндометриоза [81].

Сложности терапии и резюме

1. Обсуждается вопрос о возможности назначать любое из этих видов лечения без лапароскопических или гистологических доказательств эндометриоза. Если у пациентки явно присутствует боль, связанная с эндометриозом и другими абдоминальными симптомами, включая дисменорею, разумно попытаться подавить овуляцию с помощью КОК, прогестина или агониста ГнРГ, чтобы обеспечить облегчение симптомов.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

2. Гормональная супрессивная терапия боли, связанной с эндометриозом, по своей природе является противозачаточным средством, что не приносит по определению пользы для фертильности [259]. Следовательно, у женщин, желающих забеременеть при болях, вызванных эндометриозом, НПВС являются единственным вариантом. Преимущество подавления овуляции с помощью агониста ГнРГ перед проведением ЭКО в настоящее время обсуждается [260].

3. Медикаментозная терапия не устраняет эндометриомы яичников [239, 261–263]. С целью облегчения боли, предотвращения разрыва или перекрута и исключения злокачественного процесса симптомные или увеличивающиеся эндометриомы часто лечатся лапароскопически. Тем не менее хирургическое удаление может отрицательно повлиять на яичниковый резерв [264]. С целью защиты яичникового резерва усиливается тенденция к консервативному лечению эндометриом яичника, особенно когда они протекают бессимптомно.

4. Глубокий инфильтративный эндометриоз объединяет случаи, при которых в процесс вовлекаются крестцово-маточные связки, ректовагинальная перегородка (ректовагинальный узелок), кишечник, мочеточники или мочевой пузырь. Пациенткам с глубоким инфильтративным эндометриозом и выраженной симптоматикой следует назначить длительный супрессивный режим и проводить хирургическое вмешательство, когда оно показано [265, 266].

5. Сообщалось о развитии эндометриоза почти в каждом органе человеческого организма. Экстрагенитальные поражения могут располагаться в верхних отделах брюшной полости, на диафрагме, в толще брюшной стенки, включая пупок и послеоперационные рубцы, на промежности и в грудной клетке с большим разнообразием катамениальных симптомов. Гормональное подавление с помощью агониста ГнРГ обычно является терапией первой линии [267]. Если симптомы не проходят или возобновляются, ингибитор ароматазы может быть добавлен к агонисту ГнРГ. Комбинация КОК-ингибитор ароматазы может быть использована для долгосрочной фармакологической терапии экстрагенитального эндометриоза.

6. Боль, ассоциированная с эндометриозом, связана не только с тканями таза и периферическими процессами, но также с сенсибилизацией центральной нервной системы [268]. Центральная сенсибилизация приводит к усилению болевых сигналов с периферии и часто связана с миофасциальными источниками боли, такими как миофасциальные триггерные точки [6, 269]. Традиционное фармакологическое и хирургическое лечение эндометриоза напрямую не направлено на эти центральные и, возможно, психологические факторы, влияющие на боль в области таза. Таким образом, могут потребоваться другие стратегии лечения, включая психотерапию, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и нейромодуляторы, такие как трициклические и противоэпилептические средства, хотя никакой конкретной информации для женщин с эндометриозом нет.

7. Пациентки должны быть четко информированы о том, что эндометриоз является хроническим воспалительным заболеванием. Подавляющее овуляцию лечение следует начинать как можно раньше и поддерживать длительно до или после консервативного хирургического лечения.

Непрерывный режим приема КОК в сочетании с НПВС по мере необходимости является предпочтительной терапией первой линии для пациенток, не желающих зачать ребенка. Подавляющее овуляцию лечение следует начинать до или после хирургического лечения и поддерживать в течение длительного времени. Если желательна беременность, предпочтительным лечением является только НПВС. В случае неудовлетворительного эффекта пациентке может быть предоставлен выбор добавления к КОК ингибитора ароматазы или агониста ГнРГ с дополнительной add-back терапией, в комбинации с консервативной операцией или без нее.

Хирургическое лечение болевого синдрома

Эндометриоидные поражения таза, видимые при лапароскопии, иссекают не только с лечебной, но и диагностической целью, для проведения гистопатологического исследования [270]. Распространенность эндометриоза у всех пациенток, перенесших абдоминальную или лапароскопическую гистерэктомию, составила 15,2%; у 21,4% пациенток с хронической тазовой болью отмечался эндометриоз; у 42,8% пациенток с предполагаемым эндометриозом диагноз подтвердился после операции [271]. В другом исследовании пациенток с хронической тазовой болью, получавших хирургическое лечение, эндометриоз присутствовал у 33% [272]. Это несоответствие между хирургическими данными и гистологией подчеркивает бесполезность нынешнего узкого определения эндометриоза только в анатомических терминах и затрудняет интерпретацию его распространенности среди пациенток с хронической тазовой болью. Эти результаты еще больше усложняют установление четкой взаимосвязи между анатомически определенным эндометриозом и хронической тазовой болью в качестве его кардинального симптома и требуют клинически значимого пересмотра определения эндометриоза как сложного и хронического воспалительного болевого синдрома [273]. Тем не менее лапароскопическое удаление перитонеальных имплантов правильно обученными и опытными хирургами у симптомных пациенток явно обеспечивает облегчение боли, предполагая, что эта процедура уменьшает источник воспаления таза и боли [274].

Список хирургических вмешательств (видео 25.1) является обширным и включает как минимально инвазивные (предпочтительно), так и открытые подходы к эксцизии или абляции эндометриоза, дренирования/склерозирования/иссечения эндометриом яичника, пресакральной неврэктомии, удаления имплантов кишечника и гистерэктомии с или без сопутствующей овариэктомии [275]. Цели хирургического лечения состоят в том, чтобы как можно шире удалить пораженную ткань, восстановить нормальную анатомию и отсрочить рецидивирование [270].

World peace!

Хирургическое лечение рекомендуется при неудачной консервативной терапии, персистирующем образовании придатков, дисфункциях других тазовых органов, таких как обструкция мочевого пузыря или кишечника, низкое качество жизни с непреодолимой болью и необходимость постановки окончательного диагноза [276]. Хирурги должны рассматривать возможность отсрочки или отказа от операции у женщин, у которых не была выполнена исчерпывающая оценка возможных причин их хронической тазовой боли; женщин, приближающихся к менопаузе; женщин с множественными рецидивами боли и операций на тазовой области и женщин с ранее задокументированным эндометриозом I–II стадии.

Консервативная хирургия

Первый хирургический подход, также известный как «консервативная хирургия», должен включать диагностическую лапароскопию для установления диагноза эндометриоза и удаления всех видимых очагов путем иссечения и/или абляции. Это отличает его от «радикальной хирургии», которая включает удаление матки и/или обоих яичников вместе с любыми эндометриоидными поражениями. Консервативная хирургия дает преимущество в виде более быстрого послеоперационного восстановления с меньшим количеством хирургических осложнений, сохранением фертильности и продолжающейся выработкой гормонов яичниками. Главный недостаток консервативной хирургии заключается в том, что повторная операция при рецидиве боли встречается чаще и в некоторых исследованиях достигает 50% [277]. Послеоперационный, бессимптомный интервал зависит от навыков и опыта хирурга, а также от назначения терапии долгосрочного подавления овуляции.

Лапароскопическая абляция в сравнении с иссечением тазового эндометриоза

Пятилетнее проспективное рандомизированное двойное слепое исследование показало, что произошло значительное уменьшение симптомов при иссечении эндометриоидных очагов по сравнению с абляцией [278]. Существующие данные свидетельствуют о том, что эксцизия превосходит абляцию в контроле болевых симптомов, а также в связи с возможностью проведения гистопатологического исследования. В идеале все консервативные операции следует проводить хирургам с надлежащими навыками и опытом лапароскопического удаления эндометриоза.

Лапаротомия и лапароскопия

Существует явное предпочтение лапароскопического доступа. Он менее инвазивен и позволяет проводить качественное визуальное обследование всей брюшной полости более тщательно по сравнению с лапаротомией. Было показано, что иссечение эндометриомы лапароскопическим доступом превосходит лапаротомию по показателям кровопотери, времени послеоперационной реабилитации, частоте развития лихорадки после операции и продолжительности пребывания в стационаре [279, 280]. Учитывая вышеизложенное, рекомендуется выбирать лапароскопический подход всегда, когда возможно, как для консервативного, так и для радикального лечения эндометриоза.

Эндометриома яичника

Лечение эндометриом яичника включает дренирование, иссечение стенки кисты, абляцию стенки кисты и склеротерапию. Лапароскопическое иссечение является предпочтительным методом, поскольку оно обеспечивает более высокие результаты по сравнению с любым другим методом [281]. Иссечение стенки эндометриомы требует продвинутых хирургических навыков, но иссечение позволяет получить гистологический диагноз и превосходит дренирование, фенестрацию и абляцию/коагуляцию с точки зрения риска рецидива, возобновление симптомов тазовой боли продолжительности ремиссии, а также более низкой частоты повторных цистэктомий [275, 282, 283].

Глубокий инфильтративный эндометриоз

Опытный хирург должен произвести резекцию глубоких очагов инфильтративного эндометриоза, вызывающих диспарунию или дисхезию. Вместе с тем существует значительное противоречие в отношении оптимального хирургического лечения эндометриоза, с вовлечением кишечника. Этот тип заболевания является наиболее хирургически сложным из всех проявлений эндометриоза и обычно встречается примерно у 10% женщин с эндометриозом [266]. Облегчение боли очень высокое (> 85%), а риск рецидива очень низок после тщательно спланированной операции по поводу инфильтративного эндометриоза, с частотой спонтанной беременности после лечения 50–60% [284]. Хотя облегчение боли может быть больше при хирургической резекции этих поражений, существует также более высокий потенциальный риск послеоперационных осложнений, связанных с агрессивным хирургическим лечением [285]. Таким образом, следует рассмотреть ограничение агрессивного хирургического лечения поражений кишечника в пользу возможности более щадящего фармакологического или хирургического лечения.

Эффективность повторных операций

Как обсуждалось ранее, поскольку эндометриоз является хроническим воспалительным заболеванием, риск рецидива симптомов чрезвычайно высок после консервативной операции. Было подсчитано, что кумулятивная вероятность рецидива боли составляет от 20 до 40%, а частота повторных операций составляет от 15 до 20% при выполнении консервативных хирургических операций [286]. После лапароскопической операции по поводу эндометриоза вероятность повторного хирургического вмешательства в течение 5 лет составляет 36%, при этом гистологически подтвержденный эндометриоз обнаруживается в 68% случаев повторных операций.

Послеоперационное подавление овуляции

Полученные данные однозначно свидетельствуют о том, что рецидивы боли уменьшаются при

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

использовании послеоперационной медицинской гормональной терапии. Как ASRM, так и Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) имеют рекомендации в поддержку назначения медикаментозной терапии после консервативной операции по поводу эндометриоза [239, 263]. Фармакологическая супрессивная терапия должна быть начата как можно раньше, предпочтительно до операции. Подавление овуляции следует поддерживать длительное время в течение большей части репродуктивного периода пациентки с эндометриозом. Фармакологическое лечение эндометриоза подробно обсуждалось ранее.

Радикальная хирургическая терапия

Когда все другие попытки медикаментозного и консервативного хирургического лечения потерпят неудачу, хирурги и пациенты могут вместе рассмотреть переход к гистерэктомии с или без двусторонней овариэктомии как вариант радикального хирургического лечения эндометриоза и хронической тазовой боли. Изолированная гистерэктомия по сравнению с гистерэктомией с двусторонней овариэктомией действительно приводит к более высокому риску рецидивов и повторной операции. Рецидив симптомов наблюдался в 62% случаев при проведении гистерэктомии, по сравнению с 10% в случаях гистерэктомии и овариэктомии; аналогичная тенденция наблюдалась в частоте повторных операций (31% против 3,7%) [217]. Для подгруппы женщин, у которых сохраняется постоянная тазовая боль после гистерэктомии, по-видимому, выполнение овариэктомии может быть полезным с целью облегчения симптомов (у 77% пациентов после 6-месячного периода наблюдения) [288]. Это поднимает вопрос, следует ли вообще выполнять только гистерэктомию при эндометриозе с рефрактерным болевым синдромом. Радикальный хирургический подход должен быть отложен до тех пор, пока и врач, и пациент не будут согласны на проведение гистерэктомии и двусторонней овариэктомии.

Резюме: хирургическое лечение боли

Хирургические подходы к пациенткам с эндометриозом с хронической тазовой болью могут быть сложными. Предпочтительны минимально инвазивные подходы хирургического лечения эндометриоза с помощью иссечения. Для лечения эндометриомы цистэктомия предпочтительнее, чем дренаж, фенестрация и фульгурация. При глубоком инфильтративном эндометриозе риск операции на кишечнике должен быть сопоставлен с преимуществами уменьшения боли. Долгосрочное подавление овуляции, включая до и послеоперационные периоды, является важным компонентом успешного лечения боли при эндометриозе. Как более радикальная терапия гистерэктомия плюс овариэктомия обеспечивают надежное устранение симптомов (90%), тогда как более 50% пациенток, перенесших только гистерэктомию, испытывают рецидив боли.

Рекомендация автора состоит в том, чтобы по возможности откладывать радикальную хирургическую терапию до тех пор, пока пациентка и врач не будут согласны на проведение гистерэктомии и оофорэктомии в качестве последнего средства для облегчения боли.

Лечение бесплодия, связанного с эндометриозом

Эндометриоз — это хроническое воспалительное состояние, которое может влиять на фертильность [289]. Эндометриоз составляет 10% от всех показаний к циклам ЭКО. [289]. Этот процент, возможно, недооценивается, поскольку эндометриоз может быть не диагностирован или не зарегистрирован у некоторых женщин, проходящих процедуру ЭКО. Кроме того, бесплодие не является патогномоничным для эндометриоза, и значительная часть пораженных женщин может забеременеть естественным путем. Фактически кумулятивная вероятность беременности в течение 6 месяцев составила 43% у пациенток с эндометриомой (по данным УЗИ), не получавших лечение [290].

Хирургическое лечение бесплодия, связанного с эндометриозом

Если эндометриоз вызывает бесплодие, интуитивно можно утверждать, что его хирургическое удаление должно улучшить фертильность. В течение десятилетий это был принцип лечения эндометриоза, но сейчас такая точка зрения серьезно ставится под сомнение из-за скромной эффективности хирургии, а также ее неотъемлемых рисков [291].

Хирургическое лечение бесплодия при эндометриозе I–II стадии

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований влияния хирургического вмешательства на эндометриоз I–II стадии показал статистически значимое преимущество, отношение шансов естественной беременности составило 1,94 (95% ДИ, 1,20–3,16) [274]. Однако в абсолютных единицах преимущество оказывается достаточно скромным. Число женщин, которых требуется пролечить с помощью лапароскопии, чтобы добиться наступления одной дополнительной беременности, составляет более 16. Даже эта небольшая польза может быть еще более ослаблена в клинической практике.

Стадии эндометриоза III–IV

В отличие от ранних стадий эндометриоза, сейчас можно надежно диагностировать продвинутые стадии заболевания с помощью ультразвуковой диагностики [292]. Хирургия считается эффективной в этой ситуации, даже если отсутствуют убедительные доказательства [274]. Чистая выгода от операции, однако, не превышает шансов на беременность от одного цикла ЭКО [291].

Для запущенных стадий эндометриоза сценарий осложняется неотъемлемыми рисками хирургии [293]. Особое значение здесь имеет частота серьезных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством по поводу глубокого перитонеального эндометриоза и повреждения яичникового резерва у женщин

World peace!

с эндометриомами [264, 294]. Классическое лапароскопическое вылущивание эндометриомы яичника неизбежно производит выраженный, но непредсказуемый ущерб яичниковому резерву. Этот вредный эффект может быть клинически значимым у женщин, оперированных по поводу двусторонних эндометриом, потому что они сталкиваются с низким (1–2%), но постоянным риском преждевременной недостаточности яичников [293]. Большинство специалистов по бесплодию и их пациентки предпочитают не вмешиваться хирургически при эндометриоме яичника до завершения лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Индукция овуляции — внутриматочная инсеминация

Использование индукции овуляции — внутриматочной инсеминации (ИО-ВМИ) при эндометриозе было исследовано в одном рандомизированном исследовании [296]. Коэффициент рождаемости на цикл составил 11% и 2% соответственно [296]. Однако опасения относительно использования ВМИ при эндометриозе недавно возникли в связи с наблюдением, что ИО-ВМИ может подвергать женщин повышенному риску рецидива заболевания, по крайней мере, для тех, у кого наблюдаются поздние стадии эндометриоза. Более высокая частота рецидивов была отмечена у женщин, оперированных по поводу эндометриоза III–IV стадии, которые впоследствии перенесли ВМИ по сравнению с пациентами, получавшими ЭКО [297]. Совокупная частота рецидивов через 21 месяц составила 70 и 7% соответственно (P = 0,002). Аналогичным образом в группе из 65 женщин, перенесших операцию по поводу эндометриоза III–IV стадии с последующими 245 циклами ВМИ, авторы отметили, что совокупный показатель рецидивов через 24 месяца составляет 60%, что значительно выше ожидаемого уровня рецидивов в 20% [298].

Экстракорпоральное оплодотворение

ЭКО может преодолеть большинство вредных последствий заболевания. Однако имеющиеся метаанализы опубликованных исследований, как правило, показывают умеренное пагубное влияние эндометриоза на исходы ЭКО [293, 300].

Адъювантная медицинская гормональная терапия

Существуют доказательства положительного эффекта медикаментозной терапии до начала ЭКО. Основываясь на метаанализе трех рандомизированных контролируемых исследований, агонисты ГнРГ, назначаемые за 2–6 месяцев до гиперстимуляции яичников, повышали шансы на наступление клинической беременности в 4,28 раз (95% ДИ, 2, 00–9,15) [260]. Однако у научного сообщества остались сомнения в отношении этого впечатляющего преимущества, и данныйт режим не стал стандартом медицинской помощи. Недавнее хорошо спланированное рандомизированное исследование по этому же вопросу, в котором приняли участие 183 женщины, не смогло подтвердить какую-либо пользу [301].

С другой стороны, гормональное супрессивное лечение может сыграть решающую роль в профилактике. Систематическое использование подавления овуляции у женщин с эндометриомами яичников в анамнезе является ключевым вопросом в контексте эндометриоза, связанного с бесплодием. Последние данные подтверждают мнение о том, что эндометриомы образуются в результате овуляторных явлений, и, соответственно, терапия подавления овуляции предлагает выдающуюся возможность вовсе предотвратить образование эндометриомы [50]. Недавний метаанализ показал, что у женщин, оперированных по поводу эндометриом, послеоперационное подавление овуляции с помощью КОК связано с риском рецидива эндометриомы 0,12 (95% ДИ, 0,05–0,29) [302]. На этом основании женщинам, не заинтересованным в материнстве в настоящий момент, врачи должны рутинно рекомендовать терапию подавления овуляции после операции или лечения фертильности при эндометриозе и особенно при эндометриомах [302].

Риск акушерских осложенений

Два угрожающих жизни акушерских осложнения, по-видимому, постоянно связаны с эндометриозом: спонтанный гемоперитонеум во время беременности и предлежания плаценты [303, 305]. Несмотря на то что оба состояния достаточно редки, они ассоциированы со значительной перинатальной и материнской заболеваемостью и смертностью [304].

Резюме: лечение бесплодия, ассоциированного с эндометриозом

Лечение бесплодия, связанного с эндометриозом, является сложным и все еще обсуждается. Предоставление пациенту исчерпывающей и точной информации крайне важно для принятия общего и оптимального решения. Кроме того, клиническое ведение больных женщин должно руководствоваться долгосрочным видением, которое начинается с момента постановки диагноза и продолжается до конца репродуктивного возраста. Клиницисты и пациенты отошли от лапароскопической хирургии для всех стадий эндометриоза. Аналогичным образом многие клиницисты больше не оперируют эндометриомы яичников, пока не завершено лечение бесплодия. По-видимому, ИО-ВМИ значительно увеличивают риск рецидива заболевания или прогрессирования заболевания. ЭКО, судя по всему, является предпочтительным методом преодоления бесплодия, связанного с эндометриозом. Показатели рождаемости при проведении ЭКО одинаковы у пациентов с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом или без такового.

Основная билиография

Arosh JA, Lee J, Balasubbramanian D, et al: Molecular and preclinical basis to inhibit PGE2 receptors EP2 and EP4 as a novel nonsteroidal therapy for endometriosis. *Proc Natl Acad* Sci USA 112: 9716–9721, 2015.

Attar E, Bulun SE: Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil Steril* 85: 1307–1318, 2006

Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, et al: Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2897–2902, 2000.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Barragan F, Irwin JC, Balayan S, et al: Human endometrial fi broblasts derived from mesenchymal progenitors inherit progesterone resistance and acquire an infl ammatory phenotype in the endometrial niche in endometriosis. Biol Reprod 94: 118, 2016. Bulun SE: Endometriosis. *N Engl J Med* 360: 268–279, 2009.
Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, et al: Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology* 148: 3814–3826, 2007.
Dyson MT, Roqueiro D, Monsivais D, et al: Genome-wide DNA methylation analysis predicts an epigenetic switch for GATA factor expression in endometriosis. *PLoS Genet* 10: e1004158, 2014.
Gargett CE, Schwab KE, Deane JA: Endometrial stem/progenitor cells: the fi rst 10 years. *Hum Reprod Update* 22: 137–163, 2016.
Han SJ, Jung SY, Wu SP, et al: Estrogen receptor beta modulates apoptosis complexes and the infl ammasome to drive the pathogenesis of endometriosis. *Cell* 163: 960–974, 2015.
Kim JJ, Kurita T, Bulun SE: Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fi broids, and breast cancer. *Endocr Rev* 34: 130–162, 2013.
Lu Y, Cuellar-Partida G, Painter JN, et al: Shared genetics underlying epidemiological association between endometriosis and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 24: 5955–5964, 2015.
Monsivais D, Dyson MT, Yin P, et al: ERbeta- and prostaglandin E2-regulated pathways integrate cell proliferation via Ras-like and estrogen-regulated growth inhibitor in endometriosis. *Mol Endocrinol* 28: 1304–1315, 2014.
Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, et al: Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update* 20: 702–716, 2014.
Reis FM, Petraglia F, Taylor RN: Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Hum Reprod Update* 19: 406–418, 2013.
Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, et al: Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 10: 261–275, 2014.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World peace!

ГЛАВА 26

Доброкачественные заболевания матки

Зарак Хан
Элизабет А. Стюарт

Лейомиомы матки

- Лейомиомы матки являются чрезвычайно распространенными доброкачественными клональными опухолями гладкомышечных клеток, которые имеют повышенную распространенность среди чернокожих женщин.
- Стероидные гормоны гонад, фибротические и ангиогенные факторы, а также цитогенетические и молекулярно-генетические факторы играют роль в патогенезе и росте лейомиом матки.
- Лечение лейомиом может варьировать от динамического наблюдения до фармакологического лечения, хирургической резекции, а также новейших интервенционных радиологических процедур, которые включают эмболизацию маточных артерий (ЭМА) и фокусированную ультразвуковую хирургию под контролем магнитного резонанса (MRgFUS).

Эпидемиология

Лейомиомы матки, часто называемые миомами или фибромиомами, — это доброкачественные клональные опухоли гладкомышечных клеток размером от нескольких миллиметров до десятков сантиметров (*рис. 26.1*). Клинически миома ценится выявляется примерно у 25% всех женщин, а у чернокожих женщин заболеваемость и относительный риск в 3 раза выше [1, 2]. Тщательное патологическое исследование хирургических препаратов показывает, что более чем у 80% чернокожих и 70% белых женщин обнаруживаются лейомиомы, что примерно соответствует распространенности этого заболевания в течение жизни [3, 4]. Таким образом, похоже, что у чернокожих женщин редко встречаются скрыто протекающие случаи миом. Это говорит о том, что в данной группе ускорение роста трансформированных миоцитов в клинические миомы может быть повсеместным [4, 5]. Чернокожие женщины не только значительно чаще, чем белые женщины, имеют миому матки, но у них также в более молодом возрасте впервые диагностируется миома и выполняется гистерэктомия [2, 6–8]. Они также в среднем имеют более тяжелые заболевания [6 ,8, 9], им в 2–3 раза чаще проводится гистерэктомия при лейомиомах и в 6 раз чаще миомэктомия (*табл. 26.1*) [10, 11].

Известные факторы риска не могут адекватно объяснить этот расовый диспаритет [12, 13]. Недавно обнаруженные генетические полиморфизмы, которые включают аномальные транскрипционные факторы, повышенную активность ароматазы и гены сигнальной трансдукции, могут вносить вклад в более тяжелый фенотип заболевания у чернокожих женщин [14, 15]. Полиморфизм катехол-О-метилтрансферазы (COMT), важного фермента в метаболизме эстрогена, связан с образованием миомы и чаще встречается у чернокожих женщин [16]. Было показано, что витамин D ингибирует пролиферацию миомы через путь COMT [17]; он также уменьшает фиброз, вызванный трансформирующим фактором роста β3 (ТФР-β3) [18]. Роль витамина D была воспроизведена на модели мыши Eker [19], в которой добавки 1,25 дигидроксивитамином

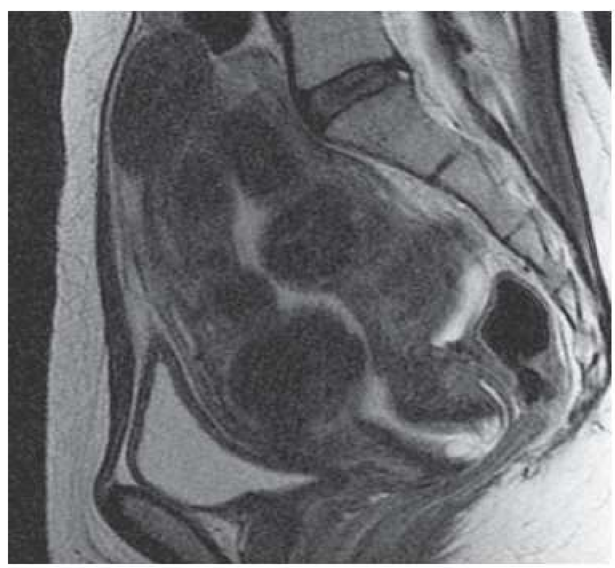


РИС. 26.1. Сагиттальное изображение (быстрое спин-эхо), взвешенное по T_2, миоматозной матки с множественными подслизистыми миомами типа 2. Это сагиттальное изображение позволяет визуализировать полость эндометрия от дна до шейки матки, указывая на то, что миомы не деформируют полость матки латерально. Эта серия изображений, как правило, лучше всего подходит для визуализации клинически важных подслизистых миом. Визуализация крестца и копчика, мочевого пузыря и прямой кишки позволяет оценить объемные эффекты миомы в области таза

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 26.1. Увеличение частоты миом у чернокожих женщин

Характеристика миомы	Чернокожие *vs.* Белые женщины	Номер источника литературы
Встречаемость миомы	Трехкратный риск	2
Относительный риск	Трехкратный риск	2
Возраст постановки диагноза	На 3–5 лет моложе	8
Выраженность заболевания	В 5 раз тяжелее	8
Рост миомы в старшем возрасте (≥ 45 лет)	В 7–8 раз чаще	57
Риск миомэктомии	В 6 раз больше	10
Риск гистерэктомии	В 2–3 раза больше	11

D3 в дозировках 0,1 и 1 μM в течение 24 ч приводили к уменьшению размера миомы по сравнению с контрольной группой [19]. Исследования, включившие чернокожих женщин, продемонстрировали корреляцию риска миомы матки с синдромом поликистозных яичников [20], указаниями на физическое и/или сексуальное насилие в анамнезе [21–23]. Выяснение уникальных генетических и средовых факторов, приводящих к повышенному риску для чернокожих женщин, являются одной из ключевых задач исследований лейомиом. Существуют смешанные данные относительно риска развития миомы матки у женщин латиноамериканского происхождения [2, 11, 25].

Репродуктивные факторы влияют на риск лейомиом. Многочисленные исследования показали, что паритет связан с уменьшением риска развития миомы [13, 26, 27]. Одна из гипотез состоит в том, что ремоделирование послеродовой матки может «очистить» возникающие миомы [28–30]. В одном из этих исследований, посвященных женщинам, у которых была миома в начале беременности, у 36% не было идентифицируемого образования при УЗИ после родов, а 79% оставшихся миом уменьшилось в размерах [31]. Применение прогестина в послеродовом периоде было единственным значимым фактором риска для ограниченной регрессии миомы после родов [30]. Тот факт, что это исследование контрастирует с предыдущими сообщениями (т.е. что инъекционные контрацептивы, содержащие только прогестин, связаны со снижением риска развития миомы [32, 33], а также то, что эти противозачаточные средства широко используются кормящими женщинами) делает критически важным дальнейшее изучение данной области. Хотя клиническая догма традиционно предполагала, что оральные контрацептивы (ОК) противопоказаны женщинам с миомами, ОК вместо этого, по-видимому, защищают от клинически симптомной миомы матки с оговоркой, что время использования может быть важным [13, 26, 27]. Воздействие ОК в возрасте от 13 до 16 лет у женщин в Исследовании здоровья медицинских сестер (Nurses' Health Study) приводило к увеличению относительного риска лейомиом, в то время как начало использования ОК в более позднем возрасте оказывало защитный эффект, прямо пропорциональный продолжительности использования [13]. В недавней работе было предложено увеличение уровня витамина D у женщин, которые используют ОК, в качестве дополнительного средства защиты от возникновения лейомиом [34]. В одном исследовании сообщалось, что ЗГТ в постменопаузе была связана с более высокой вероятностью наличия миомы при патоформологическом исследовании после операции, хотя результаты могут быть неточными, поскольку ЗГТ могла замедлить нормальную регрессию миомы в постменопаузе [23]. Раннее менархе также связано с повышенным риском развития миомы [8]; это может объяснить более раннее начало заболевания у чернокожих женщин, у которых менархе в среднем наступает раньше, чем у белых женщин [35].

Экологические и диетические привычки также влияют на риск образования миомы. Снижение потребления овощей и фруктов, особенно цитрусовых [36], увеличение содержания в пище длинноцепочечных жирных кислот омега-3, особенно жирных кислот из морепродуктов [37], и значительное потребление красного мяса или ветчины — все это было связано с повышенным относительным риском развития миомы. Потребление зеленых овощей было связано с уменьшением риска возникновения миом [38]. Снижение потребления молочных продуктов [39], использование средства для выпрямления волос [40] и повышенное потребление алкоголя, особенно пива, по-видимому, увеличивают риск у чернокожих женщин [41]. Среди японских женщин также сообщалось о связи высокого потребления алкоголя и миомы матки [42]. Однако никто еще не продемонстрировал, что изменения пищевых привычек ведет к снижению частоты возникновения, симптоматики или регрессии миомы. Значимые жизненные события и стрессы [43], а также указания на насильственные действия в детском возрасте [21] были связаны с наличием миомы матки. Воздействие ДЭС в утробе матери у животных [44] и человека [45], а также употребление соевой продукции в раннем возрасте, низкий социально-экономический статус в детском возрасте, ранний гестационный возраст при рождении, диабет до беременности у матери или гестационный диабет — все это связано с повышенным риском развития миомы матки [12, 45]. Не было отмечено, что потребление кофеина является фактором риска [41]. Курение считается защитным фактором благодаря неизвестному механизму [26, 46], хотя недавняя работа поставила под сомнение это и показала, что средовое воздействие табачного дыма является фактором риска для поздней диагностики миомы матки у женщин, перенесших менопаузу [47]. Витамин А из животных источников, по-видимому, является защитным [36].

Повышенный ИМТ или увеличение веса с возраста 18 лет также, по-видимому, влияют на риск развития миомы в некоторых когортах [7, 48–50]. Высокий диетический гликемический индекс и гликемическая нагрузка [51] и снижение физической активности [52] также являются факторами риска. Наконец, женщины с лейомиомами, по-видимому, чаще страдают

World Peace!

гипертонической болезнью, чем здоровые [53]. Неясно, обусловлена ли эта общность одним механизмом, лежащим в основе, поскольку было показано, что лейомиомы имеют общие патофизиологические характеристики с развитием метаболического синдрома[54].

Наконец, инфекционные процессы матки, по-видимому, связаны с повышенным риском лейомиом, однако факторы, связанные с неоплазией шейки матки, ассоциированы с уменьшением риска [55, 56]. Требуется дополнительное исследование в отношении инфекционных агентов и риска лейомиомы.

Патофизиология

Медиана увеличения объема миомы в среднем составляет 9% за полугодовой период [57]. Скорость роста, по-видимому, связана с расой. Чернокожие и белые женщины имеют сопоставимую скорость роста до 35 лет, после чего темпы роста у белых женщин снижаются [57]. Также было показано, что рост миомы не зависит от ее положения в матке [58]. Размер миомы может быть важен, так как образования диаметром более 5 см меньше изменяются в краткосрочный период [58].

Гонадные стероиды: эстроген и прогестерон

Существуют конкретные данные, полученные *in vitro*, подтверждающие важную роль как эстрогена, так и прогестерона в биологии лейомиом матки. Роль прогестерона в росте миомы вышла за рамки упрощенной концепции усиления митоза и включает в себя ингибирование пути апоптоза посредством индукции белка β-клеточной лимфомы 2 (Bcl2) [59–61]. Ингибитор апоптоза *Bcl2* присутствует в лейомиомах, но почти не обнаруживается в миометрии. Была показана роль круппелеподобный транскрипционный фактор 11 (*KLF-11*) в интеграции передачи сигналов и пролиферации клеток миомы, опосредованных прогестероном [62, 63]. Аналогичным образом локальное действие эстрогена, вероятно, является ключевым благодаря усилению регуляции фермента ароматазы P450 и его гена *CYP19* [64–66]. Другие элементы эстрогенного ответа при миомах также могут вступать в игру, поскольку клетки миомы имеют умеренное увеличение изотипа I 17β-гидроксистероид дегидрогеназы [67].

Модуляция стероидных рецепторов также важна. Лейомиомы имеют повышенное количество мРНК рецепторов эстрогена и прогестерона (ЭР и ПР) по сравнению с нормальной тканью миометрия [68–70]. Обе B-изоформы рецептора прогестерона (усеченные по A- и N-концам) присутствует как в лейомиомах, так и в миометрии; тем не менее преобладает A-изоформа [71, 72]. Аналогично ЭРα, а не ЭРβ, по-видимому, является преобладающей формой в ткани лейомиомах [73].

В дополнение к прямому действию стероидов яичников на матку, возможно, что репродуктивная ось может также влиять на метаболизм матки через прямое действие гонадотропинов гипофиза. ГнРГ, который в клинике используется для уменьшения размера миомы, устраняет различия в экспрессии генов между нормальным миометрием и миомой [74]. В нескольких исследованиях было показано, что плацентарный гликопротеин ХГЧ оказывает непосредственное влияние на метаболизм миометрия [75–77]. Кроме того, работы показали, что ФСГ, ЛГ, ТТГ и их общая α-субъединица могут оказывать стимулирующее влияние на выработку пролактина матки [76, 78]. По-видимому, существует вариант рецептора ЛГ/ХГЧ, присутствующий в ткани матки, который может модулировать это действие [79, 80]. ЛГ также был связан с образованием миомы, но не с ростом, независимо от возраста пациентки [81]. Полногеномные исследования показали значимую роль глюкокортикоидов в патогенезе миомы [82]. Имеются новые данные, свидетельствующие о том, что ядерный рецептор Nr4A, который не имеет лиганда, может играть роль в патогенезе миомы [83]. Это семейство рецепторов важно ввиду его способности регулировать пути профибротические/внеклеточного матрикса (ВКМ). Наконец, появляется все больше доказательств того, что стволовые клетки могут играть ключевую регулирующую роль в биологии лейомиомы [84–86].

Факторы фиброза

Лейомиомы также можно рассматривать как фиброзные опухоли с динамическим ВКМ, играющим важную роль в их патофизиологии (*рис. 26.2*) [87]. Эта гипотеза восходит к 1990-м годам, когда эксперименты показали, что ВКМ миом содержит значительное количество коллагена I и III типов и повышение уровней мРНК происходит во время пролиферативной фазы менструального цикла в ткани лейомиомы, но не в миометрии [88]. Также было показано, что при лейомиомах наблюдается дисрегуляция других компонентов матрикса, включая матриксную металлопротеиназу стромелизин 3 (MMP 11) и дерматопонтин (коллаген, связывающий белок, также характеризующийся сниженной экспрессией в келоидных рубцах) [89, 90]. Морфологическое

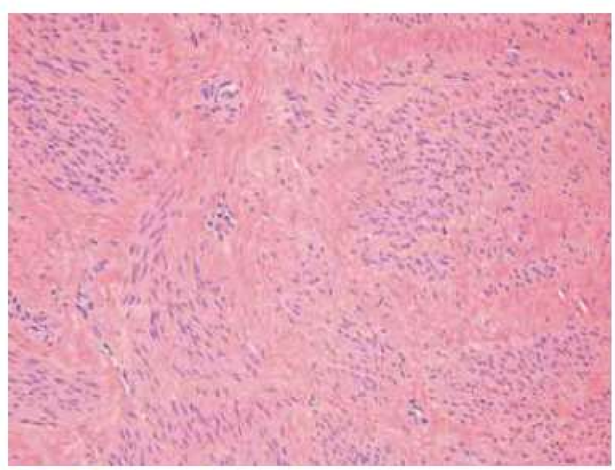


РИС. 26.2. Гистологическая оценка миомы с использованием окрашивания гематоксилином и эозином позволяет выделить как клеточные тяжи, так и внеклеточный матрикс. Внеклеточный матрикс не только содержит значительные количества коллагена типа I и III, но также может служить резервуаром для факторов роста, таких как основной фактор роста фибробластов

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

расположение внеклеточных белков также является аномальным в миомах, и повышенная жесткость этих изменений ВКМ приводит к измененной экспрессии генов [91]. Эти измененные механические воздействия на клетки приводят к активации Rho-зависимой передачи сигналов. Активация этой передачи сигналов и измененная сила напряжения могут также способствовать росту миомы [92–94].

Система ТФР-β также, по-видимому, участвует в патофизиологии лейомиом, как и в других фиброзных процессах. Полный обзор этой темы выходит за рамки этой главы. По-видимому, лейомиомы имеют более высокие уровни ТФР-β и особенно мРНК и белка ТФР-β3; это, в свою очередь, влияет на клеточную пролиферацию [95–97]. Показано, что добавление витамина D устраняет ТФР-β3-индуцированный фиброз в миоме [18]. Кроме того, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактор роста соединительной ткани (ФРСТ), ТФР-β4 (также известный как *lefty* или *EBAF* — фактор, связанный с эндометриальным кровотечением), семейство транскрипционных факторов, связанных с *sma* и *mad* (SMAD), и сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) — все являются частью фиброзного пути, регуляция которого нарушена в миомах, или в миометрии/эндометрии матки у женщин с лейомиомами или дисфункциональным маточным кровотечением (ДМК) [99–105].

Ангиогенез

Ангиогенез — образование новых кровеносных сосудов — является физиологическим в женском репродуктивном тракте, в отличие от большинства других тканей, где он является патологическим. Изменения в сосудах матки или в уровне ангиогенных факторов роста также, по-видимому, играют роль в патогенезе миом. В миоматозной матке наблюдается увеличение числа артериол и венул, а также эктазия венул [97]. Эти изменения не ограничиваются самой лейомиомой, но также затрагивают миометрий и эндометрий [106]. Хотя такие венозные аномалии первоначально были описаны как результат физического сжатия сосудистых структур объемными миомами [97], вполне вероятно, что молекулярные изменения на самом деле ответственны за увеличение количества сосудов или аномальную функцию [97, 107].

Процесс ангиогенеза включает взаимодействия со специфическими компонентами ВКМ, такими как коллаген типа I и III, регуляция которых нарушена при миоме [108]. Существуют также противоречивые данные относительно того, вносят ли резидентные иммунные клетки (особенно тучные клетки) вклад в физиологию миом посредством модуляции ангиогенеза [109].

Система рецептор/лиганд базового ростового фактора фибробластов (оФРФ), по-видимому, является значимым фактором в патофизиологии миом. Помимо стимулирования ангиогенеза, оФРФ является митогеном гладкомышечных клеток и действует аналогично эстрадиолу на клетки гладких мышц лейомиомы [110–112]. Лейомиома характеризуется повышенным уровнем мРНК оФРФ по сравнению с соседним миометрием, резервуаром белка оФРФ во ВКМ и дисрегуляцией эндометриального рецептора оФРФ типа I типа [113, 114].

Цитогенетика и молекулярная генетика

По-видимому, существует множество генетических путей, вовлеченных в образование лейомиомы [115, 116]. Лейомиомы являются моноклональными образованиями, и каждая опухоль представляет собой отдельный независимый клон. Хотя этот факт был первоначально исследован с использованием полиморфизмов G6PD, исследования полиморфизма рецепторов андрогенов демонстрируют схожие результаты [117, 118].

Некоторые цитогенетические перестройки характеризуют лейомиомы. Несмотря на то, что 40% миом имеют нормальный кариотип (46,XX) [119], существуют специфические кариотипические аномалии, которые были исследованы в ряде работ: t (12; 14) транслокации между хромосомами 12 и 14; трисомия 12; перестановки 6p, 10q и 13q; и делеция 3q, 7q и lp [119–123]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что эволюция кариотипа является поздним событием в патогенезе лейомиом [118]. Существуют также некоторые свидетельства того, что генотип связан как с размером, так и с расположением миомы, а конкретные кариотипические группы имеют специфические профили экспрессии генов [119, 124, 125]. Таким образом, многие из характеристик, которые мы приписываем субмукозным миомам, например, могут быть связаны с генотипом; следовательно, клиническая гетерогенность, которую мы видим, может быть более понятной, когда доступна генотипическая информация [126]. Полногеномное исследование ассоциаций (GWAS), проведенное в Японии, выявило значимые ассоциации с миомой матки в трех хромосомах 10q24.33, 22q13.1 и 11p15.5 [127]. Анализ подгрупп выявил сильную связь маркерных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) с миомой матки независимо от наличия или отсутствия обильных или болезненных менструальных кровотечений, что позволяет предположить, что эти SNP связаны с генами предрасположенности [127].

Иерархическая кластеризация генов выявила по крайней мере четыре ключевые патогенные подгруппы миомы в зависимости от соматических мутаций или хромосомных изменений в ключевых генах: группа субъединиц медиаторного комплекса 12 (MED12), группа с высокой подвижностью AT-hook2 (HMG2), фумарат гидратазная (FH) группа — редкая группа, связанная с делецией коллагена IV α5 (COL4A5) и COL4A6. Сегодня представляется, что хромотрипсис — комплексное событие, вызывающее сразу несколько хромосомных перестроек, также может играть роль при лейомиомах [115]. MED12 является транскрипционным фактором, медиатором как комплексной, так и специфической транскрипции генов, локализованной на хромосоме Xq13.1, который был описан применительно к патогенезу миомы матки [115, 128, 129]. MED12 был изменен в 70% опухолей

World peace!

от 80 пациентов, изученных в работе из Скандинавии, и анализ путей показал, что взаимодействие рецептора ECM, передача сигналов семейства Wingless (Wnt) и пути фокальной адгезии были нарушены этим изменением [128]. Полногеномное секвенирование показало, что мутации MED12 часто присутствуют в миоме у американских женщин, расово и этнически разнообразных, подтверждая ее важность в качестве ключевой молекулы в патобиологии миомы [130]. Существует все больше свидетельств того, что сигнальный путь Wntβ-катенина может также играть ключевую роль в патогенезе миомы [131–134].

Белок HMGA2 (ранее называвшийся HMGI-C) является архитектурным фактором транскрипции, расположенным на хромосоме 12, который участвует в патогенезе миомы с транслокацией t (l2; 14) [115, 135, 136]. Нарушение регуляции HMGA2 может быть связано с ростом миомы вследствие повышенной экспрессии CDKN2A (которая кодирует ARK [pl4]). Интактный ARF (pl4) поддерживает клеточное старение в миоме [137].

Мутация опухолевого репрессора REST и активация сигнального пути рапамицина (mTOR) также могут играть ключевую роль [138]. У модели крыс Eker для лейомиом есть дефект зародышевой линии в гене супрессора опухоли комплекса туберозного склероза 2 (*Tsc-2*) [139]. Tsc-2 также активирует *mTOR*, что делает последний особенно интересным геном в патогенезе лейомиом [140, 141].

Существенным ограничением генетических исследований является то, что они в основном проводились в районах, где преобладают европеоиды, и могут не точно отражать кариотипы, наблюдающиеся у чернокожих женщин. Учитывая отличное клиническое поведение миом у чернокожих женщин, разумно полагать, что на этот риск могут влиять уникальные гены. Полиморфизм гена *COMT*, наблюдаемый чаще у афроамериканских женщин, был связана с риском лейомиомы [16]. Исследование, проведенное *in vitro*, также предположило, что могут быть различия в регуляции факторов роста при лейомиомах у афроамериканских женщин [142]. Анализ сцепления для ФГ при несиндромальных лейомиомах продемонстрировал значительный расовый эффект, причем положительная связь наблюдается только у европеиодных женщин и отрицательная у чернокожих пациенток [143].

Генетические влияния: клинические

Существует несколько групп доказательств того, что миома имеет генетический компонент. Во-первых, у монозиготных близнецов частота гистерэктомии в 2 раза выше, чем у дизиготных близнецов [144, 145]. Существуют также семейные случаи с повышенным риском возникновения миомы у женщины (в 2–6 раз), если у нее есть заболевший родственник первой степени [146, 147]. Наконец, существуют также специфические синдромы, которые имеют явный генетический компонент, а также какой фенотип включает лейомиомы матки в сочетании с другими специфическими поражениями.

Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак (индекс в базе данных «Менделевское наследование у человека» [MIM] 605839)[1]

Этот синдром наследуется аутосомно-доминантно и проявляется среди членов затронутых семей кожными лейомиомами и папиллярным почечно-клеточным раком (ПКР) [148–150]. У пациенток могут быть как лейомиомы матки, так и лейомиосаркомы [148]. Обе злокачественные опухоли (саркомы и ПКР) являются нетипичными в их проявлениях по сравнению с их спорадическими аналогами; саркомы матки могут быть у молодых женщин в пременопаузе, а папиллярный ПКР часто бывает метастатическим при обнаружении и более вероятен у женщин [148]. Описаны два других синдрома с лейомиомами кожи и матки, но исследования молекулярной генетики показывают, что они являются неполными формами синдрома наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточного рака (НЛПКР) и должны представлять только исторический интерес (синдром Рида или множественные лейомиомы кожи и матки [МЛКМ], индекс в базе MIM 150800) [151, 152].

Фермент FH является частью цикла трикарбоновых кислот Кребса, мутация гена которого (lq 42–43) ответственна за синдром НЛПКР [148, 149, 153, 154]. Мутации зародышевой линии, по-видимому, приводят к отсутствию или нефункциональным белкам; таким образом, FH, по-видимому, действует как супрессор опухолей [150, 155, 156]. FH, по-видимому, играет роль в небольшом проценте несиндромальных лейомиом, наблюдаемых у европеиоидных женщин [143, 157].

Хотя работа по выяснению патогенеза синдрома НЛПКР продолжается, мутации FH, по-видимому, вызывают изменение в сторону гипоксического фенотипа [143, 158]. Таким образом, предполагаемая связь между гипоксией и патогенезом миом, по-видимому, связана с этой группой лейомиом [159].

В настоящее время идентификация женщин, имеющих более высокий риск развития злокачественных новообразований из-за синдрома НЛПКР, является важной клинической задачей, так же как и идентификация женщин, чьи семьи имеют мутации гена рака молочной железы (BRCA) [121]. Однако в будущем индивидуальная терапия, вероятно, будет возможна на основе генотипа и лежащих в его основе генов предрасположенности [121].

Болезнь Коудена (MIM 158350)

Это заболевание представляет собой тип синдрома гамароматозного полипоза, характеризующегося лейомиомами, а также другими доброкачественными опухолями, включая липомы и гамартомы. Он является аутосомно-доминантным по типу наследования и вовлекает кандидатный ген — гомолог фосфатазы и тензина (PTEN) [160–164]. Пациенты с болезнью Коудена имеют повышенный риск развития рака эндометрия,

[1] Следующий веб-сайт содержит полный онлайн-каталог этих генетических нарушений: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

щитовидной железы, почек и колоректального рака. Сообщается, что около 40% женщин с болезнью Коудена имеют миомы [165].

Наконец, делеции генов коллагена *COL4A5* и *COL4A6* также, как было показано, связаны с семейным синдромом, известным как диффузный лейомиоматоз с синдромом Альпорта, и редко с несиндромальными миомами [166]. Также не исключается синергетический эффект между инактивацией *COL4A5*, *COL4A6* и субстрата рецептора инсулина 4 (IRS4), лежащий в основе патогенеза синдрома Альпорта [115].

Другие факторы

Эпидермальный фактор роста (ЭФР) является митогенным фактором роста для гладкомышечных клеток; мРНК ЭФР активируется при лейомиомах только в секреторной фазе цикла [167, 168]. Уровни рецепторов, по-видимому, одинаковы в лейомиомах и миометрии [169]. Последние работы посвящены роли активных форм кислорода и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН) в передаче сигналов ЭФР и сигнального пути тромбоцитарного фактора роста (PDGF), приводящего к пролиферации миоматозных клеток [170].

Гепарин-связывающие факторы роста являются важными биологическими регуляторами при лейомиомах, поскольку они могут секретироваться и связаны с резервуаром протеогликанов гепаринсульфата, заполняющих внеклеточный матрик лейомиом. Гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста (ГСЭФР), фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), PDGF, фактор роста, выделенный в гепатоме (HDGF), и ранее описанный ЭФР обнаружены в миомах [113, 171, 172]. Также было показано, что они хранятся во внеклеточном матриксе.

Инсулиноподобные факторы роста (ИФР) могут действовать как митогены гладкомышечных клеток, и первоначально было показано, что они имеют более сильное связывание с лейомиомами по сравнению с миометрием [169]. Однако оценка уровней мРНК предполагает, что экспрессия генов различалась в разных исследованиях [173–175]. Более поздние исследования сообщали о специфической модуляции ИФР-связывающих белков [176]. Недавние исследования продемонстрировали роль активации тирозинкиназ и особенно сигнального пути *ИФР-1* в миоме [177, 178]. Регуляция этих факторов после лечения агонистом ГнРГ также была описана [179]. Кроме того, может быть повышенная распространенность лейомиом у женщин с акромегалией [180].

Пролактин также, по-видимому, играет важную роль в патогенезе миомы. Исследования *in vitro* предполагают, что он является митогенным для лейомиомы и клеток гладких мышц миометрия и что в этих тканях присутствует рецептор пролактина, а это в свою очередь создает аутокринную или локальную эндокринную систему [181]. Кроме того, фармакологические агенты, которые вызывают клиническую регрессию лейомиом матки, также уменьшают выработку пролактина *in vitro* [72, 78].

Резидентные иммунные клетки также, по-видимому, влияют на биологию лейомиомы. Тучные клетки вовлечены в патобиологию лейомиомы, учитывая, что они обычно равномерно распределены в миометрии, но сильно варьируют в лейомиомах [78, 182]. В недавней работе было высказано предположение о корреляции числа тучных клеток с васкуляризацией [182]. Также было показано, что уровень ряда цитокинов различается при лейомиомах и в миометрии. **Интерлейкин-8** (ИЛ-8) имеет сниженную экспрессию как лиганда, так и его рецептора в миометрии по сравнению с лейомиомами [184]. Функциональное значение этого показано тем фактом, что нейтрализующее антитело к ИЛ-8 уменьшает клеточную пролиферацию *in vitro* [184]. Хемотаксический белок-1 моноцитов (mcpl) практически не обнаруживается в нормальных образцах лейомиомы и миометрия, но значительно увеличивается после терапии ГнРГ-агонистом [185, 186].

Wnt 7α — человеческий гомолог генов бескрылых *Drosophila*, участвующих в формировании передне-задней оси и формировании паттерна гладкомышечных клеток, по-видимому, подавляется в лейомиомах по сравнению с нормальным миометрием и обратно пропорционально связан с экспрессией ЭРα [131]. В отличие от этого, белок sFRP1, модулятор передачи сигналов *Wnt*, увеличен в лейомиомах (особенно в поздней пролиферативной фазе) и повышается при лечении эстрадиолом или в результате гипоксии [187]. Экспрессия гена HOX, по-видимому, не отличается между лейомиомами и миометрием [188]; мРНК протоонкогенов *cfos* и *cjun* также сверхэкспрессируется при лейомиомах по сравнению с нормальным миометрием [189].

мРНК пептида, связанная с паратиреоидными гормонами (PTHrP), также сверхэкспрессируется при лейомиомах по сравнению с нормальным миометрием [190, 191]. Повышенная сывороточная экспрессия этого белка, происходящего из миомы, симулирует паранеопластическую гиперкальциемию [192–195].

Микро-РНК представляют собой небольшие некодирующие РНК, которые обычно ингибируют экспрессию генов и, по-видимому, играют ключевую роль в патогенезе лейомиом. Хотя ранние исследования показали различную экспрессию специфических микро-РНК между лейомиомами и нормальным миометрием и связь ключевых микро-РНК с размером лейомиомы и расой пациентов, более поздние исследования начали определять ключевые регуляторные пути, на которые влияют микро-РНК [196–204].

Принципы лечения

- Первоначальная оценка того, требует ли кровотечение или симптомы, связанные с масс-эффектом миомы, лечения, помогает определить подходящие варианты терапии. Кроме того, желание сохранить фертильность также влияет на выбор конечной тактики.
- Хирургическое лечение в основном включает гистерэктомию и миомэктомию. Оба варианта могут быть предложены с использованием различных хирургических

подходов (открытый, лапароскопический, робот-хирургический).

- Эмболизация маточных артерий все чаще используется в качестве альтернативы гистерэктомии для женщин с симптомами, связанными с большими объемами миомы, и не имеющих желания беременеть в дальнейшем.
- Фокусированная ультразвуковая хирургия под контролем МРТ обеспечивает неинвазивный, одобренный FDA метод абляции лейомиом матки.
- Фармакологическое лечение, которое включает оральные контрацептивы, прогестины, НПВС, антифибринолитические средства и прогестиновые ВМС, используются для обильных менструальных кровотечений, связанных с лейомиомами. Однако существует нехватка рандомизированных исследований, демонстрирующих их эффективность в лечении миомы.
- Модуляторы рецептора прогестерона, такие как улипристала ацетат, показали многообещающие результаты из европейских отчетов.
- Прочие терапевтические агенты, такие как агонисты и антагонисты ГнРГ, а также андрогенные препараты играют большую роль в фармакологическом лечении миом.

Лейомиомы матки не всегда требуют лечения. В целом, выжидательная тактика приемлема до тех пор, пока у женщины не появится достаточное количество симптомов, требующих начала лечения. Агентство США по исследованиям и качеству в области здравоохранения отметило отсутствие достаточного числа опубликованных данных, в которых анализируется эффективность разных стратегий лечения миомы матки [206]. Есть два важных предостережения в отношении этого обобщения. Во-первых, в то время как симптомы кровотечения, как правило, очевидны, симптомы, связанные с растущим объемом миомы, могут быть коварными и часто приписываются другим процессам, таким как старение. Первоначальная оценка того, требует ли кровотечение или симптомы, связанные с масс-эффектом миомы, лечения, помогает определить подходящие варианты терапии [205, 207]. Женщины, не сделавшие выбор в пользу лечения, не могут быть названы асимптомными; у них могут быть существенные симптомы, но они считают, что предлагаемые методы лечения хуже, чем болезнь сама по себе [207]. В качестве второго шага следует оценка репродуктивных планов пациентки, что помогает уточнить доступные варианты. В целом, у женщин с жалобами только на обильные менструации, как правило, больше вариантов лечения (например, абляция эндометрия, гистероскопическая миомэктомия и гормональная терапия, включая прогестинсодержащий внутриматочный аппарат [ВМС]), чем у женщин, также имеющих симптомы масс-эффекта миомы.

Наконец, менопауза сама по себе может быть лекарством для женщин с миомами. Очевидно, что обильные менструации прекращаются с наступлением менопаузы. Тем не менее не у всех женщин количество менструальных выделений уменьшается настолько, что снижается симптоматика заболевания. Кроме того, симптомы кровотечения могут продолжаться у женщин, которые выбирают ГЗТ в постменопаузе, и исследования показали, что миомы продолжают расти у женщин, которые принимают ГЗТ [25, 208].

Хирургическое лечение

Гистерэктомия является единственным радикальным методом лечения миомы и останется жизнеспособным вариантом лечения в ближайшем будущем. Кроме того, исследования краткосрочных результатов показывают, что женщины с миомами испытывают улучшение качества жизни после гистерэктомии. Гистерэктомия также устраняет сопутствующие заболевания, включая аденомиоз, полипы эндометрия и аномальные мазки Папаниколау [207, 209, 210]. Обсервационные исследования позволяют предположить, что женщины, перенесшие гистерэктомию, имеют улучшенное качество жизни в течение следующих 1–10 лет [211, 212]. В отличие от случая гистерэктомии при эндометриозе, яичники могут быть сохранены без потери терапевтической эффективности. Обычно при принятии этого решения женщины сравнивают риск симптомов менопаузы с риском опухолей яичников. Внимание, уделяемое выработке яичниками андрогенов в постменопаузальном периоде и их возможное значение для настроения и либидо, по-видимому, приводит к увеличению числа женщин, которые сохраняют свои яичники, даже если они находятся в перименопаузе [213]. Тот факт, что гистерэктомия, даже без оофорэктомии, снижает риск рака яичников, также может повлиять на принятие решения по этому вопросу [214, 215]. Лапароскопическая, а не открытая гистерэктомия, если это возможно, должна быть целью, если выбран этот метод лечения.

Поскольку роботическая хирургия показала снижение вероятности конверсии на лапаротомию во время гистерэктомии, в этом методе может быть скрытый потенциал по сравнению с традиционной агрессивной хирургией [218]. Однако это преимущество необходимо сопоставить с риском распространения недиагностированного рака, когда для извлечения образцов используется морцелляция, учитывая обеспокоенность в отношении распространения процесса на брюшину и его влияния на выживаемость [217, 218]. Хотя величина этого риска обсуждается, недавнее руководство Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) рекомендует ограничивать использование морцелляции при выполнении гистерэктомии у женщин в пременопаузе, которые не являются кандидатами для блоковой резекции, и консультирование всех женщин по поводу риска использования морцелляции.

Несмотря на радикальное лечение, одна только гистерэктомия (без овариэктомии) была связана с увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний [219, 220], пролапсов [221] и ухудшением когнитивной функции, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона [222]. Следует помнить об этих долгосрочных неблагоприятных последствиях, рекомендуя гистерэктомию в качестве хирургического лечения.

Наконец, использование супрацервикальной или субтотальной гистерэктомии у женщин с лейомиомами обсуждается. Тот факт, что 7% женщин в этой популяции имеют циклические кровотечения после этого типа

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

гистерэктомии, метод заслуживает дальнейшего изучения, чтобы увидеть, были ли у этих женщин жалобы на кровотечение и/или миомы матки до гистерэктомии [223]. Женщины также могут подвергаться теоретическому риску формирования шеечной миомы матки после супрацервикальной гистерэктомии. Наконец, накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что по крайней мере в краткосрочной перспективе, при супрацервикальной гистерэктомии сексуальная функция не улучшается [224, 225].

Тем не менее, поскольку пациентки находятся в постоянном поиске менее инвазивных методик, а система здравоохранения — в поиске менее затратных, методы, альтарнативные гистерэктомии, будут продолжать развиваться. Все хирургические альтернативы гистерэктомии, однако, разделяют риск формирования новой миомы (что обычно, но неправильно называют рецидивом миомы). В отличие от аналогичного явления после операции при злокачественном заболевании вряд ли это будет персистенция той же опухоли, но вместо этого рост дополнительных опухолей, которые могли быть пропущены, не лечены, устойчивы к лечению или еще не присутствовали во время начальной терапии. Таким образом, следуя различным методам, включая консервативную миомэктомию и ЭМА, риск последующих процедур является значительным [226, 227].

С 1930-х годов абдоминальная миомэктомия (видео 26.1) была традиционной альтернативой гистерэктомии, поскольку она сохраняет матку и позволяет рожать в будущем [282]. Однако открытая миомэктомия имеет заболеваемость, сходную с таковой при гистерэктомии, и представляет значительный риск для последующей операции [229–231]. Миомэктомии в настоящее время все чаще выполняются лапароскопически, с помощью робот-хирургии или без нее. Сообщается, что при лапароскопической миомэктомии частота конверсии доступа составляет всего 2% [232] и процедура показала меньше осложнений по сравнению с открытой миомэктомией [233, 234]. Пациенты, перенесшие традиционную миомэктомию посредством лапаротомии, по сравнению с робот-хирургической миомэктомией имели больший объем кровопотерии и более длительную продолжительность пребывания в больнице [235, 236]. При сравнении результатов робот-ассистированной лапароскопической миомэктомии, стандартной лапароскопической миомэктомии и открытой миомэктомии у пациентов с лапароскопическими и роботизированными процедурами наблюдались аналогичные показатели потери крови и длительности пребывания в стационаре, при робот-ассоциированной и открытой миомэктомии они были ниже по сравнению с открытой процедурой [237]. Краткосрочные хирургические результаты сопоставимы при выполнении робот-ассистированной миомэктомии и стандартной лапароскопической миомэктомии [237, 238, 240–243]. Тем не менее недавние проблемы безопасности, связанные с использованием морцелляторов [217, 244, 245], и необходимость иметь больший разрез брюшной стенки для извлечения хирургических образцов в целости и сохранности снова сделали актуальной абдоминальную миомэктомию. Использование однопортовой лапароскопии или лапароэндоскопической хирургии одного разреза (LESS) привели к успеху в лечении миом; тем не менее, поскольку это новейшая форма лапароскопических инноваций, данные ограничены [246–248].

Абдоминальная миомэктомия позволяет иметь здоровую беременность после операции, а частота беременности находится в диапазоне от 50 до 60% [249]. Разрыв матки после миомэктомии возникает очень редко, от 0,5 до 1%. Предполагается, что это может быть связано с хирургической техникой [250]. Распространенная клиническая практика консультирования женщин, перенесших миомэктомию с трансмуральным разрезом матки, предполагает проведение планового кесарева сечения, основана на риске разрыва матки после классического кесарева сечения. Однако нет никаких доказательств того, что они являются аналогичными ситуациями [251]. Существует достаточно доказательств, чтобы поставить под сомнение обоснованность традиционной практики и рекомендации кесарева сечения после миомэктомии, даже если было вхождение в полость матки [252–256].

Хотя лапароскопическая миомэктомия предполагает значительно меньшие разрезы и более быстрое выздоровление, она требует от хирурга квалификации в наложении лапароскопического шва, и не все женщины имеют миомы, в количестве и размере, подходящих для этой методики. Принимая во внимание, что новые исследования предполагают, что риск разрыва матки является низким после лапароскопической миомэктомии, продолжают поступать сообщения о редких случаях [257–261]. Поскольку эти разрывы матки обычно происходят раньше полного срока беременности, важно соответствующее консультирование для пациентов, рассматривающих возможность беременности, особенно если во время операции происходит деваскуляризация с использованием каутера. Данные об акушерских исходах после роботизированной миомэктомии очень ограничены, но несколько доступных отчетов обнадеживают [262–264].

Миолиз — это вариация метода лапароскопической миомэктомии, при которой ткань лейомиомы коагулируется, а не иссекается [265–267]. Хотя этот метод легче освоить, чем лапароскопическую морцелляцию или наложение швов, локализованное разрушение без должного хирургического восстановления целостности тканей может также увеличить вероятность разрыва матки и образования адгезий [268]. Использование лапароскопически применяемого радиочастотного устройства для удаления миомы в настоящее время одобрено FDA, и сопутствующее использование внутрибрюшного УЗИ может оптимизировать обнаружение миомы [269]. В одном рандомизированном исследовании радиочастотная абляция привела к более короткой продолжительности пребывания в стационаре и меньшей кровопотере по сравнению с лапароскопической миомэктомией [270].

Для женщин с подслизистыми миомами применение гистероскопической миомэктомии (видео 26.2) имеет явные преимущества. Благодаря их доступному расположению, миомы типа 0 и 1 (классификация

World page!

Европейского общества гистероскопии) можно резецировать с помощью внутриматочного оперативного эндоскопа с хорошими долгосрочными результатами [211, 251, 271–273]. Хотя эта процедура требует участия высококвалифицированного специалиста, ее можно проводить амбулаторно, часто с местной и регионарной анестезией и седацией, что облегчает выздоровление. Показатели симптоматического улучшения обнадеживают: в одном большом исследовании менее чем 16% женщин, которые лечились от меноррагии, сообщали о необходимости проведения повторных операциях в течение 9 лет [273–275]. Показатели фертильности после гистероскопической миомэктомии выглядят превосходными, и не было сообщений о случаях разрыва матки после неосложненной гистероскопической миомэктомии [276].

Для женщин, которые не планируют роды и у которых кровотечение является основной проблемой, абляция эндометрия, как одна, так и в сочетании с гистероскопической миомэктомией, может дать облегчение при минимальной инвазивности [277]. Все чаще левоноргестрелсодержащие ВМС используются для «обратимой абляции эндометрия» [278, 279]. В дополнение к эффективному контролю кровотечений, они обеспечивают контрацепцию для женщин в этой пременопаузальной возрастной группе, в отличие от хирургической абляции эндометрия, которая оставляет женщин в опасности возникновения внематочной и цервикальной внематочной беременности.

Эмболизация маточных артерий

Транскатетерная артериальная эмболизация долгое время была эффективной чрескожной техникой для контроля кровотечений при самых разных расстройствах. Об ее использовании для лечения лейомиом впервые было сообщено в 1995 г. [280]. Хотя первоначально она использовалась в качестве альтернативы для пациентов, которые считались плохими кандидатами на хирургическое лечение, успешное разрешение симптомов в исходной группе способствовало использованию этого метода в качестве первичной терапии.

ЭМА становится все более популярной альтернативой гистерэктомии для женщин с выраженными симптомами и отсутствием желания будущей беременности [281, 282]. Американский колледж акушерства и гинекологии (ACOG) рекомендовала ее как безопасную и эффективную форму лечения миомы с сохранением матки [251]. Процедура может быть выполнена полностью у 98–100% пациентов. Это обеспечивает уменьшение выраженности менструаций на 85–94%, уменьшает дисменорею у 77–79% и облегчает симптомы масс-эффекта у 60–96% женщин, тогда как уменьшение среднего объема матки наблюдается у 30–60% женщин [283–289]. Самое крупное исследование, объединившее результаты 1278 пациентов в течение 3 лет после ЭМА, сообщило об улучшении симптомов и качества жизни у 95% женщин. Частота аменореи у 29% после процедур по поводу миомы была отмечена у 14,4% женщин (гистерэктомия 9,8%, миомэктомия 2,8%, повторение ЭМА 1,8%) [290]. В других отчетах отмечалось, что необходимость второй формы вмешательства после ЭМА была где-то между 9 и 32% [291–294]. Исследования с продолжительным периодом наблюдения (> 5 лет) показывают более высокие показатели вторичного вмешательства. Хотя 75% женщин сообщают о нормальном или уменьшенном объеме менструальной кровопотери, примерно 20% переносят вторую процедуру в форме гистерэктомии, миомэктомии или повторной процедуры ЭМА [295–298]. Ранее считалось противопоказанием размер миомы более 10 см, хотя сейчас такие образования успешно лечатся с помощью ЭМА [299, 300].

Несколько РКИ и систематических обзоров сравнили ЭМА с хирургическим вмешательством (гистерэктомия и миомэктомия) [282, 302–307]. В этих отчетах отмечается более короткая продолжительность госпитализации у пациенток, подвергающихся ЭМА, по сравнению с хирургическим вмешательством. Кроме того, у пациенток после ЭМА наблюдалось сопоставимое уменьшение симптомов через 5 лет по сравнению с хирургическим вмешательством [282].

Относительно часто после проведения лечения субмукозные узлы изгоняются вагинально [282], поэтому большинство гистероскопически резецируемых миом по-прежнему удаляют хирургически.

Точно так же наличие субсерозной миомы на ножке исторически считается относительным противопоказанием к проведению ЭМА, хотя никогда не сообщалось о случаях изгнания миомы в брюшную полость. Существуют некоторые данные, свидетельствующие о том, что ЭМА все же может быть выполнена в случаях миомы на ножке [308, 309]. Лапароскопический подход обычно предпочтителен для таких пациенток. Исследования также показывают, что высокие сигналы T_2 предсказывают большее уменьшение объема, а полная деваскуляризация прогнозирует исход через 5 лет [297, 310, 311].

У большинства пациенток после процедуры появляются значительная боль и некоторые выделения из влагалища, для контроля боли обычно требуются внутривенные наркотические средства. *Постэмболизационный синдром*, определяемый как сочетание диффузной боли в животе, умеренной лихорадки и умеренного лейкоцитоза, встречается часто (у 30–40% пациенток); состояние постепенно улучшается в течение недели. Серьезные осложнения после ЭМА редки, но более вероятны при наличии единственной крупной лейомиомы [312–315]. Поскольку предоперационная визуализация и биопсия эндометрия не могут различить доброкачественные лейомиомы и новообразования миометрия с низкой или высокой степенью злокачественности (например, лейомиосаркома), ЭМА может быть ошибочно проведена при недиагностированной саркоме [316–319]. К счастью, учитывая редкость этих опухолей, обзор литературы отметил только шесть случаев (из 8084 процедур), когда женщины с саркомой матки перенесли ЭМА [319, 320]. В таких случаях ЭМА, по-видимому, не способствовали распространению заболевания, но ухудшали прогноз, задерживая постановку диагноза [320]. Поскольку риск лейомиосаркомы увеличивается с возрастом, ЭМА

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

не рекомендуется для женщин в период менопаузы, с вновь возникшими или усилившимися симптомами, связанными с предполагаемыми лейомиомами.

Важно оценить влияние ЭМА на способность женщин впоследствии забеременеть или доносить беременность до срока. К настоящему времени имеется ряд зарегистрированных случаев, когда пациентки забеременели после ЭМА [287, 321–327]. Хотя при сравнении пациенток после ЭМА и пациенток после миомэктомии не было выявлено различий в частоте неблагоприятных исходов в течение родов, частота кесарева сечения была увеличена в обеих группах [323, 325]. Беременность наступает после ЭМА с частотой успеха от 20 до 60% [323, 327], тем не менее риск самопроизвольного выкидыша у этих женщин, как было отмечено, выше по сравнению с женщинами с миомой, которые не проходили лечения ЭМА [328]. Есть две основные области осторожности для женщин, желающих оптимизировать свой потенциал фертильности: влияние на функцию яичников и целостность стенки миометрия. Ввиду возросшего числа проблем с имплантацией плаценты после ЭМА был рекомендован тщательный мониторинг статуса плаценты [326]. В одном исследовании примерно у 13% первородящих женщин, которые не имели других факторов риска, наблюдалась та или иная форма приращения плаценты [326].

Ранние данные о повреждении яичников использовали аменорею в качестве показателя нарушенной функции яичников [283, 286]. Ясно, что риск аменореи связан с возрастом: женщины в возрасте до 40 лет имеют риск 3%, а женщины старше 50 лет — риск равняется уже 41% [286]. Новые исследования оценивают уровни ФСГ и АМГ для более прецизионного выявления скрытых нарушений [330–333]. Хотя исследования краткосрочных исходов могут не выявить воздействия [331], большинство продемонстрировали риск, зависящий от возраста, при этом риск возрастает больше после 45 лет [330, 332]. По сравнению с гистерэктомией, ЭМА вызывает более значительное снижение уровня АМГ в ходе 2-летнего наблюдения [333]. Однако часто упускают из виду, что хирургическая операция также оказывает неблагоприятное влияние на резерв яичника [334]. Предполагаемый механизм рассматривается в одном исследовании, указывающем на значительное повышение уровня ФСГ после ЭМА у пациенток с анастамозами сосудов матки и яичников [332].

Ультразвуковая ФУЗ-абляция

MRgFUS предоставляет неинвазивный метод абляции, одобренный FDA для лечения миомы матки в 2004 г. Несмотря на то что он был впервые применен для лечения миомы матки, этот метод может быть использован для лечения множества заболеваний и оказаться следующим шагом в хирургических инновациях от открытого и минимально инвазивного подхода к неинвазивному.

Так же как лазер усиливает и объединяет свет, фокусированный ультразвук (ФУЗ) может использоваться как средство доставки большого количества энергии к тканям-мишеням неинвазивным способом. Лечение осуществляется путем размещения датчика на животе и нацеливания на миому без повреждения кожи. Интенсивность ФУЗ, используемой для лечения, значительно выше, чем при диагностическом ультразвуковом исследовании, и может быстро повышать температуру в фокусе, превышающую 70 °С. При этой температуре произойдет коагуляционный некроз [335]. Процедура проводится под седацией с сохранением сознания. После получения изображений, взвешенных по T_2 (для разработки плана лечения), ультразвуковые воздействия ФУЗ нацеливаются на миому, а МРТ обеспечивает постоянную тепловую обратную связь.

Обычно не только размер ограничивает применение метода, но также характер васкуляризации, доступ и другие факторы играют важные роли. Самым сильным предиктором успеха MRgFUS является так называемый неперфузируемый объем (NPV) или область, демонстрирующая деваскуляризацию в результате лечения, т.е. не имеющая признаков перфузии при визуализации с использованием гадолиния после лечения [336–343]. В одном из основных исследований 71% женщин достигли целевого показателя снижения симптомов и улучшения качества жизни (опросник UFS-QOL) [344] через 6 месяцев, и 51% подтвердили сохранение эффектов через 12 месяцев [339]. В более новых исследованиях, когда были достигнуты более высокие показатели NPV, качество жизни еще более улучшилось [345]. Уменьшение объема образование также пропорционально NPV, достигнутому после лечения. При лечении миомы с использованием метода MRgFUS удалось достичь уменьшения объема до 40% после лечения [343]. Когда был достигнут низкий NPV (около 26%), 28% пациентов получали альтернативную форму лечения через 12 месяцев после MRgFUS [345]. Более новые сообщения с высокими показателями NPV (около 60–80%) оказываются неэффективными только у 8–12% женщин [346, 347].

Осложнения от MRgFUS очень редки [348]. Наиболее распространенным осложнением являются ожоги кожи. Это может произойти из-за плохого сопряжения или наличия на пути луча ФУЗ рубцовой ткани (в области брюшной стенки). В ранних исследованиях сообщалось о 5% риске ожогов [339]. Сообщалось только об одном случае обширных ожогов кожи [349]. Использование акустических отражателей (таких как пробка или пена) и накладок на область шрамов, блокирующих поглощение энергии, показали успех в предотвращении ожогов [350, 351].

Параллельное исследование с участием MRgFUS сравнивало абдоминальную гистерэктомию и регистрировало значимые клинические осложнения, используя известный опросник Short Form 36 (SF-36) через 1, 3 и 6 месяцев. Клинически значимые осложнения встречались реже в группе MRgFUS, при этом показатели SF-36 улучшились в обеих группах через 6 месяцев. Тем не менее показатели были значительно лучше в группе гистерэктомии [352]. В настоящее время финансируется Национальным институтом здравоохранения (NIH) рандомизированное клиническое исследование, сравнивающее MRgFUS с ЭМА (NCT00995878, clinicaltrials.gov), которое должно

предоставить важную информацию. Исследования также показали, что MRgFUS находится в диапазоне принятых в настоящее время критериев экономической эффективности [353–356].

Осложнения, связанные с беременностью в будущем после лечения MRgFUS минимальны. Вполне возможно, что MRgFUS может быть предпочтительным лечением для пациенток, желающих сохранить фертильность в будущем [357]. Около 100 случаев беременности после MRgFUS не показали никакого влияния на частоту выкидыша или других акушерских параметров [358]. В единственном опубликованном исследовании сообщалось о 45 беременностях у 51 женщины [359]. Процент живорождений составил 41%, средняя масса плода при рождении — 3,3 кг, частота самопроизвольных абортов — 28% и процент срочных родов — 93% [359]. По крайней мере одна пациентка с миомой, деформирующей полость матки, и сопутствующим бесплодием спонтанно забеременела после лечения MRgFUS [360].

ФУЗ под ультразвуковым контролем (обычно называемый высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком [HIFU]) использовался для лечения некоторых солидных опухолей за пределами США [361]. Поскольку технико-экономические обоснования показали многообещающие результаты для использования ультразвука HIFU с целью лечения миомы матки [362, 363], были зарегистрированы более крупные исследования. Эти исследования не только продемонстрировали безопасность и эффективность HIFU для лечения миомы матки [364–366], но в одном из них сообщалось о безопасности беременности в течение 1 года после лечения [367].

Фармакологическая терапия

Существует нехватка рандомизированных исследований, чтобы продемонстрировать эффективность фармакологического лечения миомы [368]. Пероральные контрацептивы, прогестины, НПВС, антифибринолитические средства, андрогенные препараты и прогестиновые ВМС, эффективно использующиеся при лечении идиопатических обильных менструаций, не были изучены применительно к кровотечениям, связанным с лейомиомой. Тем не менее они широко используются и, вероятно, эффективны, по крайней мере, среди определенных групп женщин с миомой матки [369]. Систематический обзор сообщает, что в исследованиях, в которых женщинам назначалась фармакологическая терапия миомы, 60% перенесли операцию в течение 2 лет после этого [278].

Модуляторы прогестерона

Клинические данные об эффективности модуляторов прогестерона подтвердили важность прогестерона в биологии миомы. Беспокойством первостепенной важности при использовании модуляторов прогестероновых рецепторов (МПР) является потенциально повышенный риск формирования гиперплазии эндометрия или рака. Патологи, однако, показали уникальный гистологический паттерн у пациентов, принимающих эти препараты [370]: простое кистозное расширение желез эндометрия. Эти связанные с МПР изменения эндометрия не имеют типичных молекулярных признаков злокачественной прогрессии [371]. Однако долгосрочные данные все еще отсутствуют.

Улипристала ацетат является МПР, который одобрен для предоперационных и повторных прерывистых курсов терапии в Европейском Союзе под маркировкой соответствия; подобное применения также подвергается оценке в других странах. Улипристал сравнивался с плацебо в дозе 5 или 10 мг 1 раз в день в течение 13 недель в рандомизированном контролируемом исследовании [372]. Лечение этим препаратом привело к разрешению симптомов обильных менструаций и значительному уменьшению объема миомы у женщин с маткой размером менее 16 недель [372]. Никаких признаков гиперплазии эндометрия не было связано с его применением. В другом исследовании эффективности улипристал сравнивали с агонистами ГнРГ в дозе 5 или 10 мг в день в течение 13 недель [373]. В обоих случаях имело место сравнимое уменьшение объема менструальной кровопотери. В группе улипристала была отмечена более быстрая индукция аменореи; однако в этой группе также было отмечено меньшее уменьшение размера миомы по сравнению с группой агонистов ГнРГ [373]. Данные из приложения этого исследования позволяют предположить, что МПР обеспечивают более длительное уменьшение объема после прекращения лечения по сравнению с агонистами ГнРГ [373]. Биопсия эндометрия у женщин, принимавших улипристал, обнаружила сохранение эффекта после 3 месяцев терапии, который длился до 6 месяцев [372]. Сообщалось об использовании улипристала в течение четырех 3-месячных курсов, разделенных спонтанным менструальным кровотечением отмены после индукции норэтиндрона ацетатом [374]. Ни в одной из групп не было отмечено случаев гиперплазии или рака эндометрия [374]. Поддерживаемый долгосрочный эффект, длящийся от 3 до 12 месяцев после лечения улипристала ацетатом, уменьшения объема миомы и выраженности менструальных кровотечений было предложено на основе сообщений о 18 случаях беременности, наступивших в срок до 6 лет после окончания лечения [375]. Более длительная продолжительность лечения еще не оценена. Однако, учитывая эти обнадеживающие данные, женщины с симптомами миомы матки могут иметь возможность уникальной прерывистой терапии этим препаратом [376].

Мифепристон (RU486) является стероидным производным норэтиндрона; он действует прежде всего как антипрогестин. При приеме высоких доз (50 мг в день) он продемонстрировал уменьшение размера миомы, сравнимое с таковым при приеме агонистов ГнРГ [371, 377]. Таким образом, клиническое преимущество было эквивалентно тому, которое наблюдалось у агонистов ГнРГ, однако уровни фолликулярного эстрадиола поддерживались на достаточном уровне для поддержания костной массы и облегчения симптомов. Идентичные результаты были обнаружены при снижении дозы до 25 мг/сут [378]; однако при дозе 5 мг в день, хотя

World pedace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

аменорея сохранялась, уменьшение объема сокращалось до 30% [371, 379–384]. Недавние исследования показывают, что ежедневные дозы 5 и 10 мг приводят к уменьшению объема, эквивалентного применению более высоких доз, но они вызывали аменорею только у 60–65% женщин, а также приводили к уменьшению объема менструальной кровопотери [379, 383]. Тем не менее этот режим обеспечивает значительное симптоматическое улучшение. Мифепристон имеет более умеренные по сравнению с агонистами ГнРГ побочные эффекты. Побочные эффекты включали легкие и нечастые приливы примерно у 20% пациентов в течение первого месяца лечения только в более высоких дозах; однако в другом исследовании сообщалось о более стойких симптомах. Мифепристон не одобрен для использования FDA. Основным препятствием для использования *off-label* является тот факт, что доступная в настоящее время доза RU486 не подходит (200 мг однократно для прерывания беременности в сравнении с 5–10 мг в день для лечения миомы в течение 6 месяцев) [385].

Уникальный паттерн изменений эндометрия, наблюдаемый после лечения МПР, называют *изменениями эндометрия, связанными с модуляторами прогестероновых рецепторов* (PACEs) [370, 372, 386, 387]. Врач должен знать об этих кистозно-железистых изменениях, вызывающих утолщение эндометрия. Истинная гиперплазия эндометрия и атипичная гиперплазия не наблюдались после терапии МПР, и ни у одной женщины не развился рак эндометрия [388].

Агонисты ГнРГ

Поскольку действие нативного ГнРГ зависит от его высвобождения в пульс-режиме, эффекты агонистов ГнРГ зависят от их постоянного присутствия. Сначала они вызывают ограниченное по времени увеличение выброса гонадотропина, называемое *вспышкой*. Это впоследствии приводит к подавлению рецептора, сопровождаемому через 1–3 недели гипогонадотропным гипогонадным состоянием. Именно эта фаза подавления клинически благоприятна для лечения миом. Изменения молекулы ГнРГ в положениях 6 и 10 двух остатков глицина (G) обеспечивают более длительный период полувыведения и более полезны для клинических целей.

Многие исследования были сосредоточены на эффективности и преимуществах лечения агонистами ГнРГ у женщин с миомой. Большинство женщин испытывают значительное снижение среднего объема матки (от 30 до 60% в течение 3–6 месяцев терапии) [389, 390]. Однако существует широкий диапазон реагирования, при этом у части людей и вовсе не наблюдается снижения объема. Как уровень эстрадиола на 12-й неделе, так и вес женщины коррелируют со степенью уменьшения объема матки [390].

Другим преимуществом лечения агонистами ГнРГ является индукция аменореи. Менструации обычно возобновляются через 4–10 недель после окончания лечения. Объем миомы и матки обычно возвращается к размеру до лечения в течение 3–4 месяцев. Быстрое возвращение стероидогенеза яичников в сочетании с повышением концентрации ЭР в миоме, недавно подвергшейся воздействию агонистов ГнРГ, может способствовать быстрому возобновлению роста этих опухолей [391].

Агонисты ГнРГ могут иметь значительные побочные эффекты, наиболее важным из которых является потеря костной ткани. Шесть месяцев лечения ГнРГ-агонистом могут привести к потере 6% объема трабекулярной кости, при этом не все изменения обратимы при прекращении терапии [389]. Симптоматические побочные эффекты терапии ГнРГ-агонистом — обычное явление. Эпизоды приливов жара являются универсальными у женщин, проходящих лечение. Другие менее распространенные побочные эффекты включают нарушение сна, ациклические кровянистые выделения из влагалища, сухость влагалища, головную боль, депрессию, выпадение волос и скелетно-мышечные симптомы [389].

В связи с опасениями, связанными с потерей костной массы при приеме агонистов ГнРГ, клиническое применение этих препаратов обычно ограничивается дооперационным использованием или у женщин, для которых короткий период лечения будет эффективным. Агонист ГнРГ лейпролид одобрен FDA в сочетании с введением железа для дооперационного лечения миомы матки и для коррекции анемии [392]. Это единственное фармакологические лечение, одобренное FDA для лечения данного заболевания.

Назначение до гистерэктомии или миомэктомии является в настоящее время наиболее распространенным вариантом использования этих агентов. Продолжительность терапии варьирует от 1 до 6 месяцев, в зависимости от хирургических и гематологических целей и планируемого объема операции. Аменорея, вызванная терапией ГнРГ, приводит к повышению концентрации гемоглобина, что позволяет анемичным женщинам решить эту проблему и потенциально заготовить собственную кровь для возможного переливания. Было также показано, что предоперационная терапия агонистами ГнРГ значительно снижает интраоперационную кровопотерю [392, 393]. Хотя современные рекомендации ACOG предполагают, что использование агонистов ГнРГ эффективно в предоперационном периоде, они также утверждают, что для каждой пациентки польза должна быть сопоставлена с затратами и побочными эффектами [251].

Терапия аГнРГ с режимом *add-back* эстроген/прогестерон

Для многих женщин от 3 до 6 месяцев симптоматического лечения лейомиом не позволяет им избежать операции, но дает возможность оптимально подготовиться к ней. Поэтому была разработана концепция добавления дополнительной терапии для минимизации побочных эффектов от длительной терапии, так называемая схема *add-back* [394–396]. Цель этого подхода — достижение окна терапевтической эффективности, в течение которого побочные эффекты могли бы быть уменьшены или устранены, но при этом повторное развитие миом не произойдет [397].

В исследованиях использовалась одна из двух стратегий лечения: параллельное и последовательное введение. При параллельных схемах лечения как агонист ГнРГ, так и режим *add-back* назначаются одновременно. В последовательных схемах лечения агонисты ГнРГ вводят отдельно в течение до 6 месяцев перед добавлением стероидных гормонов, уменьшая период гипоэстрогенизма перед началом терапии *add-back*. Исследования показали, что последовательное лечение превосходит по терапевтической эффективности при лечении миомы [395].

Антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (в России для лечения миомы матки не зарегистрированы)

Антагонисты ГнРГ также изучались при лечении лейомиом матки [398–401]. Отсутствие *flare*-эффекта и быстрое начало действия дают им преимущество перед агонистами ГнРГ. Хотя они не одобрены FDA для этого показания, они имеют ряд существенных преимуществ перед агонистами ГнРГ. Тем не менее в Соединенных Штатах эти средства продаются с целью индукции овуляции, а схемы длительного применения недоступны. Это может сделать лечение миомы антагонистами ГнРГ сложным.

Ингибиторы ароматазы (в России для лечения миомы матки не зарегистрированы)

Было показано, что ингибиторы ароматазы уменьшают симптомы миомы и размер при назначении женщинам, в пре- или перименопаузе [402–407]. Рандомизированное исследование сравнивало летрозол в дозе 2,5 мг в день и трипторелин (3,75 мг в месяц) в течение 12 недель у 70 женщин с единственной миомой матки размером 5 см или более. Статистически значимое уменьшение объема миомы было отмечено в группе летрозола по сравнению с группой трипторелина (45 против 33%) [407]. Уровни сывороточных гормонов также были значительно снижены в группе трипторелина по сравнению с группой летрозола [407]. Обширные данные относительно безопасности, эффективности и экономической эффективности этого класса лекарств в качестве медикаментозной терапии при миоме матки все еще отсутствуют.

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, которые проявляют тканеспецифическую активность агониста или антагониста, по-видимому, работают лучше в животных моделях миом, чем в клинических испытаниях [408]. В исследованиях изучались как тамоксифен, так и ралоксифен. Кломифен не был изучен и, как сообщалось, вызывал рост миомы в одном сообщении [409]. Несмотря на многообещающие результаты на животных моделях [410, 411], клинические исследований дали менее впечатляющие результаты [412]. Однако у женщин в пременопаузе ралоксифен один или в сочетании с агонистами ГнРГ продемонстрировали небольшую эффективность, несмотря на использование в 3раза больше обычной дозы [413, 414].

Андрогены

Даназол — андрогенный стероид, наиболее часто используемый для лечения эндометриоза, может быть использован, чтобы вызвать аменорею для контроля постгеморрагической анемии, связанной с миомой.

Будущие направления терапии

Некоторые соединения, которые, по-видимому, имеют отношение к биологии лейомиомы, включают основной фактор роста фибробластов (оФРФ), который является ангиогенным; ТФР-β, который является профибротическим; и инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 (ИФР-1 и -2), которые опосредуют действие гормона роста (ГР) [97, 159]. Эти молекулы, а также другие факторы роста, вероятно, будут мишенями для лечения лейомиомы в будущем.

Терапия, направленная на гормон роста и инсулиноподобный фактор роста

Как ГР, так и ИФР, по-видимому, оказывают метаболическое воздействие на лейомиомы матки и окружающий миометрий [176]. Поскольку женщины с акромегалией (избыток ГР) имеют высокую частоту лейомиом, исследователи решили проверить гипотезу о том, что вмешательство в ось ГР может работать как лечение лейомиом [180]. Ланреотид (аналог соматостатина пролонгированного действия) использовался у 7 женщин в пременопаузе с миомами матки в пилотном исследовании в Италии [416]. За 3 месяца лечения как объем матки, так и объем самой большой лейомиомы были значительно снижены на 24 и 42% соответственно. Через 3 месяца после прекращения терапии наблюдалось некоторое возобновление роста, но значительное уменьшение объема матки сохранялось в 17 и 29% случаев соответственно. Это лечение не влияло на уровни эстрадиола, хотя уровни ГР и ИФР-1 в плазме были значительно снижены, что позволяет предположить, что дополнительные патологические модуляторы могут быть эффективными.

Антиангиогенная терапия

Существуют значительные доказательства того, что ангиогенный фактор оФРФ и его рецептор типа I играют важную роль в патогенезе кровотечений, связанных с лейомиомой [113, 114]. В различных условиях интерфероны ИФН-α или -β противодействуют эффектам оФРФ и доказали клиническую пользу при лечении различных сосудистых опухолей. Исследования лейомиом *in vitro* демонстрируют, что ИФН-α является эффективным ингибитором стимулированного сывороткой и оФРФ-стимулированного синтеза ДНК как в лейомиоме, так и в нормальных клетках миометрия, а также в клетках эндометрия [112]. В одном

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

клиническом случае также описывалась вероятность того, что ИФН могут обеспечить эффективное лечение миомы. Было отмечено, что у женщины в пременопаузе, которая получала ИФН-α от гепатита С, после 7 месяцев терапии интерфероном отмечалось значительное сокращение объема лейомиомы [418]. Транилаcт (N-[3'4'-диметоксициннамонил] антраниловая кислота [N-5']) — препарат, используемый в настоящее время для лечения различных аллергических состояний, как было показано *in vitro*, уменьшает клеточную пролиферацию лейомиомы путем остановки клеток при переходе от фазы G0 к фазе G1 [419]. Хотя этот препарат действует как ингибитор ангиогенеза, он также работает в качестве стабилизатора тучных клеток и ингибитора фиброза, что может иметь отношение к лейомиомам [419].

В настоящее время проводятся исследования роли ретиноевой кислоты [420, 421], витамина D [17, 422] и компонентов зеленого чая [424] в предотвращении образования миомы.

Аденомиоз

- Аденомиоз является очень распространенным доброкачественным заболеванием матки, связанным с повышением паритета.
- Хотя патофизиология процесса заболевания не совсем понятна, гонадные стероиды и физиология зоны перехода эндометрий/миометрий матки могут играть ключевую роль в процессе заболевания.
- Обычно диагностируемый гистологически после гистерэктомии аденомиоз теперь может быть определен с помощью трансвагинального УЗИ и МРТ.
- Гистерэктомия считается радикальным лечением; роль органосохраняющей хирургии до сих пор не определена.

Аденомиоз, ранее называемый внутренним эндометриозом, представляет собой доброкачественное заболевание матки, характеризующееся наличием эктопических желез эндометрия и стромы в миометрии (*рис. 26.3*). Кроме того, окружающий миометрий обычно изменяется, вызывая гипертрофию. Заболевание варьируется от выраженных узлов, называемых *аденомиомами*, которые клинически могут напоминать лейомиомы, до заболеваний, которые выявляются только при микроскопии. Дефиниции аномального присутствия желез внутри стромы различаются, при этом большинство из них основывается на обнаружении желез в пределах 1–3 полей зрения при малом увеличении от эндомиометриального соединения. Очевидно, что различия в определении приводят к различиям в рассчитываемой частоте встречаемости.

Классически аденомиозная матка называется *дряблой, шаровидной и симметрично увеличенной*. Однако это заболевание сосуществует со многими другими состояниями матки. В одном исследовании утверждается, что аденомиоз — это не настоящее заболевание, а вариант нормы, поскольку у женщин были сходные симптомы при гистерэктомии с имеющимся аденомиозом и без него [425]. Большинство женщин в этом исследовании были в перименопаузе, что могло вносить основной вклад в результаты.

Аденомиоз может поражать примерно от 20 до 65% женщин [426], хотя точность этих цифр может быть поставлена под сомнение, поскольку диагноз с уверенностью устанавливается только при микроскопическом исследовании матки, обычно после гистерэктомии. В другом исследовании аденомиоз определялся примерно в одной четверти всех образцов матки после выполнения гистерэктомии, при этом он реже сосуществовал с симптоматическими лейомиомами (23,3%), чем с раком эндометрия (28,2%) или раком яичников (28,1%) [427].

В отличие от лейомиомы аденомиоз ассоциирован с увеличением паритета [427–432]. По оценкам, по меньшей мере 80% женщин с этим расстройством имели роды в анамнезе. Однако это может быть ошибочным заключением, поскольку у женщин с родами в анамнезе просто бывает больше показаний к гистерэктомии, во время которой может быть поставлен диагноз. Исследования, свидетельствующие о наличии аденомиоза по результатам лучевых методов обследования, а не гистопатологии, также указывают на наличие этого патологического процесса у подростков [433, 434]. Калифорнийское исследование учителей отметило клинические различия у женщин с эндометриозом и аденомиозом [430]. Женщины с аденомиозом были старше, имели более высокий паритет, более раннее менархе и более короткие менструальные циклы, а также были более тучными по сравнению с женщинами с эндометриозом [430]. В другом исследовании сравнивали женщин с миомой и аденомиозом с женщинами,



РИС. 26.3. T_2-взвешенное изображение матки с аденомиозом. Аденомиоз характеризуется пролиферацией железистых элементов матки, поэтому светлые (белые) участки, схожие по интенсивности с полостью эндометрия, видны в толще маточной стенки. Стенки матки при аденомиозе также зачастую ассиметричны. На этом изображении задняя стенка матки значительно толще, чем передняя. Утолщение переходной зоны, типичной для аденомиоза, на этом изображении не видно

у которых была только миома [435]. У женщин с миомой и аденомиозом были более выражены тазовые боли и дисменорея, они имели больше родов, а также указаний на маточные операции в анамнезе, кроме того выраженность клинической депрессии у них была выше по сравнению с теми, у кого была только миома [435]. Женщины с подтвержденным гистопатологически аденомиозом чаще имели операции на матке в анамнезе по результатам нескольких отчетов [431, 435, 436]. Данные о курении как факторе риска аденомиоза противоречивы [429, 432].

Клинически аденомиоз имеет сходство с лейомиомами в том, что его пиковая заболеваемость наблюдается у женщин в возрасте от 40 до 50 лет, причем примерно 60% женщин сообщают об аномальных маточных кровотечениях (АМК), главным образом обильных менструациях. Клиническое проявление аденомиоза является гетерогенным, причем аномальные маточные кровотечения (классифицируемые как АМК, вследствие аденомиоза — тип АМК-А [437]; см. раздел об АМК далее в этой главе) и дисменорея являются двумя наиболее часто встречающимися симптомами [438, 439]. Аномальное распределение толстых и расширенных сосудов в эндометрии, особенно в секреторной фазе менструального цикла, являются одним из объяснений обильных менструаций у таких женщин [440, 441]. Дисменорея, возникающая примерно в одной четверти всех случаев [426], была связана с глубоким проникновением и/или высокой плотностью желез эндометрия в миометрии [442].

Наиболее широко цитируемая гипотеза о патогенезе аденомиоза заключается в том, что инвазия эндометрия в миометрий вызывает гипертрофию и гиперплазию последнего. Сторонники этой теории часто ссылаются на связь паритета с аденомиозом, предполагая, что нарушение структуры слоев матки во время беременности и кесаревом сечении может предрасполагать к этому состоянию. Однако экспериментальные данные указывают на то, что аденомиоз может быть метапластическим процессом или аномалией развития [439]. Во-первых, аденомиоз был диагностирован у женщины с синдромом Майера–Рокитанского–Кустера–Хаузера, у которой отсутствовал эутопический эндометрий [443]. Кроме того, в исследованиях молекулярной экспрессии факторов роста было показано наличие четких различий между эктопическим и эутопическим эндометрием [102, 444–447]. Факторы, которые являются общими для патогенеза лейомиом и аденомиоза, включают ангиогенные факторы, такие как оФРФ, фиброзные факторы, включая ГМ-КСФ, рецептор гонадотропина ЛГ и резидентные иммунные клетки [102, 446, 448–452]. Эффективность некоторых традиционных и экспериментальных методов лечения может быть опосредована через эти системы [453, 454].

Переходная зона миометрия также может играть роль в процессе заболевания [455]. Эта структурно отличная область выглядит как темная полоса на T_2-взвешенных изображениях МРТ и отделяет субэндометриальный миометрий от внешних слоев миометрия. Ультраструктурные изменения и различная экспрессия факторов роста в этом регионе могут влиять на физиологию заболевания [456–459].

Стероидные гормоны половых желез также играют роль в патофизиологии аденомиоза. Аденомиозные очаги экспрессируют более высокую активность ароматазы и эстронсульфатазы [460, 461], а также имеют полиморфизмы в рецепторах эстрогена (ЭР) [462]. Исследования *in vitro* показали нормализацию активности ароматазы при добавлении аГнРГ и даназола, но данных для демонстрации этих эффектов *in vivo* недостаточно [453, 460]. Роль эстрогена и ЭР в аденомиозных очагах подтверждается тем фактом, что гиперплазия эндометрия была более распространенной у женщин с аденомиозом в одном исследовании [463]. Мышиная модель аденомиоза также подтверждает это, так как раннее воздействие тамоксифена у этих мышей привело к развитию аденомиоза и аномального миометрия [464].

Интересно, что была разработана еще одна мышиная модель аденомиоза путем помещения трансплантата гипофизарной ткани в рог матки [465, 466]. Пролактин, по-видимому, является основным патогенным агентом в этой модели: у мышей повышен уровень пролактина в плазме, а введение бромокриптина предотвращает развитие аденомиоза [465, 467]. В этой модели, по-видимому, происходит инвазия клеток эндометрия из-за дегенерации клеток миометрия [466]. Косвенное воздействие на матку из-за гиперпролактинемии в ходе лечения селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) также может вызывать аденомиоз [468]. Эта теория еще более укрепляется благодаря работе, показывающей увеличение частоты клинической депрессии и использования антидепрессантов у женщин с аденомиозом [435]. Вторая модель, использующая мышь FORKO (нокаут фоллитропиновых рецепторов), предполагает, что повышение уровня ФСГ, наблюдаемое при старении, также может играть важную патогенную роль в этом заболевании [469].

Хотя точный диагноз аденомиоза требует гистологии, методы визуализации все чаще могут предложить соответствующий диагноз. Для этого используются как трансвагинальное УЗИ, так и МРТ, особенно T_2-взвешенные изображения. МРТ является лучшим, но дорогостоящим методом визуализации для аденомиоза. МРТ также может очень хорошо различать аденомиому и миому [470].

Визуальные признаки аденомиоза по УЗИ включают:

1) асимметричное утолщение миометрия (задняя стенка матки, как правило, толще);
2) кисты миометрия;
3) линейная исчерченность, исходящая из эндометрия;
4) потеря четкой границы между эндометрием и миометрием;
5) повышение гетерогенности миометрия [471].

С помощью МРТ аденомиоз можно диагностировать с точностью, когда максимальная толщина переходной зоны составляет 12 мм или больше; максимальная толщина соединительной зоны 8 мм или менее обычно исключает аденомиоз [472]. Хотя УЗИ является менее дорогостоящим методом визуализации,

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

известно, что он зависит от оператора. Трехмерное (3D) трансвагинальное УЗИ обеспечивает лучшую визуализацию переходной зоны по сравнению со стандартным УЗИ и, следовательно, может быть более успешным [473]. Обзор 23 статей, сравнивающих чувствительность и специфичность МРТ и УЗИ, показал, что оба метода имеют одинаковую чувствительность (0,72 для УЗИ и 0,77 для МРТ) и специфичность (0,81 для УЗИ и 0,89 для МРТ) [474]. Компьютерная томография не играет никакой роли в диагностике аденомиоза [475], а использование пункционной биопсии должно быть зарезервировано для случаев, когда необходимо исключить злокачественное новообразование [476].

Единственный радикальный метод лечения аденомиоза — это гистерэктомия. Было показано, что лечение агонистами ГнРГ вызывает аменорею, кратковременное уменьшение размера матки и даже способность к зачатию [477–479]. Другие виды терапии включают использование ВМС с левоноргестрелом [480–484]; имеется также единичный случай применения ВМС, содержащего даназол [485]. К сожалению, восстановление прежних размеров и рецидив симптомов обычно отмечается в течение 6 месяцев после прекращения терапии [483].

Данных относительно консервативного хирургического вмешательства (при наличии аденомиомы) недостаточно. Отсутствие хирургической плоскости, отделяющей аденомиотическую ткань от нормального миометрия, затрудняет аденомиомэктомию. Кроме того, консистенция аденомиозной матки описывается как «древесная», и наложение швов в этой среде затруднено. Сообщалось, что аденомиомэктомия улучшает симптомы аденомиоза [486, 487], а в одном исследовании сообщалось, что консервативная хирургия и медикаментозная терапия аГнРГ после лечения превосходят результаты одной только хирургии [488]. Другие зарегистрированные методы включают эндомиометриальную абляцию и лапароскопическую электрокоагуляцию миометрия, которые, по данным 3-летних наблюдений, по-видимому, уменьшают симптомы у более чем половины пациенток [489, 490].

Как ЭМА, так и MRgFUS были зарегистрированы для лечения аденомиоза. Несколько исследований показывают небольшие серии случаев с симптоматическим аденомиозом, диагностированным с помощью МРТ или УЗИ [491, 492]. В обзорной статье было обнаружено, что у 511 женщин из 15 исследований ЭМА приводила к улучшению симптомов у 75,5% пациентов после наблюдения в течение 26,9 месяцев (медиана) [493]. В другом сообщении после наблюдения в течение 58 месяцев (медиана) у около 18% женщин была выполнена гистерэктомия; однако 73% женщин не имели абсолютно никаких симптомов [494]. Имеется ограниченный опыт применения MRgFUS для аденомиоза. Крупнейшее на сегодняшний день исследование включало 20 пациентов с 6-месячным периодом наблюдения и указало на безопасную и эффективную терапию MRgFUS у всех пациентов, включенных в исследование [495]. Другое сообщение о применении MRgFUS свидетельствовало о спонтанной беременности и срочными родами после лечения [496]. Методика HIFU под УЗ-контролем также была изучена в одном отчете, в котором было зарегистрировано 78 пациентов с аденомиозом [366]. После среднего периода наблюдения в течение 24 месяцев у примерно 90% пациентов наблюдалось полное отсутствие симптомов [366]. На основании этих результатов гистерэктомия все еще сохраняется в качестве метода выбора для женщин с выраженными симптомами, которые не хотят иметь в дальнейшем детей. Обсуждением альтернативных орган-сохраняющих методов лечения является оправданным.

По мере совершенствования методов визуализации у женщин репродуктивного возраста все чаще диагностируется аденомиоз. Данные об этих женщинах ограничены небольшими рядами случаев. Фактические данные показывают связь между аденомиозом и бесплодием [497–500], однако прямой связи нет [501]. В настоящее время нет единого мнения относительно влияния аденомиоза на потенциал имплантации эмбрионов. Хотя в некоторых исследованиях были выявлены изменения в эндометриальной среде у пациентов с аденомиозом, которые могут повлиять на имплантацию [502], другие исследования не выявили таких нарушений [503]. Повышенный риск преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек у женщин с аденомиозом (на основании УЗИ/МРТ) отмечается в некоторых отчетах [504].

Полипы эндометрия

- Полипы эндометрия возникают из эндометрия, вызывая АМК.
- Большинство полипов доброкачественные, хотя у некоторых женщин с высоким риском отмечается злокачественная трансформация.
- Полипы могут быть диагностированы с помощью визуализации в ходе трансвагинального УЗИ, сонограмм, сочетающихся с инфузией физиологического раствора, гистеросальпингограмм или гистероскопии.
- Полипэктомия под гистероскопическим контролем является рекомендуемым лечением.

Полипы эндометрия, как следует из их названия, возникают из слоя эндометрия матки. Они характеризуются пролиферацией желез, окружающих центральное ядро крупных кровеносных сосудов в строме. Полипы связаны с АМК, в частности, кровомазаньем и ациклическими кровотечениями, но причинный механизм не был сформулирован. Считается, что несколько механизмов играют роль в развитии полипов эндометрия. К ним относятся сверхэкспрессия эндометриальной активности ароматазы [505–507]; моноклональная гиперплазия эндометрия [508]; генетические факторы, в частности, цитогенетические перестройки хромосом 6p, 12q и 7q [509, 510]; и изменения уровней матриксных металлопротеиназ и цитокинов эндометрия [511]. В другой работе также показана роль повышенного уровня ТФР-β, ФРЭС [512] и bcl-2 [513] в патогенезе полипов эндометрия. Исторически известно, что полипы имеют рецепторы эстрогена (ЭР), хотя в современной литературе предполагается наличие

World peace!

как ЭР, так и ПР (рецепторы прогестерона) [514, 515]. Предполагается, что как эстроген, так и прогестерон способствуют удлинению желез эндометрия, стромы и кровеносных сосудов, что придает им характерный вид [516]. Прогестины также оказывают антипролиферативный эффект на полипы [517], как и андрогены; тем не менее данные свидетельствуют о том, что тестостерон не заменяет прогестеронную активность полипов эндометрия [518].

Предполагаемая распространенность полипов варьирует в широких пределах от 7,8 до 34,9% в зависимости от используемого определения и метода диагностики [519–524]. Сообщаемая распространенность полипов низкая у женщин моложе 30 лет — 0,9% и увеличивается с возрастом [522]. Факторы риска развития полипов эндометрия включают ожирение [525–527], гипертонию [526], диабет [525, 526, 528] и старший возраст, особенно в постменопаузе [526]. По крайней мере одна статья оспаривала эти классические факторы риска и показала, что только возраст является статистически значимым фактором риска [529]. Женщины с синдромами Линча и Коудена могут также иметь повышенную частоту возникновения полипов эндометрия по сравнению с общей популяцией, что может сопровождаться повышенным риском ассоциированного рака эндометрия [530, 531].

Применение тамоксифена у женщин в постменопаузе может привести к развитию полипов примерно у 2–36% женщин [532, 533]. Индуцированные тамоксифеном полипы могут быть большими по количеству и размеру, а также демонстрировать уникальные молекулярные изменения [533–536]. Было показано, что ВМС, содержащие левоноргестрел, снижают частоту развития полипов, индуцированных тамоксифеном, у пациенток которых лечат от рака молочной железы, при наблюдении в течение года [537]. Данные, касающиеся взаимосвязи между полипами эндометрия и гормональной терапией в постменопаузе, противоречивы [522, 538–541].

Наиболее частым симптомом у женщин с полипами эндометрия являются АМК или АМК-Р в обновленной классификации FIGO [437], которые встречаются в 50% симптомных случаев [542]. Вместе с тем у женщин с аномальным кровотечением примерно 30% имеют признаки полипов эндометрия [543]. Хотя аномальное кровотечение является наиболее распространенным клиническим проявлением, большинство полипов, как правило, остаются бессимптомными и являются случайной находкой при обследовании [544]. Размер, количество и расположение полипов не коррелирует с клинической симптоматикой [545].

Большинство полипов доброкачественные, и злокачественная трансформация может происходить в 0–12,9% случаев [546–548]. Микросателлитная нестабильность была отмечена у пациентов с множественными полипами или полипами с гиперплазией [549]. Метаанализ показал, что распространенность злокачественных полипов была выше у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в репродуктивном возрасте (5,42 против 1,7%) и злокачественные полипы чаще проявлялись кровотечением, чем доброкачественные [550]. Факторы риска, связанные со злокачественными полипами эндометрия, включают возраст более 60 лет, размер полипов более 1,5 см в длину, менопаузальный статус, синдром поликистозных яичников и аномальное кровотечение [533, 551–554].

Полипы эндометрия все еще диагностируются после кюретажа или гистерэктомии, хотя новые методы диагностики и лечения используются более часто [555]. Все чаще применяется солевая инфузионная сонография (SIS) (также называемая соногистерография или реже офисная гистероскопия) для диагностики полипов (*рис. 26.4*). Пайпель биопсия имеет положительную прогностическую ценность 56,3% для полипов и более эффективна у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе [556]. Полипы также могут быть диагностированы с помощью гистеросальпингографии, если также визуализируется полость матки. Более новые трехмерные ультразвуковые датчики обеспечивают более точную визуализацию между эндометрием и миометрием на уровне дна и трубных углов, следовательно, повышая точность диагностики по сравнению со стандартным ультразвуком [557, 558]. В другом обзоре сообщается о сходных показателях трансвагинального УЗИ, сонографии с инфузией физиологического раствора и гистероскопии для обнаружения полипов эндометрия [559]. Как гистероскопия, так и SIS дают лучший обзор полости



РИС. 26.4. Сравнение методов визуализации для диагностики полипов эндометрия: А. Сагиттальный вид ретровертированной матки, полученный при трансвагинальном ультразвуковом исследовании. Отмечается утолщение эндометрия, хотя точная толщина не очень хорошо определена; **Б.** Ультразвуковая инфузионная сонограмма той же пациентки. После введения физиологического раствора в полость эндометрия визуализируется полип эндометрия, вдающийся в полость эндометрия, и виден тонкий эндометрий; **В.** Фотография, сделанная во время гистероскопии, показывает четко определяемый полип в полости эндометрия. У полипов, как правило, кровеносные сосуды не такие грубые, как у подслизистых миом, и они имеют более мягкие края (Изображения любезно предоставлены доктором Мэри Фрэйтс, отделение радиологии, Бригам и женская больница и Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс)

WorldPace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

эндометрия, чем трансвагинальное УЗИ; тем не менее SIS имеет дополнительное преимущество, предоставляя эксперту информацию, касающуюся придатков и миометрия. Более новые отчеты демонстрируют состоятельность 3D-SIS для идентификации полипов эндометрия [560].

Фармакологическое лечение полипов играет ограниченную роль. Существуют данные относительно использования внутриматочной системы, высвобождающей левоноргестрел (ЛНГ-ВМС), для предотвращения образования полипов у женщин, которых лечат от рака молочной железы тамоксифеном [537, 561, 563]. Выжидательная тактика может быть одним из вариантов ведения бессимптомных полипов у лиц с низким риском. При отсутствии лечения бессимптомные полипы могут спонтанно регрессировать. В одном исследовании 27% полипов исчезли в течение 1 года после наблюдения у пациентов в пременопаузе [564]. Полипы со средней длиной 1,5 см или более были менее склонны к самостоятельному разрешению [564]. Другие исследования показали полное исчезновение полипов размером менее 1 см [523, 565]. В большинстве случаев полипы эндометрия, однако, чаще удаляются во время гистерорезектоскопии или кюретаже под контролем гистероскопии, чем при обычном выскабливании. Сообщается, что непосредственная визуализация и прямое удаление с помощью этой техники более эффективно снижают частоту рецидивов [566, 567]. Более низкая частота рецидивов после гистероскопической полипэктомии наблюдается у женщин с меньшим количеством полипов во время первичной операции, если начальная операция сочетается с процедурой абляции эндометрия или установкой левоноргестрел-ВМС, если используется внутриматочная морцелляция, а не гистероскопическая резекция, и если такие женщины имеют более короткий период наблюдения [568–570]. Сообщалось, что объем менструальной кровопотери у женщин, перенесших полипэктомию, не отличался от такового у женщин, которые не проходили полипэктомию, но межменструальные кровянистые выделения значительно уменьшались после проведения полипэктомии [571].

Существует мало данных о влиянии полипов на бесплодие [572], но много теорий о том, как полипы могут влиять на имплантацию. К ним относятся механическая обструкция, препятствующая нормальному функционированию и влияющая на миграцию сперматозоидов [573], а также снижение рецептивности эндометрия из-за влияния цитокинов и молекул клеточной адгезии [574–577]. Единственное рандомизированное исследование показало улучшение показателей наступления беременности после полипэктомии у женщин, перенесших внутриматочную инсеминацию [578]. Другие ретроспективные данные не показали различий в показателях беременности, особенно если длина полипа была менее 1,5 см [579, 580]. В свете противоречивых данных экспертное заключение рекомендует удалять полипы, если они были диагностированы до начала процедуры ЭКО. Когда полипы обнаруживаются на этапе стимуляции, решение о лечении лучше всего принимать на индивидуальной основе [581].

Аномальное маточное кровотечение

- АМК может затрагивать до одной трети женщин репродуктивного возраста, и на его долю приходится треть всех амбулаторных гинекологических посещений.
- Международная федерация акушеров и гинекологов (FIGO) создала универсальную классификацию причин АМК, которая помогла в организации подхода к лечению.
- Патофизиология АМК зависит от его причин, диктующих варианты лечения.

АМК поражает до трети женщин репродуктивного возраста и может возникать в сочетании с патологическими процессами, которые мы обсуждали ранее, или в их отсутствие. АМК также составляет около трети всех амбулаторных гинекологических посещений [582]. В Соединенных Штатах АМК (ранее называвшееся дисфункциональным маточным кровотечением) обычно приравнивают к ановуляторному кровотечению, тогда как в Европе это диагноз исключения обильного кровотечения, в отсутствие очевидного заболевания органов малого таза, осложнения беременности или системного заболевания. Обильные менструации встречаются у 10–30% женщин вообще и до 50% женщин в перименопаузе [583, 584]. Однако субъективные оценки о менструальном цикле и менструальном кровотечении сильно варьируют. Изменение в характере менструации, вероятно, является наиболее важным признаком патологии. Обильные менструации являются типом аномального кровотечения, часто связанного с доброкачественной патологией матки, включая лейомиомы и аденомиоз. Хрупкие крупные тонкостенные сосуды и агландулярный эндометрий, по-видимому, лежат в основе меноррагии, связанной с некоторыми субмукозными миомами [585]. Эти сосуды могут возникать из-за аномалий в ангиогенезе, связанных с факторами роста, выделяемыми миомами (например, оФРФ, ФРЭС) [97].

Был сделан толчок к изменению и стандартизации терминологии АМК, поскольку запутанная терминология усложнила сотрудничество в области научных исследований и интерпретацию клинических результатов [586, 587]. Такие термины, как *меноррагия*, *метроррагия* и *дисфункциональное маточное кровотечение*, должны быть отменены [587]. Для стандартизации коммуникации FIGO создал универсальную классификацию причин АМК для женщин в репродуктивном возрасте [437, 588, 590, 591]. Номенклатура PALM-COEIN имеет четыре категории, которые определяются структурными критериями. Это кровотечение из-за полипов, аденомиоза, лейомиом и малигнизации или гиперплазии. Другие четыре не связаны со структурными аномалиями — COEIN: кровотечение из-за коагулопатии, нарушений овуляции, эндометриальных причин, ятрогенных и неклассифицированных патологий. Есть надежда, что эта система классификации облегчит

сотрудничество по изучению АМК, однако легкость ее использования должна быть продемонстрирована. Четыре структурные причины АМК, исключая кровотечение из-за злокачественного процесса, уже обсуждались в этой главе. Ранее классифицированные как истинные дисфункциональные маточные кровотечения приравниваются теперь к четырем неструктурным причинам кровотечения в классификации FIGO.

Около 13% женщин с обильными менструациями имеют ту или иную форму коагулопатии [592]. Системные заболевания как причину обильных менструаций следует подозревать у подростков, у которых первыми причинами могут быть коагулопатии, включая тромбоцитопению, болезнь фон Виллебранда и другие [593, 594].

Расстройства овуляции, включающие как овуляторную, так и ановуляторную дисфункцию, могут приводить к АМК. Ановуляторное дисфункциональное маточное кровотечение характеризуется нерегулярным и продолжительным кровотечением, вторичным по отношению к нарушениям в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Это наиболее часто встречается в первые и последние годы репродуктивного периода [595] и бывает связано с синдромом поликистозных яичников. Несбалансированное действие эстрогена на матку, приводящее к расширению вен и отсутствию подавления развития спиральных артериол, может представлять основной патофизиологический механизм [583, 584, 596]. На поверхности гиперпластического эндометрия выявляются большие тонкостенные извилистые сосуды. Несбалансированный эстроген снижает тонус сосудов либо за счет прямого воздействия эстрогена на клетки гладких мышц сосудов, либо за счет увеличения производства оксида азота (NO), что приводит к расширению сосудов. Эндометрий часто слущивается неравномерно в этих условиях. Рассеянные участки тромботических очагов и некротической дегенерации обнаруживаются рядом с аномально пролиферирующим эндометрием.

Овуляторное дисфункциональное маточное кровотечение характеризуется регулярными эпизодами обильного менструального кровотечения, последнее бывает наиболее выраженным в течение первых 3 дней менструации. Хотя многие нарушения овуляции можно проследить до причинных эндокринопатий, лежащие в их основе нарушения, по-видимому, являются дефектами процессов, которые регулируют кровопотерю во время менструации, в первую очередь ангиогенеза, вазоконстрикции и гемостаза. В отличие от ановуляторного дисфункционального маточного кровотечения, поверхностные сосуды эндометрия выглядят в целом нормальными, и только незначительные аномалии, такие как эктазия венул, были описаны в эндометрии и миометрии [97].

Эндометриальные причины АМК сходны по патогенезу с расстройствами овуляции. Гипоксия, воспаление, гемостаз и ангиогенез играют важную роль в слущивании и последующем восстановлении функционального верхнего слоя эндометрия. Нарушение локального метаболизма глюкокортикоидов, аберрантный синтез простагландина и избыточный плазминоген — все это связано с АМК-Е [597, 598]. Нарушение местных гемостатических процессов эндометрия может быть связано с недостаточной продукцией вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1 и простагландин $F_{2\alpha}$, с повышенной продукцией вазодилататоров, таких как простагландин E_2 и простациклин, и чрезмерным разрушением сгустка в эндометрии вследствие аномальной продукции активатора плазминогена [599–601]. Кроме того, пролиферация клеток гладких мышц сосудов снижается в спиральных артериолах в течение средней и поздней секреторной фазы у женщин с меноррагией, что, возможно, способствует нестабильности сосудов. Фактор, ассоциированный с эндометриальным кровотечением (EBAF) (также известный как ТФР-β4), член семейства факторов роста ТФР-β, подавляет выработку коллагена и способствует экспрессии коллагенолитических и эластинолитических ферментов путем антагонизма нормального сигнального пути, активируемого факторами роста ТФР-β. Сообщалось, что аномальная экспрессия EBAF, которая в нормальном цикле происходит только в поздней секреторной и менструальной фазах, наблюдается в эндометрии женщин с АМК [99]. Ангиопоэтин 1 и 2 (Ang-1 и Ang-2) также могут участвовать в патогенезе обильных менструаций. Ang-1 способствует созреванию сосудов, в то время как Ang-2 дестабилизирует сосуды и инициирует неоваскуляризацию [602]. Измененное отношение Ang-1 к Ang-2 в эндометрии из-за подавления экспрессии Ang-1 также связано с обильными менструациями [602, 603].

АМК вследствие ятрогенных причин (АМК-I) обычно включают использование экзогенной стероидной терапии в форме КОК, пластыря или кольца и ВМС, содержащей левоноргестрел. Категория «не классифицировано» (АМК-N) включает ряд объектов, которые не попадают ни в одну группу, например АМК из-за артериовенозной мальформации матки. Кроме того, эта категория оставлена открытой для новых объектов, которые могут вызывать АМК и еще не были обнаружены. Важно отметить, что у женщины может быть АМК из-за более чем одной причины, например женщина с обильными менструациями из-за подслизистой миомы (АМК-L) может также иметь сопутствующую ановуляцию, если у нее есть СПКЯ, и у нее также будет кровотечение типа АМК-O.

Эти патофизиологические механизмы, предложенные для определения дисфункционального маточного кровотечения, являются мишенью для новых терапевтических вмешательств (*рис. 26.5*). Использование негормональных пероральных антифибринолитических препаратов, к примеру транексамовой кислоты, показало 66% ответ в группе пациенток с обильными менструациями [604] и, по-видимому, чрезвычайно эффективно у пациентов с АМК [605, 606]. Хотя транексамовая кислота широко применялась на международном уровне в течение многих лет, ее недавнее одобрение FDA сделало ее использование более частым в США. Другие варианты могут включать использование антипрогестинов или селективных модуляторов рецепторов прогестерона для подавления роста эндометрия и стабилизации сосудистой сети эндометрия; ингибиторы ММР для предотвращения катаболизма экстрацеллюлярного матрикса, включая матрицу

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

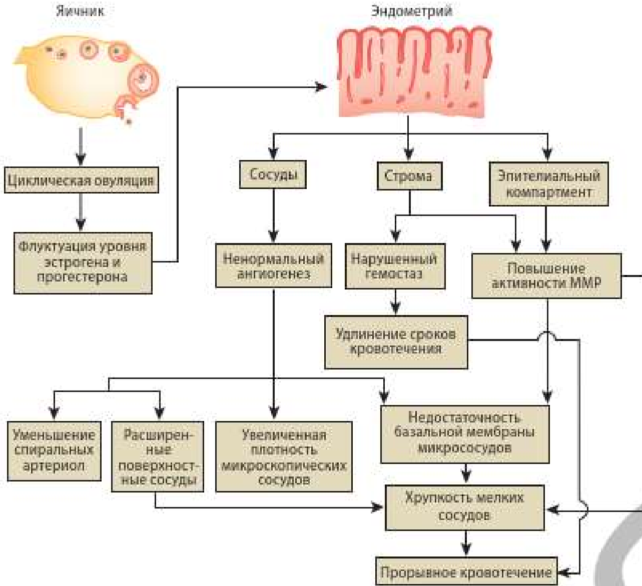


РИС. 26.5. Яичниковые и маточные механизмы, лежащие в основе прорывного кровотечения. Схематическое изображение, детализирующее взаимодействие между яичниковыми стероидами и местными эндометриальными факторами, приводящими к аномальному маточному кровотечению. MMP — матриксные металлопротеиназы

стенок сосуда; и НПВС или селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) для подавления синтеза простаноидов. Даже при том, что их использование не является новым, комбинированные препараты эстрогена и прогестина в форме пластыря, кольца или пилюли, циклически назначаемые оральные прогестины, ипрогестин-высвобождающие ВМС, к сожалению, все еще используются в качестве основной терапии для таких пациентов [607–610]. Хирургическое разрушение или удаление эндометрия посредством абляции эндометрия с помощью новых нерезектоскопических, удобных для оператора устройств продемонстрировало впечатляющие показатели успеха [277, 611, 612] и безопасности [613]. Гистерэктомия является окончательным, но менее желательным вариантом для пациентов с АМК, которые не обеспокоены сохранением фертильности.

Внутриматочные спайки

- Формирование внутриполостных спаек в органе, в котором ежемесячно происходят процессы слущивания и роста, не совсем понятно.
- В развитых странах любая форма инструментальных внутриматочных манипуляций, особенно после родов или в условиях наличия инфекции, является наиболее распространенной причиной формирование адгезии. В развивающихся странах наиболее распространенной причиной является внутриматочная инфекция, в частности, микобактерия туберкулеза.
- У женщин с внутриматочными спайками могут отсутствовать симптомы или возникнуть гипо- или аменорея.
- Лечение включает восстановление нормальной полости квалифицированным хирургом в ходе гистероскопии.

Формирование внутриполостных синехий в органе, в котором регулярно происходят процессы слущивания и восстановления без образования рубцов, не совсем понятно [614]. Трудно установить истинную распространенность внутриматочных спаек, так как это редкое и часто бессимптомное состояние. Распространенность варьирует от 1,5 (случайные находки при гистеросальпингографии) до 21,5% у женщин, перенесших послеродовый кюретаж полости матки [615]. Клиническая литература постоянно сообщает, что беременность часто предшествует образованию внутриматочных спаек. Считается, что связь между внутриматочной спайкой и беременностью является результатом дефектов регенерации эндометрия после родов, особенно области, лежащей под плацентой. Для восстановления плацентарного участка требуется до 6 недель, тромбированные сосуды и поверхностные некротические ткани отслаиваются, а растущий эндометрий восстанавливает область. Травма регенерирующего эндометрия, связанная с восстановлением стромы и эпителия в этом месте (например, вследствие выскабливания, выполненного через 1–4 недели после родов), может привести к образованию постоянного рубца с адгезией. Это считается основной причиной внутриматочных спаек в промышленно развитых странах.

В метаанализе, который включал более 900 женщин, обследованных с помощью гистероскопии в течение 12 месяцев после самопроизвольного аборта (86% перенесли кюретаж), распространенность внутриматочных спаек составила 19,1% [616]. В другом исследовании женщины были рандомизированы для проведения кюретажа или нехирургического лечения после неполного аборта. Из женщин, перенесших кюретаж, 7,7% имели некоторую форму внутриматочных спаек по сравнению с отсутствием спаек в нехирургической группе [617]. Кюретаж в первые 48 ч после родов, по-видимому, вызывает меньше спаек, чем когда процедура происходит позже [618].

World peace!

Компрессионные швы, используемые для лечения тяжелых послеродовых кровотечений, были связаны с развитием внутриматочных спаек. В четырех ретроспективных обзорах спайки были диагностированы у 19–27% женщин, которым были наложены маточные компрессионные швы для лечения послеродового кровотечения [619–622].

Не только кюретаж полости матки, но любой вид внутриматочных инструментальных вмешательств может привести к развитию внутриматочных синехий. Например, средняя частота образования адгезии после гистероскопической миомэктомии составила около 10% по данным повторной гистероскопии [623]. В другом исследовании частота образования спаек была отмечена на уровне 6,7% после резекции маточной перегородки, 31,3% после миомэктомии и до 45,5% после резекции множественной миомы [624]. Роль инфекции после аборта или родов в формировании маточных синехий противоречива [623, 626]. Сравнение полостей матки у женщин, родивших с помощью операции кесарева сечения с эндометритом и без него, не показало каких-либо различий в отношении частоты развития внутриматочных спаек [627].

В развивающихся странах инфекция эндометрия, особенно *M. tuberculosis*, является важной причиной синехии матки. В условиях эпидемии синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) и простоты авиаперелетов генитальный туберкулез не должен рассматриваться как угроза только развивающемуся миру. Также важно отметить, что большинство африканских исследований по-прежнему связывают основную причину внутриматочных спаек с выполнением полостных инструментальных вмешательств [628–630]. Предполагаемая распространенность генитального туберкулеза варьируется в широких пределах от 2 до 25% у бесплодных женщин в зависимости от используемых критериев и географическое местоположение [631, 632]. Спайки могут присутствовать у 35% женщин с туберкулезной инфекцией [633] и имеют плохой прогноз в отношении будущей фертильности [634, 635]. Характерный вид «курительной трубки» или «четок» при гистеросальпингографии и посеве на специализированные среды при биопсии эндометрия являются полезными диагностическими методами, но оба теста имеют низкую чувствительность. Более новые тесты, такие как анализ высвобождения интерферона-гамма, в настоящее время более полезны.

Женщины с внутриматочными адгезиями могут не иметь симптомов или страдать от различных нарушений менструального цикла, в том числе гипоменореи, олигоменореи, аменореи, дисменореи и очень редко обильных менструаций [635]. Бесплодие, аменорея и гипоменорея являются наиболее частыми жалобами, при этом частота бесплодия достигает 43% [635]. Был предложен ряд классификаций пациенток с внутриматочными спайками [637]. Все эти подходы требуют тщательной оценки полости эндометрия, чтобы отметить плотность, протяженность и расположение спаек. При этом имеется очевидный недостаток данных, посвященных сравнению этих разных подходов [637].



РИС. 26.6. Сагиттальный вид антевертированной матки, полученный во время ультразвуковой инфузионной сонографии. Можно отметить наличие внутриматочной адгезии у пациентки, у которой ранее был проведен кюретаж полости матки после прерывания беременности в первом триместре

Гистеросальпингография, выполненная для осмотра полости, наряду с гистероскопией выявляет внутриматочные спайки.

Ультрасонография, соногистерография и МРТ [638, 639] также могут быть полезны в некоторых случаях (*рис. 26.6*). Одна группа исследователей сравнила гистеросальпингографию, соногистерографию и трансвагинальное УЗИ у пациенток с бесплодием и обнаружила, что гистеросальпингография и соногистерографическая визуализация имеют схожую чувствительность около 75% при выявлении внутриматочных спаек. В этом исследовании трансвагинальное УЗИ показало очень ограниченные результаты [640]. «Золотым стандартом» для диагностики внутриматочных спаек является использование диагностической гистероскопии [641].

Поскольку бессимптомные спаечные процессы матки не влияют на общее самочувствие женщины, выжидательное лечение в таких случаях привело к возобновлению регулярных менструаций в период от 1 до 7 лет у 78% женщин по данным одного из исследований [635]. Фармакологическая терапия не играет никакой роли в лечении внутриматочных спаек. До широкого применения гистероскопа в основном использовался слепой кюретаж полости матки. Schenker и коллеги сообщили о 84% случаев возобновления нормальных менструаций у женщин после кюретажа. Из этих женщин 51% зачали и 55% имели роды в срок [635]. Хирургическое разъединение спаек гистероскопически (см. видео 26.2) тупым путем, посредством ножниц, электрической или лазерной энергии рекомендуется. Возобновление нормальных менструаций после гистероскопической резекции варьирует в пределах 92–96% [615]. Основная цель операции — восстановить нормальный объем и форму полости матки [615]. В развивающихся странах, где гистероскопическая резекция может быть невозможна, были сообщения, показывающие, что кюретаж эквивалентен по эффективности гистероскопической резекции, что обнадеживает [630].

Послеоперационное лечение направлено на снижение риска повторного образования спаек, частота которого может достигать 30% среди женщин с легкой

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

и умеренной степенью тяжести и 60% у женщин с выраженным спаечным процессом [637, 642–645]. Несмотря на то что существует необходимость в более крупных рандомизированных исследованиях, есть некоторые данные, которые подчеркивают эффективность использования адгезионных барьеров после гистероскопических процедур [646, 647]. Однако нет единого мнения относительно оптимальных методов лечения и профилактики внутриматочных спаек. Введение ВМС или баллонного катетера после адгезиолизиса обычно используется для предотвращения рецидивов [648, 649]. Некоторыми исследователями пропагандируется стимуляция пролиферации эндометрия с использованием экзогенных эстрогенов в одиночку или в сочетании с прогестином [650]. Однако существует недостаток качественных данных для оценки эффективности всех различных антиадгезивных методов лечения [651]. Совсем недавно использование аутологичных стволовых клеток костного мозга, полученных из периферической крови, для лечения пациенток с внутриматочными спайками показало многообещающие результаты [652, 653].

Показатели наступления беременности после гистероскопической резекции спаек может составлять до 40–80%, а коэффициент рождаемости от 30 до 70% [615, 654], при этом проблемы плацентации являются наиболее серьезным осложнением такой беременности. Из 696 родов, указанных в обзоре [615], 17 беременностей осложнились врастанием плаценты. Частота преждевременных родов в этой группе пациентов составляла от 40 до 50% [615].

Дисменорея

- Первичная дисменорея — это менструальная боль, не связанная с имеющимся заболеванием таза, и считается, что она связана с внутренней дисфункцией матки.
- Утеротонические агенты, такие как простагландины, считаются основными участниками патофизиологии заболевания.
- Лечение дисменореи индивидуально, главная цель лечения — облегчение боли.

Первичная дисменорея, или менструальная боль, не связанная с имеющимся заболеванием таза, обусловлена внутренней дисфункцией матки. Происходящие только в овуляторных циклах симптомы дисменореи обычно начинаются за несколько часов до начала менструального цикла. Боль усиливается, когда эндометрий ускоренно слущивается, примерно через 12 ч после начала кровотечения. Диагноз первичной дисменореи устанавливается, когда вторичные причины дисменореи исключаются, и основывается на анамнезе и нормальных результатах влагалищного и ректовагинального обследования, методах визуализации.

Распространенность дисменореи у женщин варьируется от 50 до 90% в большинстве исследований [655–665]. В возрасте до 30 лет одними из многих факторов риска развития первичной дисменореи являются курение, нерегулярные или обильные менструации, ИМТ менее 20 кг/м^2, менархе до 12 лет, история сексуального насилия и указание на дисменорею в семейном анамнезе [666, 667]. Также существует семейная предрасположенность к первичной дисменорее [667]. Женщины с дисменореей по сравнению с женщинами без дисменореи имеют более высокую чувствительность к боли в эксперименте [669]. Это может увеличить их восприимчивость к другим хроническим болевым состояниям и фибромиалгии позже в жизни [655].

Болезненные спазмы при дисменореи связаны с сокращениями матки; у женщин с дисменореей сократительная активность матки повышается во время менструаций, а базальный тонус миометрия и амплитуда сокращений повышаются [670]. Эти сокращения не ритмичные, происходят с высокой частотой (более 4–5 раз в минуту), начинаются с повышенного базального тонуса (более 10 мм рт. ст.) и приводят к высокому внутриматочному давлению, часто превышающему 150–180 мм рт. ст. [670]. Во время интенсивных сокращений наблюдается снижение притока крови к эндометрию, свидетельствующее, что ишемия и накопление анаэробных метаболитов стимулируют нейроны типа С, вызывающие боль дисменореи. Данные доплеровских исследований также свидетельствуют о более высокой резистентности в сосудах матки у женщин с первичной дисменореей, что может снизить приток крови к эндометрию [671, 672]. Сокращения матки вызываются простагландинами, которые являются мощными утеротоническими агентами как *in vitro*, так и *in vivo*, действуя через рецепторы простагландина на клеточной поверхности [673]. Простаноиды могут также непосредственно сенсибилизировать болевые волокна в матке. Идея о том, что простаноиды являются центральными в патогенезе дисменореи, подтверждается наблюдением, что эйкозаноиды, наиболее заметно простагландин $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), обнаруживаются в высоких концентрациях в менструальных выделениях и уровни $PGF_{2\alpha}$ выше в эндометрии и менструальной жидкости женщин, страдающих от дисменореи, чем у женщин с безболезненными менструациями [674]. Эта высокая концентрация простагландинов была показана не только в эндометрии, но и в слюне у женщин во время приступов менструальной мигрени, связанных с дисменореей [675]. В последнее время было также предположено, что у пациенток с первичной дисменореей имеется эндотелиальная дисфункция [676].

Лечение первичной дисменореи индивидуально в зависимости от тяжести симптомов у каждой пациентки. Целью лечения является адекватное облегчение боли. Как минимум облегчение боли должно быть достаточным, чтобы позволить женщине выполнять большинство или все ее обычные действия. Все лекарства, эффективные для подавления синтеза простагландинов, включая сильные НПВС (ибупрофен, напроксен и мефенамовая кислота), облегчают симптомы дисменореи. Кохрейновский обзор включал 80 рандомизированных исследований, сравнивающих терапию НПВС с плацебо и парацетамолом. НПВС были значительно более эффективны в уменьшении болевых симптомов по сравнению с плацебо или ацетаминофеном [677, 678]. Комбинация НПВС и парацетамола также может быть полезна для облегчения боли при первичной

World peace!

дисменорее [679]. Выбор подходящего НПВС может быть затруднен, так как неясно, работают ли некоторые из НПВС лучше, чем другие [677, 678]. Существуют исследования, которые показывают, что фенаматы (класс, который включает мефенамовую кислоту, флуфенамовую кислоту, толфенамовую кислоту и др.) могут иметь более выраженные обезболивающие свойства, чем производные фенилпропионовой кислоты (класс, который включает ибупрофен и напроксен) [680, 681]. Хотя данных, подтверждающих превосходство препаратов класса фенаматов, может быть недостаточно, разумным вариантом будет начать с приема НПВС из группы производных фенилпропионовой кислоты и перейти на лечение препаратами фенамата, если отмечается недостаточное облегчение симптомов.

КОК являются препаратами второго ряда после НПВС для облегчения боли от первичной дисменореи. Ни одно рандомизированное исследование не сравнивало эффективность НПВС с КОК. Систематический обзор сравнил КОК с плацебо и оценил 10 рандомизированных исследований. Была отмечена польза от лечения с помощью КОК (отношение шансов [OR], 2,99, 95% ДИ, 1,76–5,07) [682]. Непрерывное, а не циклическое введение КОК показало больший успех при лечении пациентов с первичной дисменореей [683, 684], хотя эта разница нивелируется после 6 месяцев терапии [685]. Пользователи контрацептивных колец имеют результаты, аналогичные пользователям КОК при дисменорее [686], тогда как пластыри не показывают сопоставимых результатов с КОК [687]. Использование ВМС с левоноргестрелом было опробовано при первичной дисменорее с успехом в некоторых исследованиях [688, 689]. Обычно, если лечение с помощью НПВС не показывает успеха через 3 месяца, еще на 3 месяца добавляют КОК. Если после этого облегчение также не отмечается, следует внимательно исследовать потенциальные причины вторичной дисменореи.

Для лечения первичной дисменореи использовался длинный список дополнительных и альтернативных средств. Большинство из них показали эффективность, аналогичную общепринятым НПВС. Тепло, прикладываемое к нижней части живота [690–692], аэробные упражнения [693–695], йога [696–698], иглоукалывание [699, 700], массаж с ароматическими эфирными маслами [701] и использование поясов, излучающих инфракрасный свет [702], являются одними из немногих нефармакологических агентов, которые были протестированы для лечения дисменореи в рандомизированных клинических исследованиях с многообещающими результатами. Данные о пищевых добавках не подтверждают качественную эффективность какой-либо конкретной добавки, при этом отсутствуют данные о их безопасном применении[703]. Вегетарианская диета с низким содержанием жиров [704], рацион, богатый молочными продуктами [705] или омега-3 жирными кислотами [706], а также добавление витамина E [707, 708], согласно некоторым сообщениям, были эффективны в лечении первичной дисменореи.

Более новые лекарства, которые включают антагонистов кальция, такие как нифедипин, также эффективны, потому что они предотвращают сокращение матки [709–711]. Магнезия [712] и глицерилтринитрат [713] использовались для лечения первичной дисменореи. Снижение NO, который расслабляет гладкую мускулатуру матки, также может способствовать усилению сокращений, связанных с дисменореей [714]. Цитрат силденафила, специфический ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа, предотвращает деградацию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ); усиливает локальное действие NO и является эффективным средством для лечения первичной дисменореи [715].

В дополнение к простаноидам другие утеротонические вещества, включая продукты липоксигеназы, вазопрессин и окситоцин, могут играть роль в дисменорее. Таким образом, антагонисты рецептора V_1 и рецептора окситоцина имеют терапевтический эффект у пациенток с дисменореей.

Основная библиография

Bulun SE: Uterine fi broids. *N Engl J Med* 369 (14): 1344–1355, 2013.

Cha PC, Takahashi A, Hosono N, et al: A genome-wide association study identifi es three loci associated with susceptibility to uterine fi broids. *Nat Genet* 43 (5): 447–450, 2011.

Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al: Ulipristal acetate versus placebo for fi broid treatment before surgery. *N Engl J Med* 366 (5): 409–420, 2012.

Gupta JK, Sinha AS, Lumsden MA, et al: Uterine artery embolization for symptomatic uterine fi broids. *Cochrane Database Syst Rev* (12): CD005073, 2014.

Laughlin SK, Hartmann KE, Baird DD: Postpartum factors and natural fi broid regression. *Am J Obstet Gynecol* 204 (6): 496.e1–496.e6, 2011.

Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, et al: The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 116 (5): 1197–1205, 2010.

Makinen N, Mehine M, Tolvanen J, et al: MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science* 334 (6053): 252–255, 2011.

Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, et al: Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 90 (6): 967–973, 1997.

Mehine M, Kaasinen E, Makinen N, et al: Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing. *N Engl J Med* 369 (1): 43–53, 2013.

Munro MG, Critchley HO, Broder MS, et al: FIGO classifi cation system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 113 (1): 3–13, 2011.

Stewart EA: Uterine fi broids: the complete guide, Baltimore, 2007, Johns Hopkins University Press.

Stewart EA: Clinical pratice. Uterine fi broids. *N Engl J Med* 372 (17): 1646–1655, 2015.

Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J, et al: Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. *Obstet Gynecol* 110 (2 Pt 1): 279–287, 2007.

Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, et al: Uterine fi broids. *Nat Rev Dis Primers* 2: 16043, 2016.

Wong CL, Farquhar C, Roberts H, et al: Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD002120, 2009.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ГЛАВА 27

Эндокринные заболевания беременности

Андреа Дж. Эдлоу
Эррол Р. Норвиц

Сахарный диабет

- Беременность — это диабетогенное состояние. Контроль над метаболизмом материнской глюкозы осуществляется совместно матерью и фетоплацентарным комплексом. Такие изменения, как резистентность к инсулину и снижение периферического поглощения глюкозы, обеспечивают непрерывное поступление глюкозы в развивающийся плод.
- Фетоплацентарный комплекс отвечает за вызванную беременностью резистентность к инсулину главным образом за счет выработки антиинсулиновых гормонов, включая гормон роста, человеческие хорионические соматомаммотропины, кортизол и прогестерон.

Влияние беременности на метаболизм материнской глюкозы

Нормальную беременность можно рассматривать как диабетогенное (продиабетическое) состояние с признаками инсулинорезистентности, материнского гиперинсулинизма и сниженного периферического поглощения глюкозы. Эти эндокринные изменения, возникающие в основном в результате выработки антиинсулиновых гормонов плацентой (см. главу 11), призваны обеспечить непрерывное поступление глюкозы для развивающегося и растущего плода. Поэтому во время беременности контроль за метаболизмом глюкозы у матери осуществляется совместно матерью и фетоплацентарным комплексом. Эндокринные и молекулярные механизмы, с помощью которых фетоплацентарный комплекс способен восстанавливать углеводное гомеостатическое равновесие в организме матери, неясны, но, вероятно, связаны с действием нескольких плацентарных гормонов. К таким гормонам относятся гормон роста (ГР), человеческие хорионические соматомаммотропины (ХС; плацентарные лактогены), кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), кортизол и прогестерон.

Изменения в продукции и действии инсулина во время беременности

Основные функциональные изменения происходят в продукции и действии инсулина во время беременности. β-Клетки в островках Лангерганса внутри поджелудочной железы — клетки, ответственные за выработку инсулина, подвергаются гиперплазии, что приводит к гиперсекреции инсулина и увеличению циркулирующего уровня инсулина на протяжении всей беременности [1–3]. Этот механизм, наряду с гемодилюцией беременности и первоначальной повышенной реактивностью клеток на циркулирующие уровни инсулина [4–6], вероятно, ответственен за гипогликемию, наблюдаемую натощак в ранние сроки беременности. Однако по мере прогрессирования беременности периферическая резистентность к инсулину возрастает [4–7]. В попытке преодолеть это сопротивление поджелудочная железа еще больше увеличивает секрецию инсулина. Этот компенсаторный ответ служит для возвращения уровня циркулирующей глюкозы у матери к нормальному диапазону, но приводит также к хронически повышенному уровню инсулина (как в состоянии голодания, так и после еды), к постпрандиальной гипергликемии, характеризующей нормальную беременность [8], и к гиперплазии островковых клеток.

Гиперплазия и экспансия β-клеток частично контролируются пролактином (ПРЛ) и ХС, которые оба вызывают увеличение количества панкреатических β-клеток во время беременности.

Инсулинорезистентность относится к снижению способности фиксированной концентрации циркулирующего инсулина стимулировать периферическое поглощение глюкозы адипоцитами и мышечными клетками. Это состояние может быть продемонстрировано либо тестом на толерантность к инсулину, либо нагрузочными тестами на глюкозу. Тест на толерантность к инсулину включает инъекцию стандартной дозы инсулина с последующим последовательным измерением

World peace!

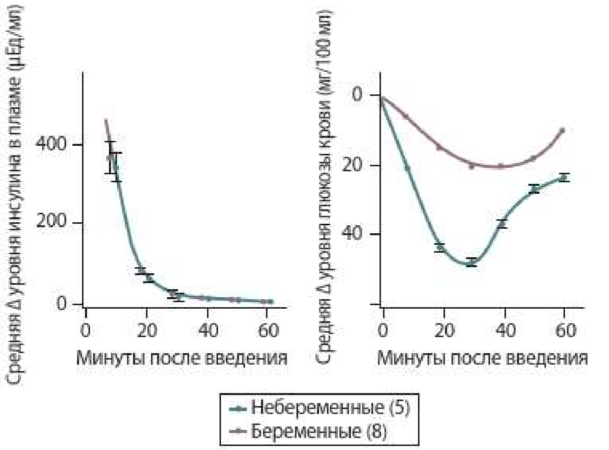


РИС. 27.1. Влияние беременности на клиренс инсулина и чувствительность к инсулину. *Слева* — внутривенное введение инсулина (0,1 ЕД/кг) приводит к одинаковым кривым клиренса циркулирующего инсулина у небеременных (*пустые круги*) и беременных (*закрашенные круги*) субъектов. *Справа* — у беременных женщин (*закрышенные круги*) внутривенное введение инсулина приводит к меньшему снижению циркулирующей глюкозы, чем у небеременных женщин. Притупленный биологический эффект инсулина при беременности предполагает, что беременность — это состояние инсулинорезистентности (Из: Burt RL, Davidson WF: Insulin half-life and utilization in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 43: 161, 1974, with permission from The American College of Obstetricians and Gynecologists)

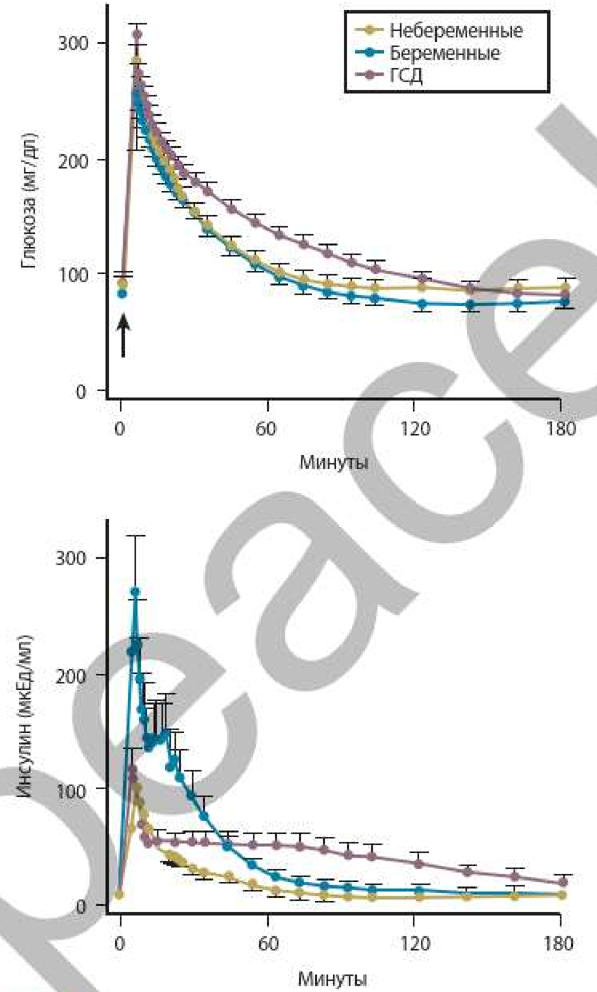


РИС. 27.2. Изменения уровня инсулина и глюкозы в ответ на внутривенное введение глюкозы. Сравнение реакций инсулина и глюкозы на быструю внутривенную инфузию глюкозы (300 мг/кг) у небеременных женщин, беременных женщин и беременных с гестационным сахарным диабетом (ГСД). При ГСД наблюдаются повышенные концентрации глюкозы и инсулина, что позволяет предположить, что это состояние является инсулинорезистентным. *Стрелка* указывает на момент инъекции глюкозы (Из: Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman B: Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 162:1008, 1990)

уровня глюкозы в крови. Клиренс инсулина из кровообращения при беременности не изменяется (*рис. 27.1*) [11]. Период полувыведения инсулина составляет примерно 7 минут как до, так и во время беременности [11]. Однако у беременных женщин введение инсулина приводит к меньшему снижению циркулирующей глюкозы, чем у небеременных женщин (см. 27.1). Кроме того, при беременности внутривенное (*рис. 27.2*) или пероральное (*рис. 27.3*) поступление глюкозы вызывает более выраженную гиперинсулинемию по сравнению с небеременным состоянием [4], что приводит к относительной гиперинсулинемии после еды. Все эти данные свидетельствуют в пользу того, что беременность является инсулинорезистентным состоянием.

Поступление глюкозы в адипоциты и скелетные мышечные клетки опосредуется транспортными белками глюкозы — GLUT-1 и GLUT-4. GLUT-1 отвечает за базовый транспорт глюкозы и не реагирует на инсулин. Инсулин увеличивает поглощение глюкозы в клетках, стимулируя транслокацию GLUT-4 из внутриклеточных участков на клеточную поверхность [13, 14]. До 75% инсулинзависимой утилизации глюкозы происходит в скелетных мышцах, тогда как жировая ткань составляет лишь небольшую долю [15]. При некоторых беременностях, осложненных гестационным диабетом, GLUT-4 заметно снижается и не может транслоцироваться на поверхность клетки при стимуляции инсулином, что приводит к снижению транспорта глюкозы как в базовом, так и в инсулиностимулированном состояниях [16]. Вместе эти данные позволяют предположить, что периферическая инсулинорезистентность, характеризующая беременность, вероятно, является результатом нескольких интегрированных механизмов, включая снижение числа рецепторов инсулина, дефект «пострецептора» в действии инсулина и изменения в транспортных системах глюкозы [15–18]. Пострецепторные механизмы, способствующие инсулинорезистентности на поздних сроках беременности, возникают в скелетных мышцах на уровне β-субъединицы рецептора инсулина, на уровне субстрата рецептора инсулина-1 (IRS-1), а также в цитоплазме, где повышенная свободная внутрицитоплазматическая p85α регуляторная субъединица фосфатидилинозитол-3-киназы приводит к снижению способности инсулина стимулировать ассоциацию каталитических белков с IRS-1 [19, 20]. Вместе эти изменения в инсулиновом сигнальном пути, вероятно, приводят к меньшему поглощению глюкозы в скелетных мышцах.

Нарушение подавления неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) у беременных женщин

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

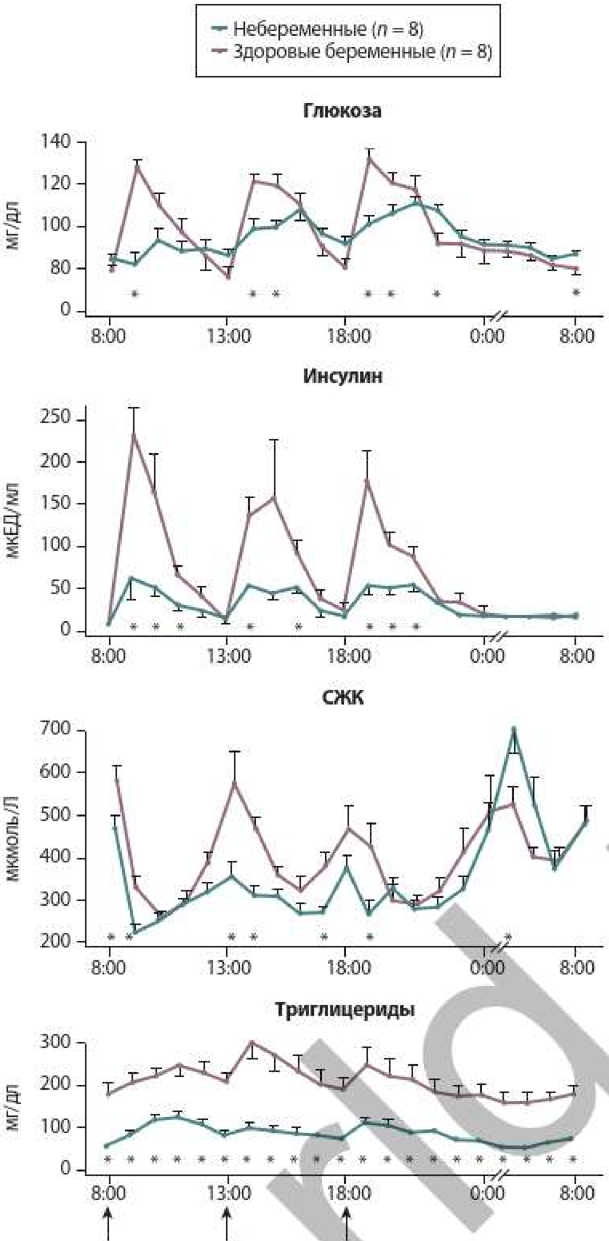


РИС. 27.3. Влияние беременности на углеводный и липидный обмен после еды и натощак. Сравнение реакций глюкозы, инсулина, свободных жирных кислот и триглицеридов на 24-часовые периоды кормления и голодания у небеременных (*пустые круги*) и здоровых беременных в третьем триместре (*закрашенные круги*). В сытом состоянии (*звездочка*) беременность ассоциирована с повышенным уровнем циркулирующей глюкозы и инсулина. В состоянии голодания беременность ассоциирована со снижением уровня глюкозы ниже тех, которые наблюдаются в небеременном состоянии. *Стрелки* указывают время приема пищи. СЖК — свободные жирные кислоты (Из: Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N: Carbohydrate metabolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 140:730, 1981)

предполагает еще один механизм инсулинорезистентности во время беременности. Было продемонстрировано, что НЭЖК ухудшает стимулированное инсулином поглощение глюкозы печенью и утилизацию глюкозы во всем организме [21]. Нарушение подавления НЭЖК эндогенного инсулина наблюдается среди беременных, проходящих гиперинсулинемический клэмп-тест [22]. Таким образом, неадекватно повышенные уровни НЭЖК могут играть определенную роль в резистентности к инсулину, наблюдаемой во время беременности. Дисрегуляция НЭЖК была вовлечена как в инсулинорезистентность при нормальной беременности, так и в снижение секреции инсулина при гестационном диабете и была предложена в качестве патофизиологической связи между гестационным диабетом и последующим развитием диабета 2-го типа (СД2) [23–25].

Фетоплацентарные контррегуляторные гормоны

Хотя молекулярные механизмы еще не полностью выяснены, фетоплацентарный комплекс явно ответственен за вызванную беременностью инсулинорезистентность, оказывая свое действие в основном за счет производства контррегуляторных (контринсулярных) гормонов. Инсулин способствует усвоению глюкозы адипоцитами и мышечными клетками. Контррегуляторные гормоны ингибируют инсулин-опосредованное поглощение глюкозы адипоцитами и мышечными клетками, действуя в основном на пострецепторном уровне. К таким гормонам относятся, в частности, ГР, ХС, кортизол и прогестерон.

Плацентарный гормон роста и человеческий хорионический соматомаммотропин

Плацентарный ГР отличается от гипофизарного ГР 13 аминокислотными (191 нуклеотид) заменами [26] и циркулирует по меньшей мере в трех изоформах: 22, 24 и 26 кДа [27]. ХС — это одноцепочечные белки, продуцируемые в основном синцитиотрофобластом с высокой степенью гомологичности последовательностей как с ГР, так и с ПРЛ. У приматов гены ХС, по-видимому, произошли от предшественника гена ГР; у других видов, с другой стороны, плацентарные лактогены, по-видимому, произошли от предшественника гена ПРЛ. Из-за этих различий в эволюции мы решили использовать термин «человеческие хорионические соматомаммотропины» для обозначения данных генов в совокупности [28]. Доминирующая изоформа ХС имеет в своем составе 191 аминокислоту, с молекулярной массой 23 кДа [26, 29]. ХС имеет высокое сродство к рецепторам ПРЛ, но низкое — к рецепторам ГР, что позволяет предположить, что он функционирует в основном как лактоген, а не как соматоген во время беременности. И наоборот, плацентарный ГР связывается с высоким сродством с рецепторами ГР, но низким сродством с рецепторами ПРЛ [30]. Таким образом, к середине беременности эндокринологическая среда представляет собой один из высоких уровней двух лактогенных гормонов (ПРЛ и ХС) и плацентарного ГР, который действует почти исключительно как соматоген. ХС также секретируется непосредственно в кровеносную систему плода, но присутствует в гораздо более низких уровнях, чем ПРЛ плода. Плацентарный ГР, однако, обнаруживается только в материнской крови [31, 32].

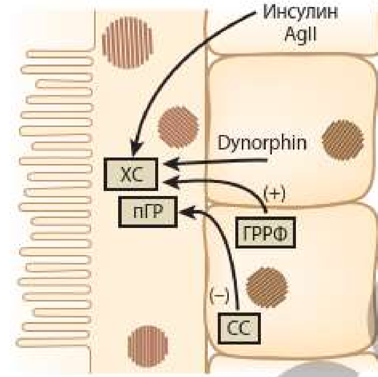
Факторы, регулирующие синтез и секрецию ГР и ХЧ, до конца не изучены, но соматостатин и ГР-рилизинг-гормон, продуцируемые цитотрофобластом,

World peace!

могут играть ингибирующую и стимулирующую роли соответственно [33–35]. Дополнительная регуляция ХС может быть обеспечена инсулином и ангиотензином II, которые оба стимулируют высвобождение ХС [36, 37], а также динорфином (*рис. 27.4*) [38]. Это плацентарная эндокринная и паракринно-аутокринная регуляторная система подобна той, что наблюдается в гипоталамо-гипофизарной оси, что привело доктора Сэмюэля Йена к тому, чтобы называть плаценту «третьим мозгом» [39].

Гипофизарный ГР секретируется пульсирующим образом из переднего гипофиза матери и может быть измерен в материнской сыворотки в течение всего первого триместра беременности [41]. После этого, однако, секреция ГР гипофизом постепенно снижается. К третьему триместру беременности секреция гипофиза ГР эффективно подавляется и не может быть восстановлена путем гипогликемического стимула или введением аминокислот (что будет обсуждаться далее в этой главе) [42, 43]. Напротив, циркулирующие концентрации плацентарного ГР, кодируемого геном hGH-V (плацентарный GH) и экспрессируемого исключительно в плаценте, прогрессивно увеличиваются в течение второго и третьего триместров беременности [41, 44]. Аналогичные различия наблюдаются и в экспрессии генов ХС. Например, на 8-й неделе беременности гены hCS-A и hCS-B экспрессируются в плаценте одинаково, однако к концу беременности экспрессия hCS-A в 5 раз превышает экспрессию hCS-B. Результаты исследований радиорецепторного анализа показывают, что относительный вклад в циркулирующую ГР-подобную активность во время беременности составляет 85% от hGH-V (плацентарный GH), 12% от ХС и менее 3% от hGH-N (гипофизарный ГР) [45]. Множественные гены, множественные виды мРНК (как в генах hCS-L и hGH-V, которые производят два различных транскрипта мРНК на основе альтернативных сайтов сплайсинга для каждого гена) [46] и различия в посттрансляционной модификации приводят к появлению множества изоформ этих ключевых плацентарных гормонов. Потенциальные телеологические преимущества наличия нескольких плацентарных ГР-подобных генов заключаются в обеспечении того, что плацента может генерировать достаточное количество ГР-подобных гормонов для регулирования метаболизма матери и плода, а также в минимизации риска прерывания беременности из-за функционального «нокаута» любого отдельного гена.

Во время беременности происходит значительный переход в локусе контроля оси ГР от материнского гипоталамо-гипофизарного комплекса к плаценте. Циркулирующие уровни плацентарного ГР и ХС повышаются на протяжении всей беременности. Эти белки действуют через поверхностные рецепторы клеток. Рецепторы ГР и ПРЛ принадлежат к суперсемейству цитокиновых рецепторов, которые имеют высокую степень гомологии последовательностей [28] для стимуляции продукции инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). Циркулирующие концентрации ИФР-1 в сыворотке крови матери увеличиваются на протяжении всей беременности, достигая пика в конце



Синцитиотрофобласт Цитотрофобласт

РИС. 27.4. Регуляция плацентарных контринсулярных гормонов. Схематическое изображение потенциальной плацентарной регуляторной системы, включающей ГР-релизинг фактор (ГРРФ), соматостатин (СС), человеческий хорионический соматомаммотропин (ХС) и плацентарный гормон роста (пГР). Также показана модулирующая роль динорфина, инсулина и ангиотензина II (AgII). Плацента имеет эндокринные регуляторные системы, которые параллельны таковым в материнском и фетальном гипоталамо-гипофизарном звеньях. Йен предположил, что плацента — это «третий мозг»

беременности [47, 48]. Это увеличение ИФР-1 также наблюдалось у беременной с карликовостью с полным дефицитом гипофизарного ГР [42] и предполагало, что плацентарные гормоны могут опосредовать этот эффект. Концентрация ИФР-связывающего белка-1 (ИФРСБ-1) повышается в первом триместре, достигает пика примерно на 12–14-й неделях беременности, а затем остается стабильной в течение оставшейся части беременности [49]. Уровень несвязанной фракции (биодоступной) ИФР-1, следовательно, увеличивается по мере развития беременности, и, вероятно, способствует подавлению гена *h*GH-N (гипофизарного ГР) во второй половине беременности.

В циркуляции ГР может существовать в свободном виде или быть связанным с ГР-связывающим белком (GHBP). Примерно 30% циркулирующего ГР связывается с GHBP и поэтому биологически не активен [50]. Veldhuis и коллеги предположили, что GHBP может служить буфером для предотвращения слишком низкого уровня свободного (биодоступного) ГР между секреторными импульсами [51]. GHBP является эктодоменом более крупного клеточного рецептора ГР и высвобождается в циркуляцию после протеолитического расщепления родительской молекулы. Поэтому вполне вероятно, что циркулирующие концентрации GHBP параллельны концентрации клеточного ГР-рецептора в таких важных органах-мишенях, как печень. Эти взаимоотношения позволяют достигнуть баланса между действием ГР (опосредованным рецептором ГР) и инактивацией (путем связывания с GHBP). Чем выше уровень циркулирующего GHBP, тем выше концентрация клеточных ГР-рецепторов и тем выше чувствительность клеток к действию ГР. Концентрация GHBP имеет тенденцию снижаться по мере развития беременности [52], хотя причина этого изменения и его физиологическое значение остаются неясными.

Эта система не является предпосылкой для успешной беременности, поскольку нормальная беременность

WorldPeace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

возможна у женщин с карликовостью Ларона, у которых отсутствуют как рецептор ГР, так и GHBP [53]. Однако аберрации в этой системе могут быть связаны с осложнениями беременности. Например, было показано, что уровень GHBP значительно выше у женщин с гестационным диабетом по сравнению со здоровыми женщинами [54]. Это наблюдение позволяет предположить, что концентрация рецепторов ГР также повышается у женщин с гестационным диабетом, что приводит к определенной степени сенсибилизации к воздействию ГР и ХС. Повышенная чувствительность к эффектам циркулирующего ГР может объяснить многие эндокринные изменения, наблюдаемые при гестационном диабете, включая резистентность к инсулину, более высокие уровни глюкозы в сыворотке крови и повышенную частоту макросомии плода.

При нормальной и патологической беременности отмечались различные уровни плацентарного ГР и ХС. Низкие материнские уровни плацентарного ГР и ХС были отмечены при беременности, осложненной артериальной гипертензией, преэклампсией и задрежкой внутриутробного развития плода (ЗВУР) [55, 56]. И наоборот, высокие уровни ХС были отмечены в крови беременных матерей с гестационным диабетом [57, 58].

Маточно-плацентарная недостаточность, наблюдаемая при преэклампсии и других материнских гипертензивных расстройствах, может непосредственно приводить к снижению экспрессии плацентарного ГР, уровня материнского липолиза и материнского ИФР-1 [31].

Уровень циркулирующих плацентарного ГР (hGH-V), ИФР-1 и ИФРСБ, по-видимому, коррелирует с весом при рождении. Например, снижение уровня как плацентарного ГР, так и ИФР-1 было связано с ЗВУР [61]. Снижение уровня плацентарного ГР обусловлено как уменьшением массы плаценты, так и уменьшением плотности плацентарных ГР-секретирующих клеток [62]. Существует также сильная обратная корреляция между концентрацией материнского ИФРСБ-1 и массой тела при рождении как при доношенной беременности, так и при преждевременных родах [63, 64]. Чем выше концентрация ИФРСБ-1, тем ниже циркулирующий уровень несвязанного (биодоступного) ИФР-1 и тем ниже масса тела при рождении. Кроме того, некоторые исследователи сообщили о положительной корреляции между массой тела при рождении и циркулирующими концентрациями ИФР-1 у плода и новорожденного [65, 66].

Напротив, материнская гипергликемия может увеличить массу плаценты и плода за счет индукции ИФР-2 и фетальной гиперинсулинемии [67]. Увеличенные запасы материнского жира могут снижать уровень адипонектина в плазме крови и таким образом повышать экспрессию ХС за счет снижения супрессии адипонектина [68]. Повышенный уровень ХС в кровообращении плода может способствовать развитию гиперинсулинемии плода через индукцию репликации β-клеток, увеличивая прирост массы плода [31, 69, 70]. Вместе эти данные позволяют предположить, что ГР, ХС, ИФР-1, а также их связывающие белки (GHBP и ИФРСБ) могут играть важную роль в регулировании роста плода и исхода беременности, и что эти эндокринные факторы могут регулироваться как матерью, так и фетоплацентарным комплексом.

Кортизол

Кортизол — это мощный диабетогенный гормон. Он способствует липолизу в адипоцитах и расщеплению белка в мышцах, что приводит к увеличению циркулирующих свободных жирных кислот и аминокислот [71]. Уровень АКТГ и кортизола повышается при беременности [72]. Увеличение АКТГ обусловлено, по крайней мере частично, увеличением продукции кортиколиберина плацентой (обсуждается далее в этой главе). Значительная часть увеличения общей концентрации кортизола при беременности обусловлена избыточной продукцией кортикостероид-связывающего глобулина печенью под влиянием эстрогенов. Однако существует также значительное увеличение экскреции свободного кортизола с мочой во время беременности, что позволяет предположить, что циркулирующие уровни свободного кортизола также могут быть повышены [73]. Относительный вклад увеличения циркулирующего свободного кортизола в инсулинорезистентность беременных неясен.

Прогестерон

Было показано, что высокие концентрации прогестерона вызывают инсулинорезистентность в культурах клеток и у лабораторных животных, снижая число рецепторов инсулина и вызывая пострецепторный дефект в действии инсулина, хотя точный механизм еще предстоит полностью выяснить [74–76]. Высокие концентрации циркулирующего прогестерона могут способствовать развитию инсулинорезистентности, связанной с беременностью.

При голодании

У небеременных женщин существует постоянная потребность в поддержании циркулирующей концентрации глюкозы для работы мозга. Во время ночного голодания глюкоза высвобождается из печени как за счет гликогенолиза (расщепление запасов гликогена — 75%), так и за счет глюконеогенеза (производство глюкозы из циркулирующих метаболических предшественников — 25%). Предшественники глюконеогенеза включают пируват, аланин (из мышц), глицерин (из распада триглицеридов в жировой ткани) и лактат (из анаэробного метаболизма).

Беременность связана с повышенной потребностью в глюкозе и аланине, которые необходимы развивающемуся плоду. Таким образом, состояние голодания во время беременности характеризуется быстрым и часто выраженным снижением концентрации глюкозы и аланина в сыворотке крови матери. С этими изменениями связано увеличение циркулирующих уровней свободных жирных кислот (полученных в результате распада триглицеридов в жировых клетках) и кетоновых тел (см. рис. 27.3; *табл. 27.1*) [77, 78]. Гиперкетонемия, характеризующая позднюю беременность, является результатом усиленного липолиза, который, вероятно, обусловлен, в свою очередь, инсулинорезистентностью

Табл. 27.1 Материнские концентрации глюкозы, инсулина, глюкагона, аминокислот, аланина, свободных жирных кислот и холестерина натощак на поздних сроках беременности по сравнению с небеременным состоянием

Показатель	Единицы измерения (среднее ± стандартная ошибка среднего)	
	небеременное состояние	поздние сроки беременности
Глюкоза (мг/дл)	79 ± 2,4	68 ± 1,5*
Инсулин (μ/мл)	9,8 ± 1,1	16,2 ± 2,0*
Глюкагон (пг/мл)	126 ± 6,1	130 ± 5,2
Аминокислоты (μМ)	3,82 ± 0,13	3,18 ± 0,11*
Аланин (μМ)	286 ± 15	225 ± 9*
Свободные жирные кислоты (мг/дл)	76 ± 7	181 ± 10*
Холестерин (мг/дл)	163 ± 8,7	205 ± 5,7*

*P < 0,05 (Из: Freinkel N, Metzger BE, Nitzan M, et al: Facilitated anabolism in late pregnancy: some novel maternal compensations for accelerated starvation. In Malaisse WJ, Pirart J, editors: Diabetes international series cri312. Amsterdam, 1973, Excerpta Medica, p 474.)

адипоцитов, вызванной главным образом плацентарными контринсулярными гормонами.

Во время беременности ускорение катаболизма липидов во время голодания помогает матери полагаться на жир как на основной источник энергии, таким образом сводя к минимуму катаболизм белка (сохранение мышечной массы) и позволяя как глюкозе, так и аминокислотам использоваться преимущественно плодом [8]. Эти метаболические адаптации были названы Фрейнкелем «ускоренным голоданием» [79]. Несмотря на то что это полезный описательный термин, данная характеристика беременности в значительной степени неточна, поскольку известно, что жировая масса значительно увеличивается во время беременности [80].

Сытое состояние

Многие из метаболических и эндокринных адаптаций, связанных с беременностью, предназначены для поддержания преимущественной и непрерывной подачи метаболического топлива от матери к плоду, что диктуется постепенно возрастающими потребностями растущего плода. Плацента относительно непроницаема для жира, но легко переносит глюкозу, аминокислоты и кетоновые тела из материнского кровообращения в фетальное.

Беременность ассоциирована с гиперлипидемией как при голодании, так и в сытом состоянии. Общая концентрация липидов в плазме крови постепенно повышается после 24 недель беременности. Увеличение содержания триглицеридов, холестерина и свободных жирных кислот оказывается значительным (*рис. 27.5, 27.6*; см. табл. 27.1) [8, 78, 81, 82]. Уровень липопротеидов высокой плотности повышается на ранних сроках беременности, а концентрация липопротеидов низкой плотности повышается на поздних сроках беременности [81, 82].

Во время беременности пероральная глюкозная нагрузка связана с большим увеличением концентрации циркулирующей глюкозы, меньшим снижением содержания свободных жирных кислот и большим повышением уровня триглицеридов сыворотки крови,

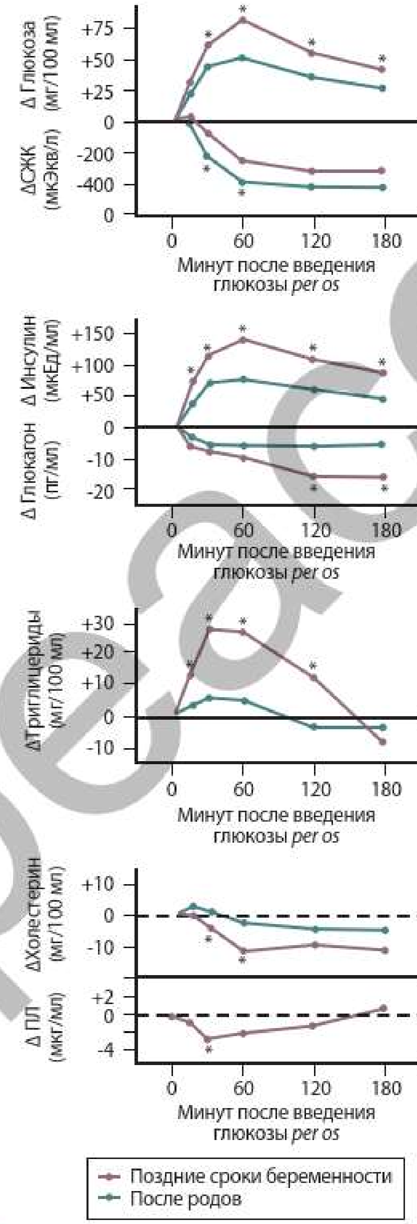


РИС. 27.5. Влияние беременности на кратковременный углеводный и липидный обмен после перорального приема глюкозы. Различия в метаболическом ответе на пероральную нагрузку глюкозой у беременных (*закрашенные круги*) и небеременных (*пустые круги*) испытуемых. СЖК — свободные жирные кислоты; ПЛ -плацентарный лактоген человека (хорионический соматомаммотропин) (Из: Freinkel N, Metzger BE, Nitzan M, et al: Facilitated anabolism in late pregnancy: some novel maternal compensations for accelerated starvation. In Malaisse W, Pirart J, editors: Diabetes international series 312. Amsterdam, 1973, Excerpta Medico, p. 474)

чем в небеременном состоянии (см. рис. 27.5) [8, 78]. Аналогичный эффект наблюдался при беременности после приема пищи (см. рис. 27.3) [8]. Эти адаптации позволяют матери использовать главным образом доступные триглицериды, глицерин и свободные жирные кислоты в качестве метаболического топлива после еды, а также сохранять глюкозу и аминокислоты для преимущественного использования плодом (*рис. 27.7*). Причиной этих метаболических изменений, вероятно, является липолитическое действие плацентарных

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

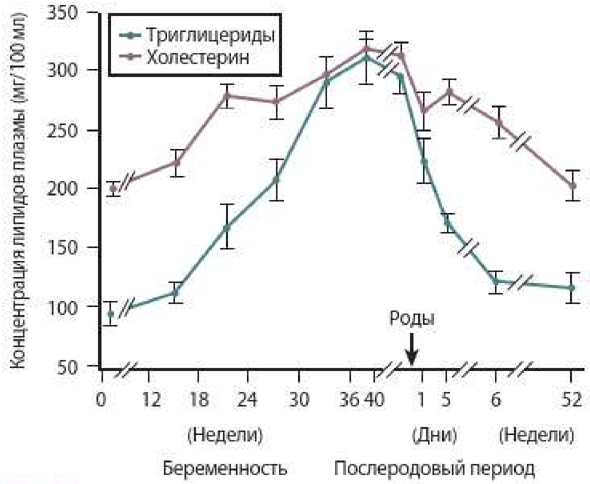


РИС. 27.6. Изменение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови во время беременности и в послеродовом периоде. Концентрацию липидов натощак измеряли последовательно на протяжении всей беременности, во время родов, в послеродовом периоде и через 12 месяцев. Результаты — среднее значение + стандартная ошибка среднего (Из: Potter JM, Nestel PJ: The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 133:165, 1979)

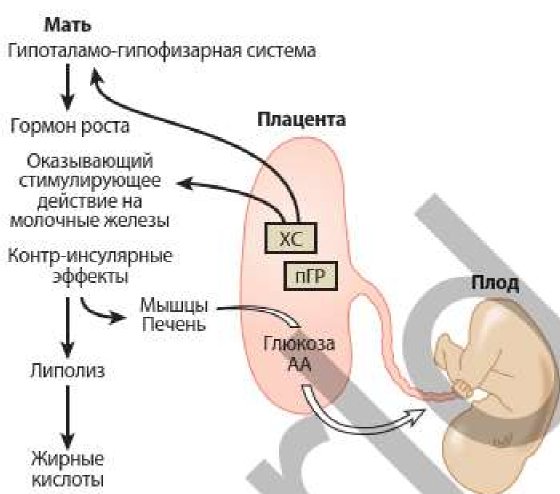


РИС. 27.7. Влияние беременности на углеводный обмен матери. Предложена функциональная роль хорионического соматомаммотропина человека (ХС) и плацентарного гормона роста (пГР) в регулировании метаболического гомеостаза матери с преимущественным переносом аминокислот (АА) и глюкозы к плоду. Материнский метаболизм зависит от триглицеридов и жирных кислот. ГР — гормон роста

контррегуляторных гормонов (ГР, ХС, кортизол и прогестерон), которые способствуют липолизу во время голодания и гипертриглицеридемии после еды.

Гестационный диабет

- Гестационный сахарный диабет (ГСД) трудно отличить от диабета препрегнантного возраста. Нет единого мнения о том, должны ли женщины с положительным результатом скрининга на диабет в первом триместре беременности иметь уникальное обозначение.
- Также отсутствует единое мнение о том, как и когда проводить скрининг на гестационный диабет. Некоторые выступают за одноэтапный процесс скрининга (75 г, 2-часовой пероральный тест на толерантность к глюкозе [ПГТТ]), в то время как другие выступают за двухэтапный скрининг (50 г, 1-часовой тест толерантности к глюкозе [ГТТ], а затем 100 г, 3-часовой ПГТТ для диагностики, если первоначальный тест положительный).
- Гестационный диабет ассоциирован с повышенной заболеваемостью матери и плода, включая, но не ограничиваясь повышенным риском гипертензивных нарушений беременности, кесарева сечения, макросомии плода, мертворождения и неонатальной гипогликемии.
- Баланс фактических данных свидетельствует о том, что лечение гестационного диабета для оптимизации гликемического контроля снижает риск развития преэклампсии, макросомии плода и дистоции плечиков. Как пероральные препараты (глибурид, метформин), так и инсулин являются общепринятыми методами лечения.

В зависимости от группы обследованных пациентов и используемых диагностических критериев ГСД осложняет от 6 до 20% всех беременностей в Соединенных Штатах [86, 87]. Распространенность заболевания со временем увеличивается, вероятно, из-за увеличения среднего возраста и веса матери [88–90]. Классификация сахарного диабета Американской диабетической ассоциации (ADA) обобщена во *вставке 27.1* [86, 87]. ГСД ранее определялся как любая степень непереносимости углеводов, впервые обнаруженная во время беременности [19]. Американский конгресс акушеров и гинекологов (ACOG) по-прежнему поддерживает эту терминологию [91].

Отчасти из-за растущей распространенности ожирения среди молодых женщин все большая доля женщин будет иметь недиагностированный СД2 во время скрининга на гестационный диабет. Чтобы учесть этот повышенный потенциал прегестационного диабета, в 2010 г. Международная ассоциация диабета и исследовательской группы по беременности (IADPSG) рекомендовала изменить классификацию диабета, диагностируемого во время беременности, на явный или гестационный [92]. ADA и ВОЗ одобрили эту рекомендацию [86, 93]. Явный диабет (IADPSG) или сахарный диабет во время беременности (ВОЗ) будет диагностирован при первоначальном пренатальном визите (при условии, что визит происходит в первом триместре) у женщин, удовлетворяющих любому из следующих критериев:

- глюкоза плазмы натощак 126 мг/дл (7,0 ммоль/л) или выше, *или*
- 2-часовая глюкоза плазмы 200 мг/ дл (11,1 ммоль/л) или больше во время ПГТТ, *или*
- гемоглобин A1C 6,5% (48 ммоль/моль) или выше, *или*
- глюкоза плазмы 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) или больше у пациента с классическими симптомами гипергликемии [86].

В соответсвии с ADA, ГСД затем будет определяться как «диабет, диагностированный во втором или третьем триместре беременности, который явно не является диабетом 1-го или 2-го типа» [86]. ACOG не рассматривает вопрос о том, должно ли быть уникальное

World peace!

Вставка 27.1. Классификация сахарного диабета в соответствии с Американской диабетической ассоциацией

Сахарный диабет 1-го типа обусловлен дисфункцией клеток, обычно приводящей к абсолютной недостаточности инсулина.
Сахарный диабет 2-го типа приводит к прогрессирующей потере секреции инсулина на фоне инсулинорезистентности.
Гестационный сахарный диабет диагностируется во втором или третьем триместре беременности, не является явно выраженным сахарным диабетом.
Другие типы
- Генетические дефекты углеводного обмена (т.е. сахарный диабет взрослого типа у молодых [MODY]).
- Нарушения экзокринной функции поджелудочной железы.
- Лекарственно или химически индуцированный диабет.
- Инфекции.
- Редкие формы иммунно-опосредованного диабета.
- Генетические синдромы, иногда связанные с диабетом.

обозначение для женщин, имеющих положительный скрининг на диабет в первом триместре беременности [91].

Скрининг на гестационный диабет

У пациентов с ГСД обычно протекает бессимптомно. Многие эксперты и организации, включая ACOG, ADA, ВОЗ и группу профилактических служб США (USPSTF), в частности, рекомендовали проводить скрининг всех беременных женщин на наличие ГСД [86, 91, 93, 94]. ВОЗ рекомендовала использовать 2-часовой ПГТТ с 75 г глюкозы для скрининга и диагностики [93]. Соединенное Королевство также приняло 2-часовой ПГТТ для скрининга и диагностики, но не рекомендует проводить всеобщий скрининг [95, 96]. ACOG рекомендует всеобщий скрининг с селективным, риск-ориентированным подходом к скринингу в первом триместре [91]. В соответствии с принятым в 2013 г. Национальным институтом здоровья детей и развития человеческого потенциала имени Юнис Кеннеди Шрайвер консенсусом по диагностике гестационного диабета ACOG рекомендует проводить скрининг с использованием 1-часового ГТТ с 50 г глюкозы, а затем 3-часовой ПГТТ со 100 г глюкозы для постановки диагноза, если ГТТ оказывается положительным [91, 97]. Самые последние рекомендации исследовательской группы IADPSG предполагают универсальный скрининг на сроке беременности от 24 до 28 недель с использованием 2-часового ПГТТ с 75 г глюкозы, а также скрининг женщин высокого риска на предгестационный диабет с использованием глюкозы плазмы натощак или уровня гликированного гемоглобина A1C при первом пренатальном визите [19]. Категория низкого риска, которую некоторые рекомендуют исключить из скрининга на ГСД, включает женщин в возрасте до 25 лет, имеющих нормальный ИМТ, не имеющих родственников первой степени с этим заболеванием и не являющихся членами этнических или расовых групп с высокой распространенностью диабета (латиноамериканцы, коренные американцы, азиаты или афроамериканцы).

Скрининг традиционно проводится на сроке от 24 до 28 недель беременности [98, 99]. Для женщин из группы риска по недиагностированному СД2 (женщины с гестационным диабетом в анамнезе или СПКЯ, высоким ИМТ, стойкой глюкозурией, положительным семейным анамнезом на диабет, указанием на макросомию плода в прошлых беременностях или указанием на внезапную гибель плода на поздних сроках ранее) ранний скрининг на сахарный диабет во время беременности (или ГСД) должны быть выполнены при первом пренатальном визите [86]. Если ранний скрининг отрицательный, то скрининг следует повторить на сроке 24–28 недель.

Двухэтапный подход

В настоящее время не существует общепринятого стандарта скрининга и диагностики сахарного диабета при беременности. Скрининг на сахарный диабет во время беременности традиционно проводится в виде двухэтапного подхода. На первом этапе используется *тест с глюкозной нагрузкой*, также известный как *тест толерантности к глюкозе* (ГТТ). Впервые предложенный в качестве скринингового теста для ГСД O'Sullivan и соавт. в 1973 г. [100] ГТТ представляет собой пероральное назначение 50 г глюкозы, за которой следует измерение уровня глюкозы в венозной плазме через 1 ч [98, 101–103]. ГТТ считается положительным, если показатель глюкозы через 1 ч превышает ранее утвержденный порог. Пороговые значения были предложены как 130, 135 и 140 мг/дл [91, 98, 104]. Использование более низкого порогового значения приведет к увеличению частоты выявления женщин с ГСД, но также приведет к существенному увеличению числа ложноположительных результатов (*табл. 27.2*) [104, 105]. Не существует единого уровня, который следует рассматривать в качестве диагностического для ГСД [98, 104–107].

Второй этап двухэтапного подхода требует проведения 3-часового теста на толерантность к глюкозе (ГТТ), который проводится только в том случае, если первый этап оказывается положительным. Уровень глюкозы натощак не менее 105 мг/дл в условиях положительного первого этапа является прогностическим признаком аномальной ГТТ [107]. Во время беременности ГТТ включает в себя период воздержания от приема пищи в течение ночи и последующе назначение 100 г глюкозы перорально. Глюкоза венозной плазмы измеряется натощак и через 1 ч, 2 ч и 3 ч после глюкозной нагрузки.

Хотя существует общее согласие в том, что для подтверждения диагноза требуется два или более аномальных значения [98, 104], не существует общего мнения о значениях глюкозы, которые определяют верхний

Табл. 27.2. Скрининг на гестационный сахарный диабет, пероральный тест с глюкозной нагрузкой 50 г (Из: Kjos SL, Buchanan TA: Gestational diabetes mellitus. *N Engl J* Med 341:1749, 1999)

Граница уровня глюкозы	Доля женщин с положительным результатом теста (%)	Чувствительность метода по выявлению ГСД (%)
≥ 140 мг/дл (≥ 7,8 ммоль/л)	14–18	~ 80
≥ 130 мг/дл (≥ 7,2 ммоль/л)	20–25	~ 90

World bogacc!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 27.3. Диагностические пороги гестационного диабета при проведении теста на толерантность к глюкозе (100 г)

Время приема	Значения глюкозы в плазме мг/дл (ммоль/л)		
	Национальная группа по диабету*	Sacks и соавт. **	Carpenter и Coustan***
Натощак	105 (5,8)	96 (5,3)	95 (5,2)
Через 1 ч	190 (10,6)	172 (9,4)	180 (9,9)
Через 2 ч	165 (9,2)	152 (8,3)	155 (8,6)
Через 3 ч	145 (8,1)	131 (7,2)	140 (7,7)

*National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28: 1039, 1979; **Sacks DA, Abu-Fadil S, Greenspoon JS, Fotheringham N: Do the current standards for glucose tolerance testing in pregnancy represent a valid conversion of O'Sullivan's original criteria? *Am J Obstet Gynecol* 161: 638, 1989; ***Carpenter MW, Coustan DR: Criteria for screening teste for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 144: 768, 1982.

диапазон нормы во время беременности, и нет порога, который предсказывает неблагоприятный исход беременности. Даже однократное превышение нормальных значений было связано с увеличением частоты макросомии и травм во время родов [108].

Текущие референтные интервалы для 3-часового ГТТ представлены в *табл. 27.3*.

Одноэтапный подход

В 2010 г. IADPSG предложила одноэтапный подход к диагностике диабета во время беременности [92]. Впоследствии этот подход был одобрен ADA [86], ВОЗ [93] и Национальным институтом передового опыта в области здравоохранения и медицинской помощи (NICE) в Соединенном Королевстве [96], но не ACOG [91, 110]. Подход IADPSG поддерживает диагностику гестационного диабета у женщин, которые отвечают критериям, изложенным во *вставке 27.2*:

- уровень глюкозы плазмы крови натощак больше или равен 92 мг/дл (5,1 ммоль/л), но меньше 126 мг/дл (7,0 ммоль/л) в любом гестационном возрасте, *или*
- по крайней мере один аномальный результат 2-часового ПГТТ (75 г), который следует назначать на сроке от 24 до 28 недель беременности.
- Аномальные значения определяются как:
 - глюкоза плазмы крови натощак больше или равна 92 мг/дл (5,1 ммоль/л), но меньше 126 мг/дл (7,0 ммоль/л), *или*
 - значение через 1 ч, равное 180 мг/дл (10,0 ммоль/л) или более, *или*
 - значение через 2 ч, равное 153 мг/дл (8,5 ммоль/л) или более (см. вставку 27.2) [92].

Выбранные IADPSG пороговые значения для 2-часового ПГТТ основаны на данных исследования гипергликемии и неблагоприятных исходов беременности (HAPO) — многонационального многоцентрового проспективного обсервационного исследования более чем 23 000 беременностей, которое продемонстрировало непрерывную связь между уровнем материнской гликемии и неблагоприятными перинатальными исходами. По мере того как уровень материнской глюкозы натощак в плазме крови превышал 75 мг/дл, а значение 1- и 2-часовых тестов ПГТТ росли, с ними постоянно возрастали такие осложнения, как рождение

Вставка 27.2. Стратегия выявления и диагностики гипергликемических расстройств во время беременности*

Первый пренатальный визит

Измерение уровня глюкозы натощак, A1C у всех или только женщин высокого риска.**

- Если результаты указывают на манифестный диабет (глюкоза > 7,0 ммоль/л [126 мг/дл], A1C > 6,5%, «случайная» глюкоза плазмы ≥ 11,1 ммоль/л [200 мг/дл] с подтверждением):
 - лечение и последующее наблюдение как для ранее существовавшего диабета.
- Если результаты не диагностируют манифестный диабет и глюкоза ≥ 5,1 ммоль/л (92 мг/дл), но < 7,0 ммоль/л (126 мг/дл):
 - диагностировать ГСД.
- Если результаты не диагностируют манифестный диабет и глюкоза < 5,1 ммоль/л (92 мг/дл):
 - тест на ГСД от 24 до 28 недель беременности — ПГТТ с 75 гр глюкозы***.

Беременность на сроке 24–28 недель: диагностика ГСД

2-часовой ПГТТ с 75 г глюкозы: выполняется после ночного голодания у всех женщин, у которых ранее не было обнаружено явного диабета или ГСД во время тестирования в начале этой беременности.

- Диагностируйте манифестный диабет, если глюкоза > 7,0 ммоль/л (126 мг/ дл).
- Диагностируйте ГСД, если одно или несколько значений равно или превышает следующие пороговые значения:
 - глюкоза > 5,1 ммоль/л или 92 мг/дл;
 - глюкоза плазмы спустя 1 ч > 10,0 ммоль/л или 180 мг/дл;
 - глюкоза плазмы > 8,5 ммоль/л или 153 мг/дл.
- ПГТТ нормален, если все значения меньше вышеуказанных пороговых значений.

*Рекомендации следует применять к женщинам без известного диабета, предшествующего беременности. Послеродовое исследование уровня глюкозы следует проводить всем женщинам с диагнозом манифестного диабета во время беременности или ГСД; **Решение о проведении оценки уровня гликемии у всех беременных женщин при первом пренатальном визите или только у женщин с признаками, указывающими на высокий риск развития сахарного диабета, принимается на основе фоновой частоты нарушений метаболизма глюкозы в популяции и местных условий; ***Группа экспертов IADPSG пришла к выводу, что нет достаточных доказательств для того, чтобы знать, есть ли польза от тестирования в целях диагностики и лечения ГСД до обычных сроков 24–28 недель. (Данные модифицированы из: Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classifi cation of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 33(3): 676–682, 2010.)

крупных детей для гестационного возраста, повышенный уровень С-пептида пуповинной крови, неонатальная гипогликемия и частота кесарева сечения [111]. Выбранные пороговые значения IADPSG, таким образом, представляют собой средние значения глюкозы в исследовании HAPO, при которых в 1,75 раза были выше коэффициенты массы тела ребенка при рождении, С-пептида пуповинной крови (косвенный показатель фетальной гиперинсулинемии), а процент неонатального жира в организме превышал 90-й процентиль [111]. Женщины с одним или несколькими значениями выше этих пороговых значений имели в 2 раза более высокую частоту преэклампсии и крупных для гестационного возраста младенцев, а также более чем на 45% увеличилось число преждевременных родов и кесаревых сечений [111]. Алгоритм скрининга и диагностики ГСД, предложенный IADPSG, изложен во вставке 27.2.

Использование диагностических критериев IADPSG для манифестного и гестационного диабета позволило бы диагностировать сахарный диабет во время беременности у 18% женщин [92]. Потенциальный долгосрочный экономический эффект от внедрения руководящих принципов IADPSG в настоящее время точно неизвестен, но в краткосрочной перспективе

расходы на здравоохранение, скорее всего, будут увеличены. Анализ экономической эффективности с включением затрат на долгосрочное медицинское обслуживание, мероприятий по коррекции диеты и физических упражнений показал, что на каждые 100 000 беременностей подход IADPSG увеличит затраты более чем на 125 600 000 долларов [112] и что рекомендации по скринингу IADPSG являются экономически эффективными только в том случае, если послеродовая помощь снижает заболеваемость диабетом.

Неблагоприятные последствия материнской гипергликемии

Выявление манифестного сахарного диабета на ранних сроках беременности имеет важное значение в связи с сопутствующим повышенным риском врожденных аномалий и материнских осложнений, таких как нефропатия и ретинопатия. В отличие от этого, ГСД представляет невысокий непосредственный риск для матери. Женщины с ГСД не подвержены риску развития диабетического кетоацидоза (ДКА), который в первую очередь сопутствует абсолютной недостаточности инсулина, но подвержены повышенному риску развития гипертензивных расстройств беременности [113, 114]. ГСД был связан с различными перинатальными и неонатальными осложнениями, включая повышенный риск макросомии, оперативное родоразрешение, дистоцию плечиков, родовую травму, гипогликемию, гипербилирубинемию, гипокальциемию и перинатальную смертность [98, 115].

Трансплацентарный транспорт глюкозы — это процесс, который опосредуется изоформой переносчика глюкозы GLUT-1 [116, 117]. Некоторые предположили, что материнская гипергликемия при диабете увеличивает плацентарный перенос глюкозы, что приводит к гипергликемии плода и увеличению концентрации фетального инсулина, что, в свою очередь, стимулирует рост плода [118]. Однако даже при беременности, осложненной диабетом, но на протяжении которой осуществляется строгий контроль гликемии, макросомия плода (определяемая как предполагаемая масса плода не менее 4500 г) [119] не является редкостью [120–122], что предполагает сложную взаимосвязь между нарушением обмена веществ и ростом плода при диабете [123]. Другие факторы, которые могут способствовать развитию макросомии плода, включают ожирение и высокий уровень циркулирующих аминокислот и липидов [104].

Многие осложнения ГСД связаны с макросомией плода. Повышенная масса тела при рождении связана с повышенным риском кесарева сечения, оперативного вагинального родоразрешения и родовой травмы как матери (вагинальная, промежностная и ректальная травмы), так и плода (включая ортопедические и неврологические травмы) [98, 100, 104, 115, 124–126]. Дистоция плечиков с последующим повреждением плечевого сплетения является серьезным следствием макросомии плода, а риск еще больше возрастает при постановке диагноза ГСД, поскольку макросомия при сахарном диабете связана с увеличением диаметров в верхней части грудной клетки плода.

Последние данные также предполагают, что потомство матерей с гестационным и предсуществующим диабетом может быть предрасположено к развитию ожирения, диабета и гипертонии посредством внутриутробного программирования/эпигенетической модификации [127–131]. Например, в исследовании, проведенном среди 9439 детей в возрасте от 5 до 7 лет, оценивалась распространенность детского ожирения по отношению к материнской гликемии во время беременности [131]. Это исследование показало, что материнский уровень глюкозы натощак 95 мг/дл или более при 3-часовом ПГТТ (100 г), гестационный диабет по критериям Карпентера и Кустана и верхний квартиль по результатам 1-часового ПГТТ (50 г) были связаны с детским ожирением. Лечение ГСД снизило показатели детского ожирения до уровня, аналогичного показателям среди детей, рожденных у женщин с нормальными результатами ГТТ, но этот эффект наблюдался только у детей с массой тела при рождении 4000 г или менее. Авторы пришли к выводу, что материнская гипергликемия приводит к метаболическому программированию детского ожирения у потомства.

Способы коррекции ГСД, которые окончательно снижают риск макросомии и последующих неблагоприятных исходов, ограничены. Два многоцентровых рандомизированных клинических исследования показали, что лечение легкой гипергликемии во время беременности снижает неонатальную заболеваемость и макросомию [132, 133]. Австралийское исследование непереносимости углеводов у беременных женщин (ACHOIS) показало, что лечение беременных женщин с нарушенной толерантностью к глюкозе по результатам ПГТТ (75 г) привело к значительному снижению частоты неблагоприятных перинатальных исходов, включая перинатальную смерть, дистоцию плечиков, ортопедическую травму и паралич нервов [132]. В исследовании ACHOIS контроль гликемии был достигнут с помощью комбинации диетических консультаций, четырехкратного ежедневного домашнего контроля уровня глюкозы в крови (поддержание уровня глюкозы натощак < 99 мг/дл и 2-часового постпрандиального уровня < 126 мг/дл), а также назначения инсулина в случае стойкой гипергликемии. Было отмечено снижение диагноза макросомии (с 21 до 10%), при этом увеличение числа госпитализаций в отделение интенсивной терапии новорожденных (с 61 до 71%). Частота индукции родов была увеличена в интервенционной группе (с 29 до 39%), без увеличения частоты кесарева сечения, которая была стабильной на уровне 31–32%. В 2009 г. второе рандомизированное контролируемое исследование также продемонстрировало улучшение материнских и неонатальных исходов у женщин с нарушением толерантности к глюкозе по данным ПГТТ со 100 г глюкозы [133].

Лэндон и его коллеги сообщили, что гликемический контроль, достигаемый с помощью комбинации диетического консультирования, четырехкратного ежедневного домашнего мониторинга уровня глюкозы в крови (поддержание уровня глюкозы натощак < 95 мг/дл и 2-часового постпрандиального уровня < 120 мг/дл) и инсулина при персистирующей гипергликемии, не

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

привел к значительному снижению комбинированной неонатальной заболеваемости и смертности — интегрального показателя, включающего мертворождение, перинатальную смерть, неонатальную гипербилирубинемию, гипогликемию, гиперинсулинемию и родовую травму. Лечение нарушенной толерантности к глюкозе, однако, привело к значительному снижению средней массы новорожденного при рождении и жировой массы, снижению частоты крупных для гестационного возраста новорожденных (с 14,5 до 7%), массы тела при рождении более 4000 г (с 14 до 6%), дистоции плечиков (с 4 до 1,5%), кесарева сечения (с 34 до 27%) и гипертензии, вызванной беременностью (с 14 до 9%), по сравнению с обычным лечением. Систематический обзор и метаанализ 2013 г. показали, что лечение ГСД с помощью диетических вмешательств или введения инсулина (если целевые показатели глюкозы крови не достигаются только с помощью диеты) приводит к значительному снижению преэклампсии (RR 0,62 [0,42–0,89]), дистоции плечиков (RR 0,42 [0,23–0,77]) и массы тела новорожденного при рождении более 4000 г (RR 0,50 [0,35–0,71]) [134]. Единственным потенциальным «вредом», выявленным при лечении ГСД в этом метаанализе, было увеличение числа пренатальных визитов.

Лечение гестационного сахарного диабета

Цель дородового лечения состоит в том, чтобы предотвратить макросомию плода и связанные с ней осложнения путем поддержания уровня глюкозы в крови матери на желательном уровне в течение всей беременности (натощак — ниже 95 мг/дл; через 1 ч после родов — ниже 140 мг/дл или через 2 ч после родов — ниже 120 мг/дл) [98]. Первоначальные рекомендации должны включать в себя диабетическую диету, состоящую из 30–35 ккал/кг идеальной массы тела, которая содержит от 40 до 50% углеводов, 20% белков и от 30 до 40% жиров, чтобы избежать катаболизма белка. Следует также установить ежедневный домашний контроль уровня глюкозы и еженедельные визиты для контроля гликемического контроля. Если диета сама по себе не поддерживает уровень глюкозы в крови на желаемом уровне, может потребоваться назначение инсулина [135]. Если начальный уровень глюкозы натощак стабильно превышает 95 мг/дл и/или постпрандиальные значения стабильно превышают 140 мг/дл (через 1 ч после начала приема пищи) или 120 мг/дл (через 2 ч после начала приема пищи), инсулинотерапию можно начать немедленно, приложив все усилия, чтобы избежать ятрогенной гипогликемии [136, 137]. Пятый Международный семинар по гестационному диабету [19] рекомендовал физические упражнения в качестве дополнения к диете для лечения ГСД, хотя данные о благотворном влиянии физических упражнений на гликемический контроль противоречивы. Некоторые рандомизированные исследования не смогли продемонстрировать благоприятное влияние физических упражнений на гликемический контроль у женщин с ГСД [138, 139], но другие исследования показали, что физические упражнения связаны со снижением потребности в инсулине у женщин с ГСД [140–142] и снижением частоты макросомии и кесарева сечения [143]. ADA рекомендует включать умеренные физические нагрузки в лечение женщин с ГСД и отсутствием медицинских или акушерских противопоказаний к физической активности [144].

ACOG [91] и ADA [145] недавно одобрили применение пероральных антигипергликемических средств при беременности, хотя управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) не одобряло эти лекарства специально для лечения ГСД. ADA специально рекомендует использовать инсулин или метформин вместо глибурида [145] из-за более высоких показателей неонатальной гипогликемии и макросомии, связанных с приемом глибурида (обсуждается ниже) [146].

В Соединенных Штатах пероральные гипогликемические средства (в частности, производные сульфонилмочевины) традиционно не рекомендуются в качестве средств первой линии для применения во время беременности из-за возможности тератогенеза плода и длительной неонатальной гипогликемии. Этот класс лекарств работает, стимулируя поджелудочные β-клетки для синтеза и высвобождения инсулина. Поскольку неблагоприятные последствия ГСД для плода, скорее всего, связаны с гиперинсулинемией плода, любой агент, который может пересекать плаценту и увеличивать выработку фетального инсулина, следует применять с осторожностью во время беременности. Было показано, что производные сульфонилмочевины первого поколения проникают через плаценту и поэтому противопоказаны при беременности. Имеются противоречивые данные относительно трансплацентарного переноса препаратов сульфонилмочевины второго поколения (глибурид и глипизид). Исследования на людях показали минимальное воздействие на плод [147–152], что было, вероятно, вторично по отношению к высокому связыванию с белками [153] и активному переносу глибурида из фетального кровотока в материнский [154–156]. В одном исследовании сообщалось о концентрации глибурида в пуповинной крови, достигающей 70% от концентрации в материнской сыворотке [157], а в другом — о значительной вариабельности трансплацентарного переноса глибурида среди пациентов, причем 37% образцов пуповинной крови содержали более высокие концентрации глибурида, чем материнская кровь [156]. Не было опубликовано никаких данных о долгосрочном воздействии применения материнского глибурида на потомство, а пациенты, которым назначен глибурид для лечения ГСД, должны быть проинформированы о неопределенностях в отношении степени трансплацентарного переноса и отдаленного воздействия на потомство.

Были описаны врожденные пороки развития, связанные с применением пероральных препаратов сульфонилмочевины во время беременности, но большинство этих сообщений не учитывали контроль гликемии матери. Более поздние исследования показали, что риск развития пороков развития сильно коррелирует со степенью гликемического контроля на момент зачатия и не связан с типом антидиабетической терапии [159].

Wolfi.pe!

Кроме того, такие сообщения относятся к пероральному гипогликемическому лечению на ранних сроках беременности, тогда как лечение ГСД начинается только по завершении периода органогенеза плода, таким образом устраняется любая озабоченность по поводу пороков развития, вызванных только лечением.

Систематический обзор и метаанализ рандомизированных исследований 2015 г., сравнивающих глибурид с инсулином для лечения ГСД, показал, что женщины, которым назначался глибурид, имели более высокий риск макросомии (RR 2,62 [1,35–5,08]), более высокую среднюю массу тела при рождении у детей (среднее увеличение на 109 г [36–181 г]) и более высокую частоту неонатальной гипогликемии (RR 2,04 [1,3–3,2]) [146]. В то время как имеющиеся в настоящее время ограниченные данные не позволяют сделать однозначных выводов об эффективности и безопасности пероральных гипогликемических препаратов во время беременности, эти средства все чаще используются акушерами-гинекологами [164].

Самым крупным рандомизированным клиническим исследованием на сегодняшний день, изучающим эффективность метформина по сравнению с инсулином для лечения гестационного диабета, является исследование метформина в гестационном диабете (MiG) [165]. В этом рандомизированном открытом исследовании 363 женщины были рандомизированы на получение метформина и 370 — инсулина, причем 46% женщин на метформине нуждались в дополнительном инсулине. Достоверной разницы в перинатальных осложнениях между группами лечения не было. Комбинированный показатель исхода включал неонатальную гипогликемию, респираторный дистресс, необходимости фототерапии, родовую травму, 5-минутную оценку по шкале Апгар менее 7 или недоношенность и составил 32% как в группе метформина, так и в группе инсулина. Женщины предпочитали метформин инсулинотерапии (77 против 27%), и не было никаких серьезных побочных явлений, связанных с применением метформина.

Систематический обзор и метаанализ 2015 г., сравнивающие глибурид, инсулин и метформин для лечения ГСД, показали, что по сравнению с использованием инсулина метформин приводил к меньшему увеличению гестационного веса, но более низкому гестационному возрасту при родах и более высокому риску преждевременных родов [146]. Между потребителями метформина и инсулина не было статистически значимых различий в средней массе тела при рождении или макросомии, но была отмечена почти значимая тенденция к снижению уровня неонатальной гипогликемии у потребителей метформина (общий коэффициент риска 0,78 [0,6–1,01]) [146]. Таким образом, метформин может служить разумной альтернативой инсулину в лечении гестационного диабета, особенно у худощавых или умеренно полных женщин, у которых ГСД развивается в более поздний период беременности.

Применение метформина имеет ряд преимуществ перед глибуридом, в том числе меньшую частота макросомии (RR 0,33 [0,13–0,81]), меньшую среднюю массу тела при рождении (средняя разница –209 г, [–314...104 г]), и более низкий гестационный прирост массы тела (средняя разница –2,06 кг [от –3,98 до –0,14 кг]) [146]. По сравнению с женщинами, принимающими глибурид (от 4 до 16%), женщины, принимающие метформин, чаще (от 35 до 50%) нуждаются в дополнительном инсулине для достижения адекватного гликемического контроля [146, 150, 167].

Метформин, как известно, пересеносится через плаценту человека [168], что привело к некоторому беспокойству относительно его профиля безопасности во время беременности. Метформин — это бигуанидный агент, который действует путем снижения периферической инсулинорезистентности и ингибирования глюконеогенеза. Поскольку инсулин действует как мощный фактор роста, существует теоретическое опасение, что прохождение метформина через плаценту может привести к чрезмерному росту плода. Несмотря на эти опасения, метформин обычно используется репродуктивными эндокринологами для достижения беременности у женщин с СПКЯ [169]. Модели *in vitro* [170, 171] и *in vivo* [168] показали, что метформин переходит из материнского компартмента в эмбриональный. В одном исследовании уровень метформина в пуповинной крови был в 2 раза выше, чем в венозной крови матери [172].

Существует очень мало данных о том, является ли воздействие на плод инсулинсенсибилизирующего агента, такого как метформин, полезным или вредным. Многочисленные небольшие ретроспективные исследования не показали каких-либо существенных неблагоприятных результатов при воздействии метформина в первом триместре беременности [169, 173, 174]. Последующее исследование детей, рожденных у участниц исследования MiG (MiG TOFU), не выявило разницы между теми, кто подвергался воздействию метформина и нет в неврологических исходах, общей жировой массе или центральном ожирении в возрасте 2 лет, но обнаружило увеличение подкожного жира [175]. Эксперты расходятся во мнениях относительно того, может ли это представлять собой более здоровое распределение жира (т.е. если у детей, подвергшихся воздействию метформина, развивается меньше висцерального жира, то теоретически они будут более чувствительны к инсулину) [176, 177], поэтому необходимы более длительные исследования. До тех пор, пока не будут получены более долгосрочные данные о влиянии внутриутробного воздействия метформина на метаболический профиль и неврологическое развитие, пациенткам следует сообщать о неопределенности относительно эффектов трансплацентарного пассажа препарата.

Риск мертворождения повышен у женщин с плохо контролируемым ГСД [98, 104, 126], хотя неясно, относится ли это также к беременностям с легкой формой заболевания [178, 179]. По этой причине многие центры рекомендуют еженедельное исследование плода, начиная с 32 недель и запланированные роды (обычно от 38 до 40 недель) для женщин с ГСД, которым требуется пероральная гипогликемическая или инсулинотерапия, а также для женщин с осложнениями беременности (макросомия, многоводие или гипертония). Является

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ли еженедельное исследование состояния плода и ранние роды необходимыми при беременности, осложненной ГСД, который контролируется только диетой, неясно. Сонографическая оценка массы плода должна быть рассмотрена на сроке беременности от 36 до 38 недель. Использование профилактического планового кесарева сечения для снижения риска родовой травмы матери и плода в условиях макросомии плода остается спорным [98]. Однако ясно, что индукция родов при так называемой надвигающейся макросомии не снижает риска кесарева сечения или осложнений внутриутробного развития [180, 181]. В родах уровень глюкозы у матери при беременности, осложненной ГСД, должен поддерживаться на уровне 100–120 мг/дл, чтобы свести к минимуму риск гипоксического повреждения плода. По этой же причине уровень глюкозы в крови новорожденных следует измерять в течение 1 ч после рождения и поощрять раннее кормление. Рождение плода и плаценты эффективно удаляет источник контринсулярных гормонов, вызывающих ГСД. Таким образом, в ближайшем послеродовом периоде никакого дальнейшего лечения не требуется.

ГСД часто указывает на лежащую в основе инсулинорезистентность. Пятьдесят процентов женщин с ГСД будут испытывать ГСД в последующих беременностях, а у 30–65% женщин разовьется СД2 в более позднем возрасте [104, 182–184]. Таким образом, все женщины с ГСД должны пройти стандартный ПГТТ (75 г) примерно через 6 недель после родов и должны следовать профилактическим и ранним диагностическим стратегиям, таким как снижение веса, увеличение физических нагрузок и регулярный скрининг на диабет.

Беременность у женщин с сахарным диабетом 1-го или 2-го типа

- В отличие от гестационного диабета, прегестационный диабет ассоциирован со значительной материнской и перинатальной заболеваемостью и смертностью.
- Существует значительно повышенный риск врожденных аномалий, особенно пороков сердца, дефектов нервной трубки и агенезии почек. Показано ЭХО плода.
- Инсулин, а не пероральные препараты, является основой терапии прегестационного диабета.

Прегестационный диабет, который поражает примерно 1% женщин детородного возраста, может быть обусловлен либо абсолютной недостаточностью инсулина (тип 1), либо повышенной периферической резистентностью к действию инсулина (тип 2), как показано во вставке 27.1. Уровень глюкозы натощак для диагностики прегестационного диабета был снижен со 140 до 126 мг/дл в 1997 г. [185]. На основе этого изменения только в Соединенных Штатах насчитывается более 29 млн человек, страдающих диабетом [186]. Классификация диабета по Уайт во время беременности (*табл. 27.4*) была разработана доктором Присциллой Уайт в диабетическом центре Джослин в Бостоне, штат Массачусетс, в попытке соотнести тяжесть диабета с исходом беременности [187]. Хотя эта классификация широко используется, любая прямая корреляция между классом и прогнозом остается неясной. Особенности, которые, как известно, связаны с плохим исходом беременности, включают ДКА, низкую комплаентность, гипертонию, пиелонефрит и васкулопатию.

В отличие от ГСД, прегестационный диабет ассоциирован со значительной материнской и перинатальной смертностью и заболеваемостью (*вставка 27.3*) [188, 189]. Одним из наиболее важных осложнений является повышенный риск врожденных пороков развития, связанных с гипергликемией в момент оплодотворения и развития эмбриона. Частота врожденных аномалий и самопроизвольных абортов у таких пациенток напрямую коррелирует со степенью гликемического контроля при зачатии, измеряемой по уровню циркулирующего материнского гликозилированного гемоглобина [190–192]. В целом, приблизительно от 30 до 50% перинатальной смертности при беременности, осложненной диабетом, происходит из-за пороков развития плода [193]. Структурные аномалии, обычно наблюдаемые в связи с диабетом, включают пороки сердца (дефекты межжелудочковой перегородки, транспозиция магистральных сосудов), агенезию почек и дефекты нервной трубки (анэнцефалия, *spina bifida*) [194]. Некоторые врожденные дефекты, а именно агенезия крестца и синдром каудальной регрессии, встречаются до 400 раз чаще у потомства женщин с сахарным диабетом, чем у женщин с нормальным метаболизмом глюкозы [193] и считаются патогномоничными. Однако общая распространенность этих аномалий невелика.

Факторы, ответственные за диабетическую эмбриопатию, не вполне определены, но глюкоза [196, 197] и кетоновые тела, такие как β-гидроксибутират [198, 199], были вовлечены в этот процесс. Окислительный

Табл. 27.4. Классификация Уайт сахарного диабета при беременности

Класс	Возраст начала (лет)	Продолжительность (лет)	Сосудистые нарушения	Терапия
A	**Только во время беременности**	**Только во время беременности**	**Нет**	**A1 — контроллируется диетой** **A2 — требуется инсуин**
B	> 20 или	< 10	Нет	Инсулин
C	10–19 или	10–19	Нет	Инсулин
D	< 10 или	> 20	Доброкачественная ретинопатия; гипертензия	Инсулин
F	Любой	Любой	Нефропатия	Инсулин
R	Любой	Любой	Пролиферативная ретинопатия	Инсулин
H	Любой	Любой	Атеросклеротическая болезнь сердца	Инсулин
T	Любой	Любой	Трансплантация почки	Инсулин

World peace!

Вставка 27.3. Осложнения беременности, связанные с прегестационным диабетом

Материнские
- Самопроизвольный аборт.
- Диабетический кетоацидоз.
- Артериальная гипертензия.
- Преэклампсия/эклампсия.
- Преждевременные роды.
- Кесарево сечение.
- Тяжелая травма промежности.
- Инфекционная заболеваемость (хориоамнионит, эндометрит, раневая инфекция).

Фетальные
- Врожденные аномалии.
- Макросомия.
- Задержка внутриутробного развития.
- Поздняя гибель плода.
- Сомнительные результаты исследования плода (ранее называвшиеся «дистресс плода»).

Неонатальные
- Родовая травма (например, гипоксически-ишемическая травма головного мозга; переломы черепа, ключицы и длинных костей; дистоция плечиков и травма плечевого сплетения).
- Гипогликемия.
- Неонатальный сепсис.
- Задержка созревания органов (респираторный дистресс-синдром, гипербилирубинемия).

стресс [200, 201] и нарушение регуляции апоптоза [202, 203] также были идентифицированы как потенциальные механизмы развития диабетической эмбриопатии на животных моделях. Несколько проспективных рандомизированных исследований показали, что строгий гликемический контроль на момент зачатия эффективно снижает риск врожденных пороков развития у женщин с установленным диабетом [189, 194, 204–208].

В одном исследовании интенсивное лечение женщин, страдающих от диабета и сопутствующих сосудистых нарушений, до зачатия снизило частоту пороков развития с 19 до 8,5% [208]. К сожалению, большинство женщин с диабетом не обращаются за медицинской помощью до зачатия [209, 210]. Оценка уровня α-фетопротеина в сыворотке крови матери на сроке беременности от 15 до 20 недель и детальное сонографическое анатомическое исследование плода (с эхокардиограммой плода или без нее) на сроке от 18 до 22 недель могут быть полезны при скрининге пороков развития плода.

Интенсивное дородовое ведение должно быть начато как можно раньше и продолжено на протяжении всей беременности, с целью поддержания уровня глюкозы в крови матери на желательном уровне (натощак — ниже 95 мг/дл; до еды — ниже 100 мг/дл; через 1 ч после приема пищи — ниже 140 мг/дл или через 2 ч после приема пищи — ниже 120 мг/дл; в ночное время — не ниже 60 мг/дл; с общей целью достижения среднего уровня глюкозы в капиллярах — 100 мг/дл, соответствующего гликированному A1C < 6%). Хотя частота самостоятельного контроля глюкозы, рекомендуемая при беременности, варьируется в зависимости от организации, глюкоза должна контролироваться минимум 4 раза в день (натощак через 1 и 2 ч после приема пищи), а также может контролироваться до 9 раз в день (натощак, перед едой, через 1 и 2 ч после приема пищи, перед сном и в 3 ч ночи, при подозрении на ночную гипогликемию) [211].

ACOG и ADA дают рекомендации не только для измерения постпрандиального, но также и препрандиального уровня глюкозы в крови [188, 212]. Если существуют сомнения относительно приверженности пациентки к частым измерениям, то было показано, что постпрандиальный уровень глюкозы в крови более тесно коррелирует с неблагоприятными исходами беременности и новорожденности, чем уровень глюкозы натощак [137, 213, 214]. Первоначальные рекомендации по ведению прегестационного диабета включают строгую диету, регулярные физические упражнения, ежедневный домашний контроль уровня глюкозы, назначение инсулина и еженедельные дородовые визиты для контроля гликемии [188]. Было показано, что такой подход позволяет снизить перинатальную смертность с исходного уровня в 20–30% примерно до 3–5% [121, 189, 204, 206, 208].

Инсулин, а не пероральные средства, является основой терапии прегестационного диабета. На сегодняшний день не существует рандомизированных клинических исследований, позволяющих установить эффективность пероральных препаратов в лечении гестационного диабета у беременных. Инсулин следует вводить подкожно в дозе от 0,7 до 2,0 ЕД/кг (женщинам с морбидным ожирением могут потребоваться дозы от 1,5 до 2,0 ЕД/ кг) в день в разделенных дозах. Традиционные рекомендации заключались в том, чтобы вводить две трети общей суточной дозы утром (60% НПХ, 40% рапид) и одну треть вечером (50% НПХ, 50% рапид). Быстродействующий инсулин, а именно лизпро или аспарт, обеспечивает лучший гликемический контроль с меньшим количеством гипогликемических эпизодов по сравнению с обычным инсулином [215–217]. Лизпро и аспарт имеют дополнительное преимущество удобства, так как эти быстродействующие инсулины могут быть введены непосредственно перед едой, в то время как обычный инсулин должен быть введен за 20–30 минут до еды. Альтернативные схемы могут включать разделение общей суточной потребности в инсулине на 50% базальную и 50% прандиальную, причем половина или две трети базального инсулина вводится в виде НПХ утром, а другая половина или одна треть базального инсулина вводится в виде НПХ перед сном. Оставшиеся 50% от общей суточной потребности в инсулине можно разделить на три части и вводить в виде лизпро или аспарта перед едой. Дозы инсулина должны быть скорректированы приблизительно на 10–20% вверх или вниз в соответствие с результатами мониторинга капиллярного уровня глюкозы. Следует соблюдать осторожность, чтобы избежать ятрогенной гипогликемии из-за чрезмерного введения инсулина [136].

У женщин с гестационным диабетом рекомендуется оценка функции щитовидной железы (6% женщин с диабетом имеют сопутствующие заболевания щитовидной железы), а также исходные тесты функции печени и почек (включая 24-часовое количественное определение белка мочи и определение клиренса креатинина) следует проводить при первом пренатальном визите. Офтальмологическое обследование также должно проводиться каждый триместр беременности.

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Уровень гликозилированного гемоглобина должен определяться как минимум в каждом триместре и как максимум каждые 4–8 недель на протяжении всей беременности [188, 190, 191]. В любой момент времени приблизительно 5% материнского гемоглобина находится в гликозилированной форме, известной как гемоглобин Al (HbAl). HbAlc относится к 80–85% HbAl, который необратимо гликозилируется и поэтому является более точной мерой гликемического контроля. Поскольку продолжительность жизни красных кровяных телец составляет около 120 дней, измерения HbAlc отражают степень гликемического контроля за последние 3 месяца.

Гипертония, недоношенность и гибель плода на поздних сроках являются наиболее распространенными осложнениями беременности у женщин с сахарным диабетом [121, 188, 193, 218]. Примерно у 30% женщин с диабетом в третьем триместре развивается гипертония. Гипертензия, вызванная беременностью, часто приводит к индукции родов и является основным фактором преждевременных родов у женщин с диабетом. Устойчивая материнская гипергликемия приводит к гипергликемии плода, которая в свою очередь приводит к гиперинсулинемии плода и увеличению потребности в кислороде. Таким образом, плоды матерей-диабетиков подвергаются повышенному риску предродовой гипоксически-ишемической травмы головного мозга и риску поздней гибели [218, 219]. Еще одним возможным механизмом развития гипоксии плода при диабете у беременной являются васкулопатия и гипергликемия матери, приводящие к нарушениям маточно-плацентарной перфузии. Учитывая повышенный риск задержки роста плода, гипоксии и гибели плода, в дополнение к регулярной оценке роста плода в третьем триместре обычно рекомендуется еженедельное дородовое исследование состояния плода (фетальная кардиотокография), начиная с 32-й недели беременности [220]. После 36-й недели тестирование обычно проводится 2 раза в неделю. Если исследование сердечного ритма плода оказывается ненормальным, то дальнейшее исследование (биофизический профиль или стресс-тест) является обязательным.

Одним из основных вопросов в ведении беременных с диабетом является выбор оптимального срока родоразрешения. Ни одна беременная женщина с диабетом не должна рожать после 40 недель из-за повышенного риска поздней гибели плода. Если гликемический контроль хороший и нет никаких признаков заболевания сосудов у матери, то следует ожидать самопроизвольных родов в срок. С другой стороны, женщины с плохо контролируемым сахарным диабетом или с осложнениями (известные сосудистые заболевания, ухудшение/новое начало гипертонии, ЗВУР, олигогидрамнион) должны быть родоразрешены в сроке между 37 и 39 неделями [221, 222]. Родоразрешение на сроке 34 недели может рассматриваться в индивидуальном порядке у пациентов со слабым контролем гликемии [221, 222]. Ранние роды при беременности, осложненной предестационным диабетом, связаны с повышенным риском развития респираторного дистресс-синдрома плода, и следует рассмотреть возможность оценки зрелости легких плода до проведения плановой индукции. Созревание легких плода ингибируется инсулином и тестостероном и усиливается эндогенным кортизолом, тироксином, ПРЛ и 17β-эстрадиолом. У детей матерей, страдающих от диабета, гиперинсулинемия и гиперандрогенемия являются общими признаками и могут способствовать задержке созревания легких, нередко наблюдаемой в таких беременностях [223–225]. Повышенный уровень тестостерона, наблюдаемый у младенцев мужского пола от матерей-диабетиков, может быть вызван повышенными концентрациями ХГЧ, который стимулирует синтез тестостерона в клетках Лейдига у плода.

Около 25% младенцев от матерей-диабетиков имеют макросомию [188, 226]. Если расчетная масса плода составляет не менее 4500 г, многие авторитетные специалисты рекомендуют плановое кесарево сечение на сроке 39 недель или после него, чтобы свести к минимуму риск родовой травмы, в первую очередь дистоции плечиков и связанной с этим травмы плечевого сплетения. Плановое кесарево сечение у женщин с прегестационным сахарным диабетом должно быть назначено на раннее утро, а утренняя доза прандиального инсулина должна быть отменена. Обычная ночная доза инсулина промежуточного действия (НПХ) и быстродействующего инсулина должна сохраняться до момента операции [227], но если пациентка использует инсулин длительного действия ночью, такой как детемир или гларгин, 50% от обычной дозы следует вводить за ночь до родоразрешения.

В ранний период родов, если пероральный прием разрешен, даже потребление 50% типичного количества ежедневно потребляемых калорий обычно будет достаточным для удовлетворения метаболических потребностей. Во время активной фазы родов повышается метаболическая потребность. Таким образом, внутривенное введение глюкозы (обычно 5% декстрозы в полунормальном физиологическом растворе со скоростью 75–100 мл/ч) следует проводить всем женщинам с прегестационным диабетом в период активных родов (или тем, кто находится в латентной фазе родов, когда пероральный прием запрещен), а уровень глюкозы в крови следует проверять каждые 1–2 ч. Инсулин следует вводить по мере необходимости либо внутривенно (начиная с 0,5–1 ед/ч), либо подкожно для поддержания уровня глюкозы у матери на уровне более 70 и менее 120 мг/дл (целевой диапазон от 100 до 120 мг/дл). Строгий контроль гликемии у матери во время родов имеет решающее значение для предотвращения внутриутробной гипергликемии и гиперинсулинемии, которые увеличивают потребность плода в кислороде и тем самым предрасполагают к гипоксически-ишемическому повреждению головного мозга плода [218].

В течение первых 48 ч после родов у женщин может быть период «медового месяца», во время которого их потребность в инсулине снижается. Кроме того, снижается потребность в строгом гликемическом контроле, и циркулирующий уровень глюкозы от 150 до 200 мг/дл может быть комфортно переносим в течение этого периода до выписки из стационара и регулирования уровня глюкозы в домашних условиях. Как только

женщина восстанавливает возможность привычно питаться, она может вернуться к своему режиму приема инсулина до беременности.

Ожирение и беременность

- Ожирение связано с повышенным риском неблагоприятных акушерских исходов, включая прерывание беременности, врожденные пороки развития, мертворождение, преэклампсию, гестационный диабет, кесарево сечение и венозную тромбоэмболию.
- Ограничение гестационного прироста массы тела и снижение веса перед наступлением беременности (иногда с помощью бариатрической хирургии) может снизить риски для матери и плода, такие как диабет, гипертонические расстройства беременности и макросомия. Однако выполнение бариатрической хирургии у матери также было связано с повышенным риском рождения новорожденных малых для гестационного возраста.
- Нейроэндокринная среда материнского ожирения может способствовать риску метаболического нарушения программирования плода и последующему повышению риска ожирения и метаболического синдрома у потомства тучных женщин.

Ожирение является одной из самых серьезных проблем общественного здравоохранения в Соединенных Штатах [228] и во всем мире [229]. Распространенность ожирения неуклонно растет с 1980-х годов [230]. В Соединенных Штатах 37% женщин репродуктивного возраста страдают ожирением [228], что представляет собой 70% рост частоты ожирения в период до беременности за последнее десятилетие [231]. Распространенность ожирения также возросла в Европе среди женщин репродуктивного возраста, хотя в целом этот показатель ниже (20–25%) [232].

Предпочтительным методом оценки веса является ИМТ. ИМТ рассчитывается как масса тела в килограммах, деленная на квадрат роста в метрах. Нормальный вес определяется как ИМТ в диапазоне от 18,5 до 24,9 кг/м^2. Избыточный вес относится к диапазону ИМТ между 25 и 29,9 кг/м^2. Ожирение — это ИМТ, превышающий или равный 30 кг/м^2. Ожирение далее делится на I класс (от 30 до 34,9 кг/м^2), II класс (от 35 до 39,9 кг/м^2) и III класс (ИМТ > 40 кг/м^2), также известный как «морбидное ожирение» или «экстремальное ожирение». Преимущество использования ИМТ для определения ожирения заключается в том, что не требуется никаких корректировок для пола или роста, а также не требуется никаких таблиц для определения нормального диапазона [233].

Ожирение — это сложное нейроэндокринное и метаболическое расстройство, которое вовлечено в развитие большого количества фетальных и материнских осложнений, включая самопроизвольный аборт, врожденные пороки развития, мертворождение, преэклампсию, ГСД, макросомию плода, кесарево сечение, венозные тромбоэмболические заболевания, хирургические осложнения и инфекции мочевыводящих путей.

Врожденные пороки развития, классически связанные с ожирением, включают дефекты нервной трубки, дефекты передней брюшной стенки и аномалии крупных сосудов [234–236]. Есть некоторые данные, свидетельствующие о повышенном риске развития других аномалий у потомства женщин с ожирением, включая гипоспадию, изолированную гидроцефалию и орофациальные расщелины [237–241].

Механизм, посредством которого ожирение вызывает врожденные аномалии, неизвестен. Вполне возможно, что у женщин с ожирением тонкие нарушения метаболизма глюкозы способствуют увеличению риска врожденных пороков развития, подобных тому, что наблюдается при прегестационном диабете.

Перинатальная смертность увеличивается по мере прогрессирования ожирения [242–244]. В когорте, включившей 167 750 шведских женщин Cnattingius и коллеги продемонстрировали 1,7-кратное увеличение риска поздней смерти плода для женщин с избыточным весом (ИМТ от 25 до 29,9 кг/ м^2) и 2,7-кратное увеличение для женщин с ожирением (ИМТ > 30 кг/м^2) по сравнению с женщинами с показателем ИМТ до беременности менее 20 кг/м^2 [245, 246].

В систематическом обзоре 13 исследований, включившем более 1,4 млн женщин, O'Brien и соавт. рассчитали 2,0-кратный повышенный риск развития преэклампсии при каждом увеличении ИМТ на 5–7 кг/м^2 [248].

Другие хорошо документированные риски ожирения включают повышенную частоту ГСД и макросомии плода, родовую травму, травмы промежности матери и кесарево сечение [247, 249, 250]. В исследовании 20 130 родов ИМТ более 39 кг/м^2 был связан с 46% частотой кесарева сечения по сравнению с 20% в контрольной группе женщин с ИМТ менее 29 кг/м^2 [251]. Увеличение частоты кесарева сечения также связано с увеличением хирургической заболеваемости у женщин с ожирением, включая осложнения анестезии, расхождение краев раны и инфекцию, а также венозные тромбоэмболические осложнения [252–254]. Интересно, что материнское ожирение, по-видимому, является относительно надежной защитой от спонтанных преждевременных родов. Риск самопроизвольных преждевременных родов снижается с увеличением ИМТ матери, возможно, из-за снижения активности матки у этих женщин по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ [255–257].

Акушерское ведение пациентки с ожирением должно включать расчет ИМТ, тщательное внимание к артериальному давлению, консультацию по питанию, учреждение ежедневной программы физических упражнений и ранний скрининг на ГСД. В настоящее время проводятся рандомизированные контролируемые исследования, направленные на установление оптимального гестационного прироста массы тела у женщин с ожирением [258, 259]. Ограничение общего прироста веса во время беременности 15–25 фунтами (6,8–11,3 кг), по-видимому, снижает риск развития макросомии плода без увеличения риска низкой массы тела при рождении или ЗВУР [260]. Тщательное сонографическое анатомическое исследование (с эхокардиограммой плода или без нее) на сроке беременности от 18 до 22 недель показано у женщин с ожирением, учитывая

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

повышенный риск структурных аномалий плода, хотя *habitus* тела может привести к субоптимальной визуализации. Следует также рассмотреть возможность проведения серийного сканирования роста плода, учитывая ограниченность других методов оценки роста плода. Консультация анестезиолога в третьем триместре также должна быть осуществлена до начала родов. Если требуется кесарево сечение, необходимо приложить все усилия для снижения риска расхождения краев раны и инфицирования, включая профилактическое назначение антибиотиков и дополнительное ушивание подкожной жировой клетчатки [261].

Ожирение стало одной из ведущих эндокринных причин заболеваемости и смертности у женщин репродуктивного возраста. Было показано, что бариатрическая хирургия, которая включает в себя ряд процедур по уменьшению емкости желудка или созданию обхода желудка, способствует снижению веса и снижению долгосрочной смертности у пациентов с морбидным ожирением [262, 263]. Его использование в качестве средства для похудения возросло в популярности [264], а потеря веса часто приводит к улучшению фертильности. Безопасность беременности после этих процедур остается неясной. Ранние сообщения свидетельствуют о повышенном риске неблагоприятных исходов беременности [265–267]. Однако более поздние исследования, включая метаанализ, показали ряд потенциальных преимуществ, включая снижение риска развития диабета, гипертензивных расстройств беременности и макросомии [268–272]. Большое популяционное когортное исследование, включавшее 670 шведских женщин, перенесших бариатрическую операцию, с пятью подобранными контрольными беременностями для каждого случая, сообщило, что бариатрическая операция до беременности была связана со снижением риска гестационного диабета (OR 0,25, 95% CI,0,13–0,47) и рождения младенцев крупных для гестационного возраста (OR 0,33, 95% CI, 0,24–0,44), без существенных изменений в риске преждевременных родов [272]. Однако еще большее беспокойство вызывал более высокий риск рождения младенцев малых для гестационного возраста у женщин, перенесших операцию (OR 2,2, 95% CI, 1,64–2,95), и почти статистически значимый повышенный риск мертворождения или неонатальной смерти у женщин, перенесших операцию (OR 2,39, 95% CI, 0,98–5,85) [272]. Связь между предшествующей бариатрической хирургией и возможным повышением смертности новорожденных заслуживает дальнейшего изучения. Женщины, перенесшие бариатрическую хирургию, подвержены риску развития мальабсорбции и дефицита витаминов, поэтому во время беременности необходимо следить за их уровнем, и все эти пациентки должны получать витаминные и минеральные добавки — особенно железо, фолиевую кислоту и витамин B_{12} [261].

Лептин — это гормон, секретируемый преимущественно адипоцитами и действующий в направлении подавления аппетита при одновременном увеличении расхода энергии, тем самым регулируя массу тела.

Во время беременности лептин вырабатывается адипоцитами матери и плода, а также синцитиотрофобластом [275]. Циркулирующие уровни лептина быстро повышаются в первом триместре, сохраняют высокий уровень на протяжении всей беременности и резко падают после родов, что свидетельствует о значительном вкладе плаценты [276, 277]. Уровень лептина в материнском кровообращении коррелирует с массой тела матери, но не с уровнями в пуповинной крови при рождении или весом при рождении. Однако уровень лептина в пуповинной крови напрямую коррелирует как с массой тела при рождении [278, 279], так и с выраженностью жировой массы у плода [280]. Значение повышенного уровня лептина в материнском кровообращении во время беременности неясно, хотя было высказано предположение, что лептин может действовать для мобилизации материнских жировых запасов и увеличения доступности субстратов для плода [281].

Хотя регуляция и механизмы действия лептина до конца не изучены, вполне возможно, что манипуляции с системой рецепторов лептин-лептин в конечном итоге могут оказаться безопасным и эффективным методом лечения ожирения у взрослых и/или макросомии плода.

Гипотеза об истоках развития здоровья и болезней предполагает, что внутриутробная среда индуцирует адаптивные реакции плода, способствующие здоровью и выживанию потомства [285]. Метаболические и гормональные изменения, возникающие в результате этих реакций, приводят к изменению гомеостатических установок, которые в конечном счете могут оказаться дезадаптивными в других средах. Адаптация плода, вероятно, опосредуется эпигенетическими явлениями, включая метилирование ДНК и модификацию гистонов [286]. Существует все больше доказательств того, что ожирение/повышенное питание матери могут вызывать адаптивные реакции плода, которые предрасполагают к ожирению, диабету, нарушениям обмена веществ и повышенному сердечно-сосудистому риску в более позднем возрасте [287–291]. Материнская гипергликемия, провоспалительная внутриматочная среда и дисрегуляция лептина — все это может способствовать увеличению кардиометаболического риска для детей, рожденных от матерей с ожирением [131, 292–295].

Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы

- Беременность связана с множественными физиологическими изменениями в гипоталамо-гипофизарной оси, включая увеличение массы и объема гипофиза, увеличение доли лактотрофов в аденогипофизе, повышение циркулирующих уровней ПРЛ, повышение АКТГ, повышение общего и свободного кортизола, повышение уровня ГР в сыворотке крови матери и возможную умеренную гипертрофию щитовидной железы.
- Опухоли гипофиза классифицируются либо как микроаденомы (< 10 мм в диаметре), либо как макроаденомы (> 10 мм).
- Микроаденомы обычно имеют доброкачественное течение при беременности, в то время как макроаденомы чаще ассоциированы с экстраселлярным ростом,

локальной инвазией или сдавлением хиазмы зрительного нерва.

- Пролактинома — самая распространенная опухоль гипофиза во время беременности. Терапия первой линии обычно носит фармакологический характер и включает в себя агонисты дофамина бромокриптин и каберголин.

Связанные с беременностью изменения структуры и функции гипофиза

Гипофиз состоит из трех частей: передней доли (аденогипофиз), промежуточной доли (заметной у плода, но ослабленной у взрослого) и задней доли (нейрогипофиз). Во время беременности структура и функция гипофиза значительно изменяются [301]. Вне беременности гипофиз весит от 0,5 до 1,0 г. Одно аутопсийное исследование 118 беременных женщин показало увеличение массы гипофиза на 30% по сравнению с небеременными женщинами (1070 мг против 820 мг соответственно) [302]. Это увеличение веса связано также с увеличением объема (*табл. 27.5*) [303, 304] и изменением формы. Во время беременности гипофиз развивает выпуклую, куполообразную верхнюю поверхность [305], которая может воздействовать на хиазму зрительных нервов и частично объяснять битемпоральную гемианопсию, наблюдаемую у некоторых внешне здоровых беременных женщин [306, 307]. Беременность *не связана* с повышенной частотой развития аденомы гипофиза.

На основе производимых ими гормонов аденогипофиз содержит по меньшей мере пять различных типов клеток: лактотропы (которые в основном секретируют ПРЛ), кортикотропы (АКТГ), соматотропы (ГР), гонадотропы (ЛГ и ФСГ) и тиреотропы (ТТГ). Клеточный состав аденогипофиза, однако, изменяется на протяжении всей беременности. Это особенно верно в отношении популяции лактотропных клеток. Иммуногистохимические исследования показали, что вне беременности примерно 20% клеток аденогипофиза являются лактотропами [308, 309]. Это число увеличивается во время беременности таким образом, что к третьему триместру примерно 60% составляют лактотропы. Более того, увеличение лактотропов наиболее выражено в латеральных отделах аденогипофиза. К 1-му месяцу после родов количество лактотропов в переднем гипофизе у нелактирующих женщин снижается. Однако послеродовое разрешение гиперплазии лактотропа является неполным, и уже небеременные, но имеющие беременность в анамнезе женщины имеют в среднем больше лактотропных клеток, чем нерожавшие.

В отличие от лактотропов, количество соматотропов, гонадотропов и α-субъединиц секретирующих клеток в аденогипофизе уменьшается при беременности, а количество тиреотропов не изменяется. Эти изменения в клеточном составе связаны с изменением уровня циркулирующих гормонов.

Пролактин

Уровень ПРЛ в материнском кровотоке повышается на протяжении всей беременности, достигая концентрации приблизительно 140 нг/мл к концу беременности (*рис. 27.8*) [310]. Хотя материнская децидуальная ткань является основным местом производства ПРЛ во время беременности, ПРЛ в материнском кровообращении происходит главным образом из материнского гипофиза с небольшим вкладом материнской децидуальной ткани и фетального гипофиза. Наблюдение за тем, что циркулирующие уровни ПРЛ у беременных с предсуществующим гипопитуитаризмом остаются низкими на протяжении всей беременности, подтверждает гипотезу о том, что очень мало децидуального ПРЛ поступает в материнское кровообращение [311, 312]. Децидуальная продукция ПРЛ приводит к повышенным уровням в околоплодных водах, которые достигают максимума примерно в 6000 нг/мл в конце второго триместра [309].

Гиперпролактинемия беременности, вероятно, обусловлена повышенным уровнем циркулирующего эстрадиола-17β. Помимо этого увеличения базального уровня, секреция ПРЛ материнским гипофизом стимулируется ТРГ, аргинином, приемами пищи и сном таким же образом, как и у небеременных женщин [313–315]. После родов концентрация ПРЛ у нелактирующих женщин снижается до уровня до беременности в течение 3 месяцев [316]. У лактирующих женщин базальные циркулирующие уровни ПРЛ медленно снижаются до небеременного уровня в течение нескольких месяцев с периодическими эпизодами гиперпролактинемии в сочетании с кормлением грудью.

Беременность вызывает изменения в секреции ПРЛ, которые сохраняются в течение длительного времени после родов. Музи и его коллеги сообщили [320], что

Табл. 27.5. Объем гипофиза на протяжении беременности, определяемый методом магнитно-резонансной томографии (Данные из: Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D, et al: Рост гипофиза во время нормальной беременности: исследование in vivo с использованием магнитно-резонансной томографии. *Am J Med* 85:217, 1988)

Срок гестации (в неделях)	Количество исследуемых	Объем гипофиза (мм³) Среднее + стандартная ошибка среднего
Небеременные	20	300 ± 60
9	10	437 ± 90
21	11	534 ± 124
37	11	708 ± 123

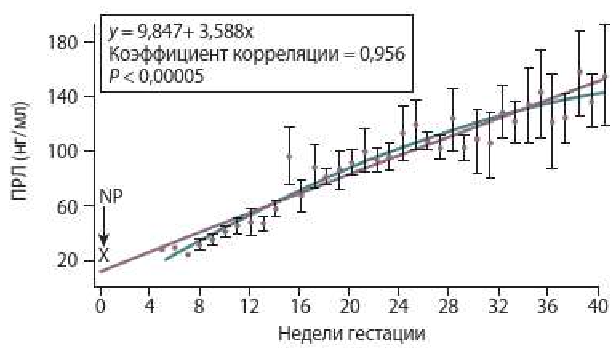


РИС. 27.8. Концентрация пролактина (ПРЛ) в кровообращении матери на протяжении всей беременности (Из: Rigg LA, Lein A, Yen SSC: Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 129:454, 1977)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

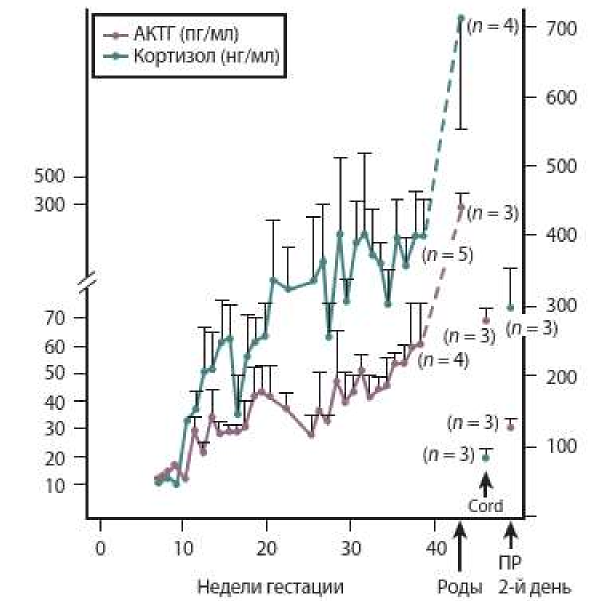


РИС. 27.9. Адренокортикотропный гормон (АКТГ) и общая концентрация кортизола в кровообращении матери на протяжении всей беременности. ПР — послеродовой период (Из: Carr BR, Parker CR, Madden J D, et al: Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 139:416, 1981)

базальный уровень ПРЛ в сыворотке крови и реакция ПРЛ на стимуляцию перфеназином были ниже после беременности, чем до нее. Они также обнаружили, что концентрация ПРЛ в сыворотке крови была значительно ниже у рожавших женщин (в среднем 4,8 нг/мл), чем у нерожавших (8,9 нг/мл) [320]. Эти и другие исследования [321, 322] предполагают, что беременность постоянно подавляет секрецию ПРЛ материнским гипофизом.

Адренокортикотропный гормон

Уровень АКТГ в материнском кровообращении повышается примерно с 10 пг/ мл вне беременности до 50 пг/мл в доношенном сроке и далее примерно до 300 пг/мл в родах (*рис. 27.9*) [72]. Хотя плацента может вырабатывать АКТГ, большая часть циркулирующего АКТГ, по-видимому, поступает из материнского гипофиза [323, 324]. Плацентарная продукция КРГ может быть основной причиной повышенного уровня АКТГ в материнском кровообращении [325–327]. У небеременных женщин уровень КРГ в сыворотке крови колеблется примерно от 10 до 100 пг/мл. В третьем триместре беременности эти концентрации увеличиваются до 500–3000 пг/мл, но затем резко снижаются после родов [327, 328].

В дополнение к увеличению секреции АКТГ гипофизом, хронически повышенные уровни КРГ в материнской циркуляции снижают способность экзогенных глюкокортикоидов подавлять материнскую ось АКТГ-кортизол [329–331], усиливают способность вазопрессина индуцировать ответ АКТГ и уменьшают эффект экзогенной КРГ [325, 326]. КРГ-связывающий белок (КРГ-СБ) инактивирует КРГ, тем самым предотвращая его действие на материнский или фетальный гипофиз. Уровень КРГ-СБ в кровообращении матери снижается в течение последних нескольких недель беременности, что приводит к увеличению свободного (биологически активного) КРГ.

Хотя материнские надпочечники не изменяются в размерах, беременность связана со значительными изменениями циркулирующих концентраций гормонов надпочечников. Например, уровень кортизола в сыворотке крови значительно повышается во время беременности. Большая часть циркулирующего кортизола связывается с кортизолсвязывающим глобулином (КСГ), который вырабатывается печенью. Циркулирующие уровни КСГ повышаются во время беременности в ответ на повышенный уровень эстрогена, и КСГ может замедлять клиренс этих гормонов. Поэтому неудивительно, что общий уровень кортизола повышается во время беременности. Однако уровни свободного кортизола в циркуляции [329, 330], а также в слюне [333] и моче [73, 329, 330] повышены, что, вероятно, связано с повышенным уровнем АКТГ в материнском кровообращении. Материнская гиперкортизолемия также наблюдается при полном пузырном заносе — это свидетельствует о том, что повышенный уровень кортизола не происходит из фетального источника. Другие изменения в уровне гормонов надпочечников, которые происходят в связи с беременностью, включают увеличение циркулирующих уровней альдостерона [334] и надпочечниковых андрогенов, в первую очередь андростендиона и тестостерона.

Гормон роста

Уровень ГР в сыворотке крови начинает повышаться примерно на 10-й неделе беременности, достигает плато примерно на 28-й неделе и может оставаться повышенным в течение нескольких месяцев после родов [335]. Большая часть этого ГР поступает из плаценты (пГР) с заметным уменьшением базальной продукции соматотропина (ГР) материнским гипофизом [45]. Кроме того, высвобождение ГР в ответ либо на инсулин-индуцированную гипогликемию (*рис. 27.10*) [43] или стимуляция аргинином [336] заметно ослаблена, что свидетельствует о снижении секреторного резерва ГР материнского гипофиза во время беременности.

Тиреотропин

В целом, концентрация ТТГ (тиреотропина) в материнском кровообращении остается в пределах нормы во время беременности [337, 338]. Нормативные данные от беременных женщин предполагают, что верхний референтный диапазон для ТТГ во время беременности может составлять 2,5–3,0 мМЕ/л, а не 4,0 мМЕ/л, что является верхним пределом нормы у здоровых, небеременных лиц [339, 340]. На сроке от 9 до 13 недель беременности наблюдается умеренное снижение уровня циркулирующего ТТГ (*рис. 27.11*) [341, 342]. Это совпадает с пиком плацентарной продукции ХГЧ, и некоторые авторитетные ученые предположили, что снижение уровня ТТГ может быть связано со слабыми тиреотропными свойствами ХГЧ [343–345]. Альтернативная гипотеза заключается в том, что плацента может выделять гормон с ТРГ (тиреолиберин) или

World peace!

ТТГ-подобными свойствами, но эта гипотеза не подтверждается большинством данных [346].

Увеличение щитовидной железы является распространенной находкой во время беременности. Этот рост происходит не из-за какого-либо дефицита в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, а скорее в результате относительного дефицита йода и повышенного спроса на тиреоидный гормон, вторичного по отношению к повышенным уровням тиреоидсвязывающего глобулина (ТСГ) [341]. Повышенная концентрация ТСГ приводит к необходимости увеличения выработки тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) для поддержания адекватных концентраций свободных гормонов. Щитовидная железа реагирует на потребность в повышенной продукции повышенной васкулярностью, клеточной гиперплазией и в конечном счете железистой гипертрофией [341]. Действительно, реакция ТТГ на экзогенную стимуляцию ТРГ остается нормальной на протяжении всей беременности [337, 338]. Оценка физиологических изменений уровня гормонов щитовидной железы имеет важное значение для точной оценки состояния щитовидной железы во время беременности. Общий уровень T_4 и T_3 повышен из-за избытка ТСГ, поэтому обычно не используется для оценки состояния щитовидной железы во время беременности. Наиболее подходящим тестом для выявления дисфункции щитовидной железы во время беременности является анализ ТТГ. Если он оказывается ненормальным, то обычно измеряют свободные уровни T_4 и T_3. Однако неопределенность в отношении точности иммуноанализов свободного T_4 во время беременности привела к тому, что некоторые из них пересмотрели использование скорректированного общего T_4 во время беременности в некоторых ситуациях (см. раздел Материнская функция щитовидной железы во время беременности») [347, 348].

Гонадотропины

Материнские уровни ЛГ и ФСГ в сыворотке крови снижаются к 6–7 неделям беременности и находятся ниже пределов обнаружения многих радиоиммунологических анализов ко второму триместру [349–351]. Выраженное снижение иммунореактивности гонадотропинов в гипофизе беременных женщин [309, 352] сочетается с притуплением реакции ЛГ и ФСГ на экзогенные стимуляция ГнРГ (*рис. 27.12*) [349–351], предполагая, что этот эффект локализуется в первую очередь в гипофизе. Подавление синтеза и секреции гипофизом ЛГ и ФСГ, вероятно, является результатом повышенного уровня циркулирующих половых стероидов (эстрадиол-17β, прогестерон) и регуляторных пептидов (таких как ингибин) во время беременности.

Опухоли гипофиза во время беременности

Мутации являются основной причиной возникновения опухолей гипофиза. Большинство опухолей гипофиза являются моноклональными, что указывает на то, что причиной опухоли является соматическая мутация в одной клетке-предшественнике. В одном исследовании было обнаружено, что 100% опухолей, продуцирующих ГР, и 75% опухолей, продуцирующих АКТГ,

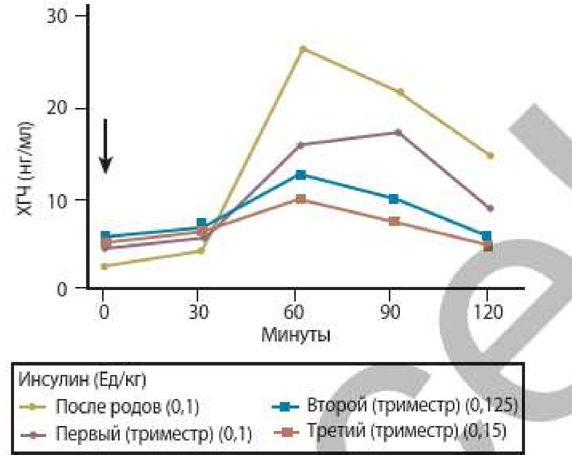


РИС. 27.10. Реакция гормона роста гипофиза человека на инсулин-индуцированную гипогликемию во время беременности. Во время беременности реакция гормона роста гипофиза на гипогликемию притупляется (Из: Yen SSC, Vela P, Tsai CC: Impairment of growth hormone secretion in response to hypoglycemia during early and late pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 31:29, 1970)

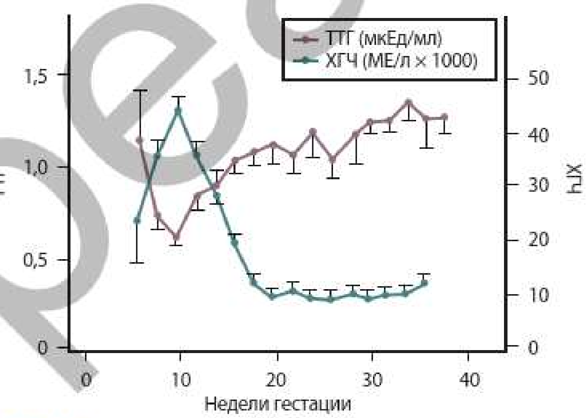


РИС. 27.11. Сывороточная концентрация материнского ТТ и ХГЧ в зависимости от гестационного возраста. Снижение уровня сывороточного ТТГ примерно на 10-й неделе беременности может быть связано с тиреотропными эффектами ХГЧ (Из: Glinoer D, de Nayer P, Bourdoux P, et al: Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 71:276, 1990)

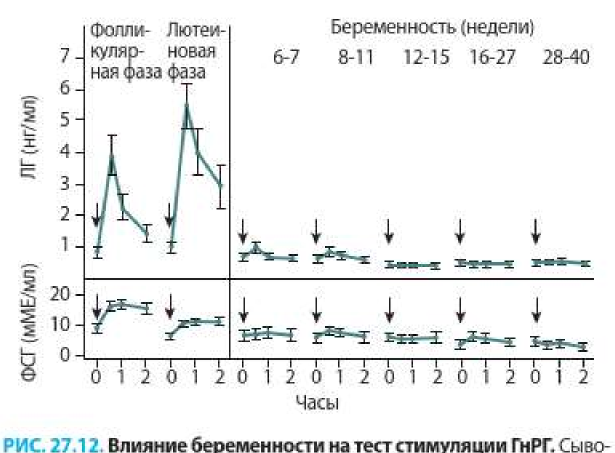


РИС. 27.12. Влияние беременности на тест стимуляции ГнРГ. Сывороточные уровни ЛГ и ФСГ до и после введения 100 мкг болюса ГнРГ (*стрелка*) у беременных и здоровых менструирующих женщин. Во время беременности уровни ЛГ и ФСГ заметно подавляются (Из: Miyake A, Tanizawa O, Aono T, Kurachi K: Pituitary responses in LH secretion to GnRH during pregnancy. *Obstet Gynecol* 49:549–551, 1977, with permission from The American College of Obstetricians and Gynecologists)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

являются моноклональными [353]. В исследовании опухолей, секретирующих ГР, мутации в гене, кодирующем белок Gs, были зарегистрированы в 10 из 25 опухолей, что привело к появлению конститутивно активного мутантного белка Gs [354]. Другие эндокринные факторы (такие как уровни эстрадиола-17β, прогестерона и дофамина) могут влиять на фенотип опухоли, и изменения в этих гормонах во время беременности способствуют росту опухоли. В целом, опухоли гипофиза доброкачественны и медленно растут.

Опухоли гипофиза обычно классифицируются по размеру как микроаденомы (<10 мм в диаметре) или макроаденомы (>10 мм в диаметре). Клиническое поведение микроаденом и макроаденом значительно различается во время беременности. Макроаденомы могут быть связаны с экстраселлярным распространением, местной инвазией или компрессией хиазмы оптического нерва с последующей битемпоральной гемианопсией, и такие условия могут обостряться во время беременности. В одном исследовании 60 беременных женщин с макроаденомами, например, у 20% были обнаружены признаки ухудшения дефектов полей зрения, значительного увеличения образования при последовательных исследованиях или неврологических признаков [301]. Срочная нейрохирургическая декомпрессия может потребоваться во время беременности, если опухоль заметно увеличивается или вызывает неврологические последствия.

Напротив, микроаденомы, как правило, ведут себя относительно доброкачественно во время беременности, без каких-либо признаков функциональной недостаточности гипофиза и низкого риска неврологических осложнений.

Например, в ходе обсервационного исследования 215 беременных женщин с микроаденомами примерно у 5% женщин развились головные боли, и менее чем у 1% наблюдалось ухудшение дефектов полей зрения или проявились неврологические признаки [301].

Пролактинома

Пролактинома относится к опухоли ПРЛ-секретирующих лактотропных клеток и обычно ассоциирована с повышенным уровнем ПРЛ в материнском кровообращении (см. главу 3). При первичной оценке наличия предполагаемой пролактиномы важное значение имеет измерение циркулирующих уровней тироксина — ТТГ и ИФР-1. Эта оценка позволяет исключить вторичные причины гиперпролактинемии, в частности гипотиреоз (тироксин, ТТГ) и акромегалию (ИФР-1). Также показано выполнение визуализации гипоталамуса и гипофиза, а при подозрении на сдавление зрительной хиазмы рекомендуется компьютерная оценка полей зрения с помощью автоматизированной периметрии [355].

Женщины с выраженной гиперпролактинемией обычно имеет ановуляцию, поэтому являются бесплодными. Если такая пациентка не желает беременности, лечение комбинированной эстроген-прогестиновой терапией позволит снизить риск развития остеопороза и регулировать менструальный цикл. Этот подход представляется безопасным и ассоциирован с небольшим количеством осложнений, связанных с опухолью, включая минимальный риск роста опухоли [356]. Для бесплодных женщин со значительной гиперпролактинемией, которые хотят забеременеть, обычно требуется лечение, чтобы вызвать овуляцию. Продолжаются споры о том, является ли хирургическое вмешательство или лечение агонистами дофамина лучшей терапией первой линии для таких женщин. Некоторые авторитетные специалисты рекомендуют хирургическое лечение до зачатия, чтобы уменьшить как потребность в лечении агонистами дофамина, так и частоту неврологических осложнений во время беременности [357]. Однако микрохирургическая резекция пролактиномы может привести к летальному исходу (в 0,3% случаев) или серьезным заболеваниям, таким как подтекание спинномозговой жидкости (0,4%) [358]. Кроме того, долгосрочное излечение можно ожидать лишь приблизительно у 60% женщин, получивших хирургическое лечение. По этим причинам масса доказательств в литературе свидетельствует о том, что медикаментозное лечение следует рассматривать как лучшую терапию первой линии для бесплодных женщин со значительной гиперпролактинемией [359, 360].

При диагнозе микропролактиномы гипофиза, цели лечения сводятся:

- к подавлению выработки ПРЛ и индукция овуляции;
- уменьшению размера опухоли;
- сохранению гипофизарного резерва;
- предотвращению рецидива опухоли.

Лечение агонистом дофамина может нормализовать уровень циркулирующего ПРЛ, установить регулярную овуляцию, уменьшить размер опухоли и сохранить резерв гипофиза [361, 362]. Недостатком лечения агонистами дофамина является то, что они не эффективны в предотвращении рецидива опухоли после прекращения лечения. Было продемонстрировано, что при лечении гиперпролактинемии эффективны четыре агониста дофамина: бромокриптин, перголид, хинаголид и каберголин. Каберголин принимается 1 раз в неделю и может быть более эффективным, чем бромокриптин, при лечении микроаденом [363].

Двумя наиболее часто используемыми агонистами дофамина при беременности являются каберголин и бромокриптин. Информация о безопасности каберголина при беременности более ограничена, чем информация о бромокриптине, хотя имеются данные о более чем 900 случаях применения каберголина на момент зачатия или в первом триместре без каких-либо доказательств повышенного риска самопроизвольного аборта, преждевременных родов или многоплодной беременности [364–366]. Что касается риска врожденных пороков развития при приеме каберголина, то данные о результатах имеются для 822 беременностей, причем частота серьезных пороков развития составляет 2,4% (не увеличивается по сравнению с исходным уровнем) [366]. Существует больше опыта в отношении безопасности бромокриптина на ранних сроках беременности, при этом отсутствуют данные, свидетельствующие о значительном увеличении частоты самопроизвольных абортов, многоплодных беременностей и врожденных аномалий развития плода [366–368]. Наиболее распространенными побочными эффектами,

связанными с терапией бромокриптином, являются тошнота, рвота и постуральная гипотензия. Начиная с терапии низкими дозами (0,625 мг в день) и постепенно увеличивая дозу в течение нескольких недель, можно свести к минимуму эти побочные эффекты. У некоторых пациенток могут быть эффективны дозы до 2,5 мг в день. В то время как бромокриптин был более широко использован во время беременности, поскольку опыт с каберголином накапливается, некоторые эксперты предпочитают каберголин бромокриптину для лечения пролактиномы во время беременности из-за его лучшей эффективности с меньшим количеством побочных эффектов [366]. Уровни ПРЛ должны первоначально проверяться каждый месяц в течение 3 месяцев, а затем каждые 3 месяца до тех пор, пока уровни не вернутся в исходное состояние.

У женщин с микропролактиномами прием бромокриптина или каберголина может быть прекращен после установления беременности. У большинства таких женщин во время беременности больше не будет никаких осложнений. Для тех женщин, которые действительно испытывают неврологические осложнения, такие как головная боль или дисфункция черепных нервов, лечение агонистами дофамина может быть немедленно возобновлено. Выраженное увеличение микропролактиномы или персистирование неврологических осложнений, несмотря на медикаментозное лечение, может быть показанием к срочному нейрохирургическому вмешательству, но подобные осложнения встречаются редко. Напротив, гипофизарная недостаточность и нейрохирургические осложнения гораздо чаще встречаются у женщин с макроаденомами. Поэтому такие женщины должны быть оценены на предмет пангипопитуитаризма до начала лечения агонистами дофамина. Женщины с макропролактиномами также более склонны к развитию осложнений во время беременности [301]. Один из подходов к ведению таких женщин заключается в прекращении приема агонистов дофамина после установления беременности и возобновлении терапии при появлении симптомов или признаков увеличения объема опухоли [369]. Альтернативным планом является продолжение терапии агонистами дофамина в течение всей беременности [370, 371]. Лактация, по-видимому, не ухудшает клиническое течение у женщин с пролактиномами и их следует поощрять к грудному вскармливанию [372].

Болезнь Кушинга (синдром Кушинга)

Болезнь Кушинга относится к клиническому синдрому, возникающему в результате чрезмерной выработки гипофизом АКТГ. Это обычно связано с подавленной секрецией гонадотропина, и спонтанная беременность редко встречается у женщин с нелеченной болезнью Кушинга. Большинство случаев болезни Кушинга связано с микроаденомами гипофиза. Таким образом, нейрохирургические осложнения редко наблюдаются во время беременности. Однако метаболические нарушения, связанные с болезнью Кушинга, были вовлечены в качестве причины наблюдаемого увеличения числа осложнений, связанных с беременностью, включая преждевременные роды, гипертензию, вызванную беременностью, и ГСД.

Акромегалия

Акромегалия относится к клиническому синдрому, связанному с повышенным уровнем циркулирующего ГР. Акромегалия часто ассоциирована с ановуляцией, но может наступить и спонтанная беременность [373, 374]. За исключением осложнений, связанных с увеличением гипофиза, акромегалия, по-видимому, не оказывает отрицательного влияния на исход беременности [375]. Поскольку ГР является антагонистом инсулина, беременность, осложненная избытком циркулирующего ГР, подвержена повышенному риску гипергликемии и диабета [376]. У большинства женщин окончательное лечение акромегалии может быть отложено до окончания беременности. Бромокриптин, транссфеноидальная хирургия и совсем недавно октреотид, агонист соматостатина, были успешно использованы для лечения акромегалии во время беременности [375].

Гипофизарная недостаточность

Синдром Шихана

Синдром Шихана (гипофизарная апоплексия) относится к гипоталамо-гипофизарной дисфункции с острым началом, которая обычно возникает после тяжелого акушерского кровотечения и возникающей в результате этого материнской гипотензии при родах. Это самая распространенная причина гипопитуитаризма во всем мире, хотя и не часто встречается в Соединенных Штатах [377]. Во время беременности объем гипофиза увеличивается примерно на 100%. Это увеличение размеров гипофиза в сочетании с низким потоком и низким давлением в кровеносной системе гипофиза, по-видимому, делает гипофиз и части гипоталамуса особенно восприимчивыми к ишемии, вызванной акушерским кровотечением и гипотензией. Большинство случаев синдрома Шихана происходит в развивающихся странах, где роды не проводятся в медицинских учреждениях квалифицированными акушерами, что увеличивает риск осложнений от акушерского кровотечения.

Отличительной чертой этого синдрома является потеря гормонального резерва переднего гипофиза, которая может быть полной или частичной. Дефицит ПРЛ и ГР являются наиболее распространенными аномалиями, наблюдаемыми при синдроме Шихана, но все мыслимые модели дефицита гормонов гипофиза были описаны. В исследовании 10 африканских женщин с синдромом Шихана Джиалал и соавторы [378] описали реакцию гормонов гипофиза на комбинированное тестовое введение внутривенного инсулина (0,1 ЕД/кг), ТРГ (200 мг) и ГнРГ (100 мг). Характер гормонального ответа гипофиза выявил следующую потерю секреторного резерва: у 100% этих женщин был дефицит ПРЛ и ГР, у 90% — дефицит кортизола, у 80% — дефицит ТТГ, у 70% — дефицит ЛГ и у 40% — дефицит ФСГ.

Начальные клинические проявления синдрома Шихана включают недостаточность лактации, недостаточный рост волос на участках, выбритых до родов, плохое

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

заживление ран после кесарева сечения и генерализованную слабость. Лучшим тестом для подтверждения диагноза синдрома Шихана является внутривенное введение ТРГ (100 мг) и измерение уровня ПРЛ в сыворотке крови через 0 и 30 минут. Отношение ПРЛ, измеренное спустя 30 минут после введения ТРГ, к таковому до введения должно быть больше 3,0 [379]. Если это отношение ненормально, то должна быть проведена полная оценка пангипопитуитаризма.

Помимо потери гормонального резерва переднего гипофиза, у женщин с синдромом Шихана также часто наблюдается умеренная дисфункция гипоталамуса и заднего гипофиза. Детальные отчеты аутопсии, представленные Шиханом и Уайтхедом, показали [380], что 90% женщин с послеродовым гипопитуитаризмом имеют признаки атрофии и рубцевания нейрогипофиза. Последующие исследования также показали атрофию супраоптических и паравентрикулярных ядер у таких пациентов [381]. Эти наблюдения были подтверждены в нескольких клинических исследованиях, демонстрирующих, что большинство женщин с синдромом Шихана имеют умеренные функциональные дефекты как в секреции вазопрессина, так и в максимальной концентрации мочи [382, 383].

Лимфоцитарный гипофизит

Лимфоцитарный гипофизит — редкое заболевание, вызванное инфильтрацией аденогипофиза лимфоцитами и плазматическими клетками. Большинство случаев лимфоцитарного гипофизита возникает у женщин в третьем триместре беременности или сразу после родов [384]. В некоторых случаях были обнаружены циркулирующие антипитуитарные, антинуклеарные или антимитохондриальные антитела. Увеличение гипофиза может привести к неврологическим осложнениям (головная боль, дефекты поля зрения, паралич черепных нервов), требующим хирургического вмешательства [385], в то время как повреждение клеток гипофиза может привести к гиперпролактинемии, гипотиреозу или недостаточности надпочечников [386]. Высокодозная глюкокортикоидная терапия может быть эффективна при лечении некоторых случаев лимфоцитарного гипофизита при наличии неврологических осложнений [387].

Несахарный диабет

Аргинин-вазопрессин (АВП), также называемый антидиуретическим гормоном (АДГ) — циклический нонапептид, секретируемый аксональными терминалями нейрогипофиза, исходящими из нейросекреторных нейронов, расположенных в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса. Осмоляльность крови тщательно контролируется чувствительными осморецепторами в переднем гипоталамусе. АДГ высвобождается в ответ на повышение осмотического давления или снижение гидростатического давления и действует на почки, увеличивая задержку воды. Эта система предназначена для регулирования осмоляльности крови в относительно узком диапазоне (±1,8%) со средним значением 285 мОсм/кг у небеременных женщин [388]. Беременность ассоциирована со снижением осмоляльности плазмы крови примерно на 9–10 мОсм/кг, что проявляется в начале первого триместра и сохраняется на протяжении всей гестации [389] и, по-видимому, отражает изменения уровня материнского ХГЧ [390]. Однако уровень циркулирующего АДГ при беременности не изменяется [391]. Эти данные свидетельствуют о том, что беременность связана с умеренным изменением осмостаза, это приводит к снижению осмотического порога высвобождения АДГ на 9–10 мОсм/кг.

Несахарный диабет включает в себя неадекватную потерю воды в результате недостаточной адекватной канальцевой реабсорбции почкой. Это состояние характеризуется полиурией (определяется как более 3 л мочи в сутки), полидипсией и гиперосмолярностью плазмы. Причины возникновения несахарного диабета можно разделить на две группы: центральные и периферические.

Центральный (гипоталамический) несахарный диабет относится к поражениям гипоталамуса или заднего гипофиза, которые приводят к неадекватной продукции АДГ. Дифференциальный диагноз центрального несахарного диабета включает хирургию гипофиза, травму, инфекцию и инфильтрацию нейрогипофиза опухолевыми или воспалительными клетками. Центральный несахарный диабет обычно характеризуется острым началом массивной полиурии от 4 до 15 л/сут. *Периферический (нефрогенный) несахарный диабет* относится к периферической резистентности действию АДГ. Измерение уровней АДГ в плазме крови может быть способно различить эти две группы (уровни низки при центральном и повышены при нефрогенном несахарном диабете).

Транзиторный нефрогенный несахарный диабет может возникать во время беременности обычно в сочетании с преэклампсией, синдромом HELLP (гемолиз, повышенные печеночные ферменты, низкое число тромбоцитов) или острой жировой дистрофией печени у беременных [392]. Высокие уровни плацентарной вазопрессиназы могут способствовать развитию ассоциированного с беременностью несахарного диабета путем деградации эндогенного АДГ. Это увеличение активности вазопрессиназы может также привести к развитию у женщин с частичным гипоталамическим дефицитом АДГ явного несахарного диабета во время беременности. D-аргинин-вазопрессина (DDAVP) устойчив к разрушению плацентарной вазопрессиназы. Таким образом, DDAVP может быть более эффективным, чем нативный АДГ, при лечении женщин с несахарным диабетом. В большинстве случаев течение несахарного диабета улучшается после родов [393].

Несахарный диабет — это редкое заболевание во время беременности. При подозрении на несахарный диабет диагноз должен быть подтвержден проведением теста на лишение воды. После периода ночного голодания пациенту отказывают в воде до тех пор, пока не будет потеряно 3% массы тела или осмолярность мочи не покажет никакого увеличения в трех последовательных часовых образцах. У женщин с несахарным диабетом осмолярность мочи остается низкой, в то время как осмолярность плазмы значительно возрастает. Этот

Morulus peace!

тест лучше всего проводить эндокринологу из-за рисков, связанных с дегидратацией и гипернатриемией [394]. Чтобы помочь выявить причину, 10 мкг DDAVP можно ввести сразу же после завершения теста на лишение воды. У женщин с центральным типом несахарного диабета будет наблюдаться снижение диуреза и повышение осмолярности мочи. С другой стороны, у женщин с нефрогенным несахарным диабетом будет наблюдаться лишь минимальное изменение диуреза и осмолярности [395].

Нарушения функции щитовидной железы

- Изменения функции щитовидной железы, связанные с беременностью, включают: 1) относительный дефицит йода у матери и связанное с этим увеличение объема щитовидной железы на 10–20%; 2) повышение концентрации ТСГ в сыворотке крови матери; 3) увеличение циркулирующих общих T_3 и T_4. Данные противоречивы относительно изменений в свободном T_4 во время беременности, и некоторые иммуноанализы свободного T_4 могут быть ненадежными во время беременности из-за увеличения концентрации ТСГ и снижения концентрации альбумина; 4) снижение концентрации ТСГ в сыворотке крови в первом триместре беременности.
- Щитовидная железа и гипофизарно-тиреоидная ось у плода начинают функционировать в конце первого триместра. (Щитовидная железа плода начинает концентрировать йод на сроке беременности от 9 до 10 недель; ТСГ и T_4 впервые обнаруживаются в сыворотке крови плода на сроке беременности от 10 до 12 недель.) Большая часть синтеза гормонов щитовидной железы плода происходит после 18–20-й недели беременности, и секреция щитовидной железы плода постепенно увеличивается после этого, достигая плато в 35–37 недель.
- Материнский гипертиреоз во время беременности ассоциирован с неблагоприятными исходами для матери и плода, и основой терапии остается лечение тионамидом (пропилтиоурацил или метимазол). Болезнь Грейвса является самой распространенной причиной материнского гипертиреоза во время беременности, на долю которого приходится 95% всех случаев заболевания. Поскольку IgG-антитела при болезни Грейвса пересекают плаценту, плод подвергается риску иммунно-опосредованной дисфункции щитовидной железы. Этот фетальный риск сохраняется у женщин с болезнью Грейвса, перенесших абляцию щитовидной железы до беременности.
- Материнский гипотиреоз во время беременности также связан с неблагоприятными исходами для матери и плода, и раннее выявление и лечение левотироксином или другим тиреоидным гормоном может улучшить материнский и фетальный риски. В развитых странах хронический аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хашимото) является наиболее распространенной причиной материнского гипотиреоза во время беременности, в то время как во всем мире наиболее распространенной причиной является дефицит йода.
- Лечение субклинического гипотиреоза (повышенный уровень ТТГ при нормальном свободном уровне T_4) и изолированной материнской гипотироксинемии не продемонстрировало улучшения когнитивных исходов у потомства. Влияние лечения на неблагоприятные акушерские исходы остается неясным, и данные в этом отношении противоречивы.

По причинам, которые до конца не изучены, заболевания щитовидной железы встречаются у женщин в 5–10 раз чаще, чем у мужчин в любом возрасте. Более того, многие из этих состояний носят аутоиммунный характер, причем пик заболеваемости приходится на репродуктивный возраст. По этим причинам заболевания щитовидной железы являются одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний, поражающих женщин репродуктивного возраста, и, несмотря на неблагоприятное влияние заболеваний щитовидной железы на фертильность, такие нарушения часто встречаются при беременности. Заболевание щитовидной железы также может впервые проявиться во время беременности. Беременность может осложнить ведение функциональных нарушений щитовидной железы, влияя на их клинические проявления и ограничивая подходы, обычно используемые для диагностики и лечения. Медицинский подход к другим заболеваниям щитовидной железы, таким как узловые образования, также должен быть изменен во время беременности ввиду беспокойств о безопасности плода.

Физиология щитовидной железы

Нормальная функция щитовидной железы

Выработка тиреоидных гормонов во многом зависит от поступления йода, который получают исключительно из пищевых источников и который активно транспортируется в щитовидную железу. Функциональной единицей щитовидной железы является фолликул щитовидной железы, который состоит из сферически расположенных кубовидных эпителиальных клеток, окружающих ядро коллоида. Коллоид состоит в основном из тиреоглобулина, который обеспечивает тирозиновые остатки для последовательного йодирования, что приводит, благодаря сложной серии биохимических и биофизических изменений, к продукции тиреоидных гормонов T_4 и T_3 [396]. Щитовидная железа отвечает за производство всего циркулирующего T_4 и приблизительно 20% T_3. Большая часть T_3 является результатом периферической конверсии T_4 различными тканеспецифическими ферментами дейодиназами.

Гормоны щитовидной железы, T_4 и T_3, общая концентрация которых в сыворотке крови у небеременных женщин составляет приблизительно от 4 до 12 мкг/дл и от 90 до 200 нг/мл соответственно (*табл. 27.6*), циркулируют в основном в связанной форме, так что менее 1% циркулирует в виде свободных форм [397]. Тиреоидные гормоны связываются главным образом со специфическим сывороточным связывающим белком, известным как ТСГ, меньшее количество связывается с альбумином и преальбумином. Как и в большинстве эндокринных систем, физиологически важна именно

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 27.6. Изменения результатов теста функции щитовидной железы при нормальной беременности и заболеваниях щитовидной железы

Норма						
Исследуемый параметр	**Единицы измерения**	**Значения вне беременности**	**Значения во время беременности**	**Сравнение со значениями вне беременности**	**Гипертиреоз**	**Гипотиреоз**
Тиреотропный гормон (ТТГ)	мМЕ/л	0,4–4,0	Первый триместр: 0,1–2,5* Второй триместр: 0,2–3,0* Третий триместр: 0,3–3,0*	Снижение (наибольшее в первом триместре)	Значимо снижен	Значимо повышен
Тироксин-связывающий глобулин (ТСГ)	мг/л	11–21	23–25	Повышение	Без изменений	Без изменений
Общий левотироксин	мкг/дл	3,9–11,6	10,7–11,5	Повышение	Повышен	Понижен
Свободный левотироксин	нг/дл	0,8–2,0	Следует использовать значения, специфичные для триместра и проводимого теста	Снижение или без изменений	Повышен	Понижен
Общий L-трийодтиронин (T_3)	нг/дл	91–208	205–233	Повышение	Норма или повышен	Норма или снижен
Свободный L-трийодтиронин (T_3)	пг/дл	190–710	250–330	Без изменений	Повышен	Снижен

*Для использования, если специфичные для триместра диапазоны ТТГ не доступны в лаборатории (Данные из: Nissim M, Ciorda C, Bailable M, et al: Maternal thyroid function in early and late pregnancy. *Horm Res* 36: 196, 1991; O'Leary PC, Boyne P, Atkinson G, et al: Longitudinal study of serum thyroid hormone levels during normal pregnancy. *Int J Gynaecol* Obstet 38: 171, 1992; Burrow GN, Lisher DA, Larsen PR: Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 331: 1072, 1994; American College of Obstetricians and Gynecologists. Thyroid disease in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 148. Washington, DC, 2015, ACOG; Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al: Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 21: 1081, 2011.)

свободная фракция этих гормонов, а не их общая концентрация.

Регуляция секреции тиреоидных гормонов

В нормальных условиях циркулирующая концентрация T_4, наиболее распространенного и часто измеряемого тиреоидного гормона, поддерживается в узком диапазоне, который мало меняется изо дня в день. Фолликулярная клетка в пределах щитовидной железы отвечает за поглощение неорганического йодида из циркуляции, его органификацию в йодированные соединения тиронина, хранение тиреоидного прогормона в форме тиреоглобулина, а также за обратный захват образовавшегося тиреоидного гормона и его окончательное высвобождение в системный кровоток.

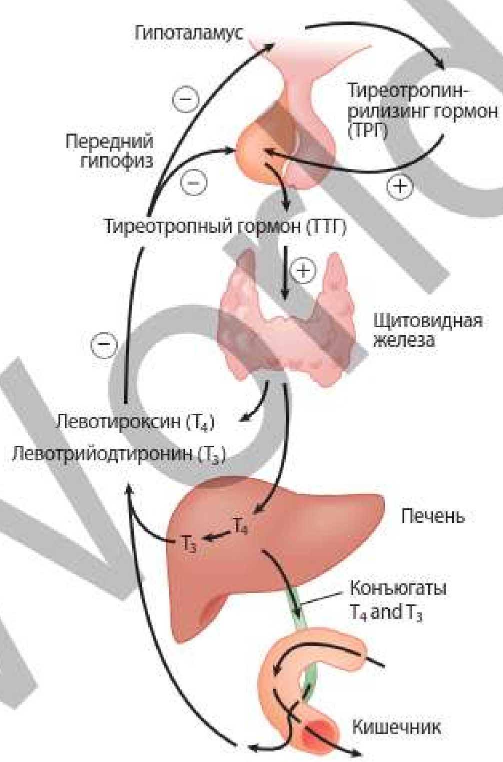


РИС. 27.13. Схематическое изображение оси гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Показаны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось и факторы, ответственные за регуляцию выработки и метаболизма тиреоидных гормонов

Активность фолликулярных клеток находится под непосредственным контролем гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси (*рис. 27.13*). Гипоталамус производит трипептид ТРГ, который попадает в портальную циркуляцию инфундибулярного стебля и перемещается к передней доле гипофиза, где он стимулирует специфические клетки (тиреотропы) для производства ТТГ. Секреция ТТГ изменяется в течение суток, причем пик секреции приходится на период между 11 ч вечера и 4 ч утра [398]. ТТГ поступает в системный кровоток и взаимодействует со специфическими G-белоксвязанными рецепторами на поверхности фолликулярных клеток щитовидной железы, что запускает серию каскадов сигнальной трансдукции, кульминацией которых является синтез и высвобождение тиреоидных гормонов. Через классическую эндокринную петлю отрицательной обратной связи снижение циркулирующих уровней тиреоидных гормонов приводит к увеличению секреции ТРГ и ТТГ (см. рис. 27.13), что в свою очередь приводит к увеличению роста и активности щитовидной железы.

Физиологическая роль гормонов щитовидной железы

Точная роль гормонов щитовидной железы остается недостаточно изученной, хотя они явно взаимодействуют с многочисленными биологическими системами.

World peace!

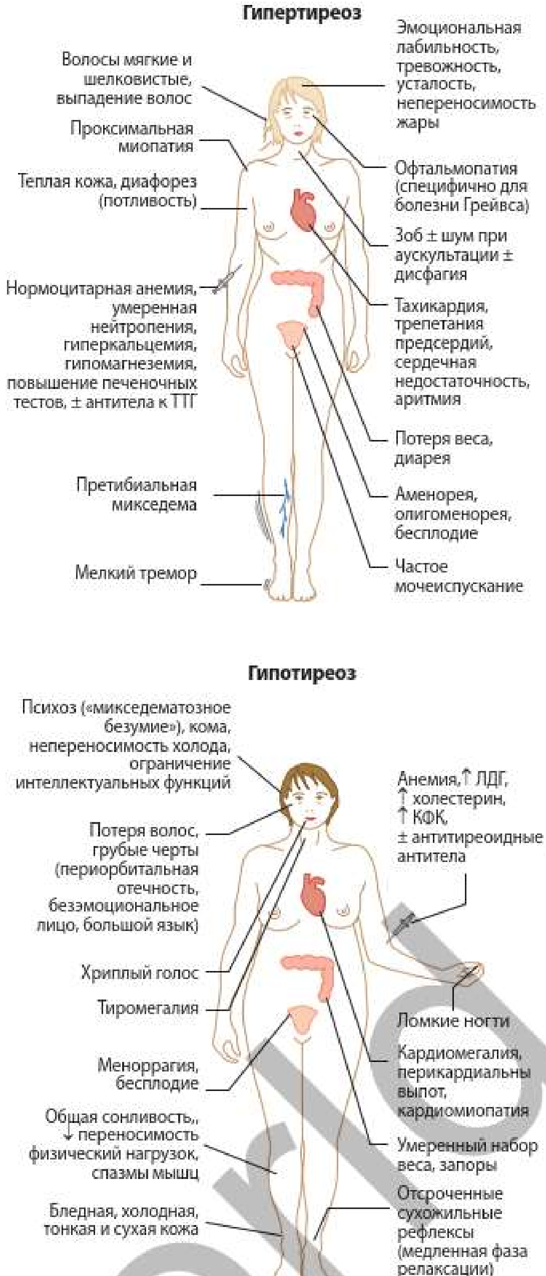


РИС. 27.14. Диагностика материнской дисфункции щитовидной железы во время беременности. Общие симптомы и признаки, связанные с материнским гипертиреозом и гипотиреозом. КФК — креатинфосфокиназа; ЛДГ — лактатдегидрогеназа (Из: Norwitz ER, Schorge JO: Obstetrics and gynecology at a glance. Oxford, 2001, Blackwell Science Ltd., p 96, with permission)

Этот факт подчеркивается сложной серией симптомов и признаков, которые проявляются у пациентов с дисфункцией щитовидной железы (*рис. 27.14*). На клеточном уровне активный гормон (T_3) транспортируется в клетки, где он взаимодействует со специфическими ядерными рецепторами. Комплекс T_3-рецептор связывается со специфическими элементами реакции тиреоидных гормонов в промоторных последовательностях генов-мишеней и функционирует как фактор транскрипции, работая вместе с другими ядерными белками для регуляции экспрессии генов [399]. В дополнение к этим геномным эффектам, гормоны щитовидной железы также, по-видимому, оказывают важные экстраядерные действия. Эти действия включают регуляцию активности дейодиназы и, возможно, функции митохондрий.

Влияние беременности на функцию щитовидной железы

Материнская функция щитовидной железы при беременности

Во время беременности увеличивается почечный клиренс йода (из-за увеличения скорости клубочковой фильтрации) и значительные количества йода и йодтиронинов переносятся к плоду. По мере прогрессирования беременности и увеличения выработки гормонов щитовидной железы у плода увеличивается потребность в йоде [400, 401]. Чтобы удовлетворить эту потребность, плацента способна быстро и эффективно транспортировать доступный йод из материнского кровообращения в фетальное. Плацента также способна к монодеодинированию йодтиронинов, что делает более доступным йод для транспортировки. Конечным результатом этих физиологических изменений, связанных с беременностью, является снижение циркулирующей концентрации неорганического йода во время беременности и, как следствие, увеличение объема щитовидной железы на 10–20% во время беременности [341]. В свете этого относительного дефицита йода во время беременности рекомендуемое ежедневное потребление йода увеличивается с исходного уровня 100–150 мкг/сут до приблизительно 250 мкг/сут. Для достижения этой суточной дозы Американская ассоциация щитовидной железы (АТА) рекомендует беременным и кормящим женщинам дополнять диетическое потребление йода пренатальным витамином, включающим 150 мкг в день йода; это доза, включенная в большинство пренатальных витаминов в Соединенных Штатах [402, 403].

Сывороточная концентрация ТСГ увеличивается у беременных женщин на 75–100% (индекс поглощения T_4 пропорционально уменьшается). Кроме того, значительная часть повышения циркулирующих уровней ТСГ происходит в течение первого триместра беременности и является результатом воздействия гиперэстрогенемического состояния на гепатоциты со стимуляцией синтеза ТСГ и снижением печеночного клиренса вследствие сиалирования ТСГ, индуцированного эстрогенами [404, 405]. Концентрация ТСГ достигает плато примерно на 12–14-й неделе беременности и ассоциирована с сопутствующим повышением циркулирующих общих концентраций тиреоидных гормонов (*рис. 27.15*). Действительно, средние концентрации как общего T_4, так и T_3 в материнской циркуляции увеличиваются на 10–30% в большинстве лонгитюдных исследований [341, 406, 407], как правило, в диапазоне, который считается повышенным в общей популяции. В первом триместре увеличение общего T_4 превосходит рост ТСГ, что приводит к незначительному увеличению свободного T_4, хотя уровень свободных гормонов обычно возвращается к норме к началу второго триместра (см. рис. 27.15). Однако эти изменения

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

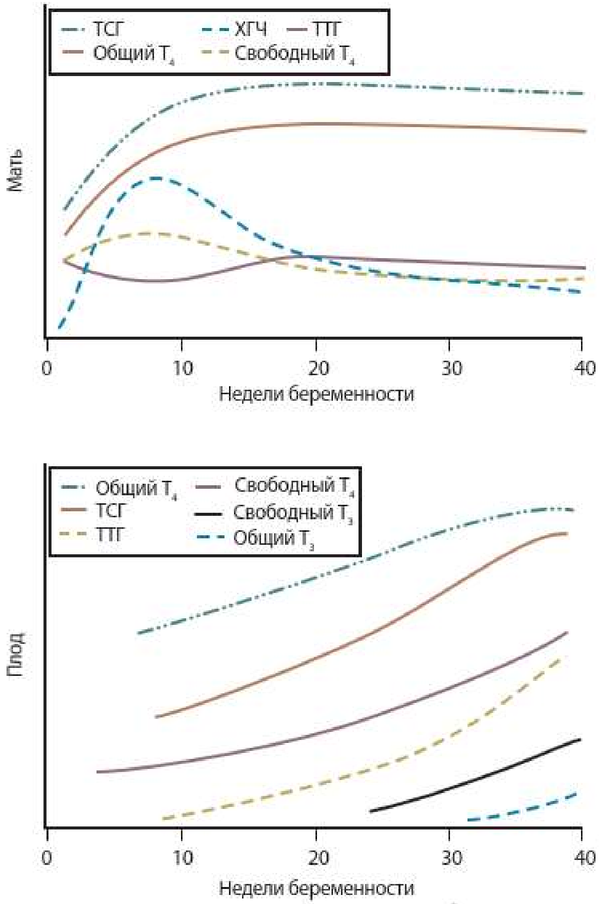


РИС. 27.15. Относительные изменения функции щитовидной железы матери и плода во время беременности. Воздействие беременности на мать включает в себя выраженное и раннее увеличение печеночной продукции ТСГ и плацентарной продукции ХГЧ. Увеличение уровня ТСГ в сыворотке крови в свою очередь повышает концентрацию T_4 в сыворотке крови; ХГЧ обладает тиреотропиноподобной активностью и стимулирует секрецию T_4. Переходное ХГЧ-индуцированное увеличение свободного T_4 ингибирует материнскую секрецию тиреотропина (Из: Burrow CN, Fisher DA, Larsen PR: Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J* Med 331:1072, 1994, with permission)

настолько незначительны, что концентрация T_4 в сыворотке крови у большинства беременных женщин остается в пределах нормы для небеременных женщин [341, 405–408]. В то время как некоторые исследования сообщают о существенном снижении уровня свободного T_4 сыворотки по мере прогрессирования беременности, [348, 402, 409–412], другие сообщают об отсутствии изменений в концентрации T_4 по мере прогрессирования беременности [411]. Система управления отрицательной обратной связью гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси нормально функционирует у беременных женщин [405]. Некоторые иммуноанализы свободного T_4 (и, возможно, T_3) могут быть ненадежными во время беременности из-за увеличения концентрации ТСГ и снижения концентрации альбумина [348].

Таким образом, АТА рекомендует использовать онлайн-экстракцию ЖХ/МС/МС для измерения свободного T_4 в диализате или ультрафильтрате образцов сыворотки крови. Если этот метод недоступен, они рекомендуют использовать референтные диапазоны для конкретного метода и триместра [402]. Если эти скорректированные диапазоны недоступны или если измерения свободного T_4 не согласуются с измерениями ТТГ, можно рассмотреть возможность использования скорректированного общего содержания T_4 в сыворотке для оценки функции щитовидной железы [348, 402]. Общие уровни T_4 и T_3 при беременности обычно в 1,5 раза выше, чем у небеременных женщин, поэтому следует использовать скорректированный референсный диапазон.

Специфичный для беременности гликопротеиновый гормон ХГЧ структурно подобен ТТГ и обладает некоторой слабой тиреотропной активностью, которая оценивается примерно в 0,025% от ТТГ [345, 414]. Выработка ХГЧ начинается в течение первой недели после оплодотворения и наиболее высока ближе к концу первого триместра, после чего она снижается. Это увеличение вызывает преходящее увеличение концентрации свободного T_4, что, в свою очередь, снижает концентрацию ТТГ в сыворотке крови в течение первого триместра (см. рис. 27.15) [340, 345]. Поскольку концентрация ХГЧ выше при многоплодной беременности по сравнению с одноплодной беременностью, подавление концентрации ТТГ в сыворотке крови более выражено при многоплодной беременности [340]. Эта перекрестная реактивность становится клинически значимой только в том случае, если циркулирующие уровни ХГЧ заметно повышены, например при полном пузырном заносе.

Функция щитовидной железы плода во время беременности

Щитовидная железа плода и гипофизарно-тиреоидная ось начинают функционировать в конце первого триместра. До этого времени любой гормон щитовидной железы у плода должен поступать из материнского кровообращения. К 9–10-й неделе беременности щитовидная железа плода начинает концентрировать йод, фолликулы щитовидной железы становятся видимыми, и можно продемонстрировать синтез T_4. ТСГ и T_4 впервые обнаруживаются в сыворотке крови плода примерно на 10–12-й неделе беременности, хотя большая часть синтеза гормонов щитовидной железы плода происходит после 18–20-й недели беременности [405]. С этого момента секреция щитовидной железы плода постепенно увеличивается, достигая плато в 35–37 недель [405, 415]. При доношенном сроке беременности концентрация ТТГ в сыворотке крови плода выше, свободные концентрации T_4 несколько ниже, а концентрации T_3 в половину меньше тех, что находятся в материнском кровообращении [405, 415–419]. Прогрессирующее увеличение концентрации ТСГ в сыворотке крови с увеличением гестационного возраста предположительно отражает созревание печени плода и ее ответную реакцию на стимуляцию эстрогенами. Повышение концентрации ТТГ в гипофизе и сыворотке крови во втором триместре совпадает с развитием гипоталамо-гипофизарного воротного кровообращения, что облегчает регуляцию секреции ТТГ гипофизом и ТРГ гипоталамусом. Повышенная секреция ТРГ, несмотря на высокие концентрации T_4 в сыворотке крови, подразумевает незрелость системы

отрицательной обратной связи, которая регулирует секрецию ТТГ и ТРГ внутриутробно [405, 418, 419].

Трансплацентарный перенос гормонов щитовидной железы (T_4 и T_3) от матери к плоду действительно происходит, но является минимальным, оцениваемым менее чем в 0,1%. Это, вероятно, связано с большим количеством фермента деиодиназы III типа в плаценте, который служит для поддержания низких концентраций сывороточного T_3 у плода, одновременно защищая децидуальные клетки от гипотиреоза [405, 418–421]. Таким образом, тесты функции щитовидной железы плода, хотя и редко назначаемые в клинической практике, точно отражают функционирование щитовидной железы плода и в значительной степени не связаны с состоянием щитовидной железы матери [405]. Тем не менее у новорожденных с врожденным гипотиреозом достаточно материнского тиреоидного гормона, способного пересечь плаценту, чтобы предотвратить явные проявления гипотиреоза при рождении и поддерживать уровень тиреоидных гормонов в пуповинной крови примерно на уровне 25–50% от нормы [422]. Йод, ТРГ и иммуноглобулины рецептора ТТГ действительно пересекают плаценту [423], как и ТТГ, но в гораздо меньшей степени [424]. Фетальная функция щитовидной железы полностью зависит от поступления йода от матери. Нормальные уровни тиреоидных гормонов имеют решающее значение для миграции нейронов и миелинизации мозга плода. Таким образом, дефицит йода у матери и плода во время беременности оказывает неблагоприятное влияние на нейрокогнитивную функцию потомства [425–427]. Дети, рожденные от матерей с тяжелой йодной недостаточностью, могут иметь глубокую умственную отсталость, глухоту и двигательную ригидность — целый комплекс симптомов, известный как кретинизм [402].

Тиреоидные гормоны также присутствуют в измеримых количествах в околоплодных водах. При доношенном сроке беременности общая концентрация T_4 в околоплодных водах составляет около 0,6 мкг/дл, что значительно ниже, чем в сыворотке крови матери или плода. Однако из-за низкой концентрации белка и ТСГ в околоплодных водах концентрация свободных T_4 и T_3 несколько выше, чем в сыворотке крови матери или плода [428]. Источник этих гормонов щитовидной железы неизвестен, но исследования плодов с врожденным гипотиреозом предполагают, что они могут поступать из материнского кровообращения [429]. На поздних сроках беременности заглатывание амниотических вод, по-видимому, позволяет переносить гормоны щитовидной железы из околоплодных вод в кровообращение плода. Физиологическая роль гормонов щитовидной железы в амниотической жидкости неизвестна.

Функциональные нарушения щитовидной железы во время беременности

Скрининг для выявления нарушений щитовидной железы у беременных

На основании данных из популяции США предполагается, что от 2 до 3% беременных женщин будут иметь повышенный уровень ТТГ во время рутинного скрининга. Среди обследованных женщин от 0,3 до 0,5% будут иметь явный гипотиреоз (повышенный уровень ТТГ и низкий уровень свободного T_4, или уровень ТТГ 10 мМЕ/л или выше, независимо от уровня свободного T_4), а от 2 до 2,5% — субклинический гипотиреоз (уровень ТТГ выше 97,5-го процентиля для гестационного возраста с нормальной концентрацией свободного T_4) [430, 431]. Гипертиреоз встречается реже, только у 0,1–0,4% беременных женщин [432]. Явная дисфункция щитовидной железы при беременности всегда ассоциировалась с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности и пагубным влиянием на нейрокогнитивное развитие плода (см. разделы «Материнский тиреотоксикоз» и «Материнский гипотиреоз»). На сегодняшний день нет последовательных доказательств того, что скрининг и лечение бессимптомного гипотиреоза позволят разорвать предполагаемую связь между субклиническим гипотиреозом и нейрокогнитивными нарушениями у потомства. Субклинический гипертиреоз не был связан с неблагоприятными исходами для матери или плода [433].

Хотя два анализа решений показали, что универсальный скрининг на дисфункцию щитовидной железы во время беременности является экономически эффективным, обе модели предполагали, что лечение субклинического гипотиреоза во время беременности повысит IQ потомства, что не было продемонстрировано в крупных рандомизированных клинических исследованиях [434, 435]. Хотя крупные исследования целенаправленной стратегии выявления случаев заболевания в сравнении с универсальным скринингом для выявления женщин с гипотиреозом во время беременности показали, что целенаправленный подход к выявлению случаев заболевания может пропустить от 30 до 55% женщин с аномалиями щитовидной железы [436, 437], универсальный скрининг не способствует улучшению популяционных исходов, а лечение беременных женщин с субклиническим гипотиреозом не приводит к улучшению когнитивных функций в детском возрасте [438–440]. Учитывая эти данные, ACOG, ATA и Эндокринное общество рекомендует целенаправленный подход к выявлению случаев заболевания, а не всеобщий скрининг всех беременных женщин в первом триместре беременности на наличие субклинического гипотиреоза [402, 441, 442]. Предложенные ATA критерии для скрининга на наличие дисфункции щитовидной железы во время беременности суммированы во *вставке 27.4* [402]. Измерение ТТГ в первом триместре должно быть выполнено у этих женщин, с последующим измерением свободного T_4, если ТТГ превышает 2,5 мМЕ/л. Скрининг не показан у бессимптомных беременных с умеренно увеличенной щитовидной железой при отсутствии зоба [416].

Материнский тиреотоксикоз

Тиреотоксикоз — это клиническое и биохимическое состояние, возникающее в результате избыточной выработки и воздействия тиреоидных гормонов по любой причине. В отличие от этого, *гипертиреоз* относится к тиреотоксикозу, вызванному гиперфункцией щитовидной железы [416]. Гипертиреоз встречается в 0,05–0,2% случаев беременности. Болезнь Грейвса

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Вставка 27.4. Женщины — кандидаты для скрининга на наличие дисфункции щитовидной железы во время беременности

- Семейный или личный анамнез заболеваний щитовидной железы.
- Симптомы, указывающие на дисфункцию щитовидной железы (см. рис. 27.14).
- Живущие в регионах с известной умеренной или тяжелой йодной недостаточностью.
- Сахарный диабет 1-го типа или другие аутоиммунные расстройства, часто связанные с аутоиммунной дисфункцией щитовидной железы (витилиго, надпочечниковая недостаточность, гипопаратиреоз, атрофический гастрит, пернициозная анемия, системная склеродермия, системная красная волчанка, синдром Шёгрена).
- Обнаруженные антитела к тиреоидной пероксидазе.
- В анамнезе облучение головы или шеи.
- В анамнезе преждевременные роды или привычный выкидыш.
- Морбидное ожирение (ИМТ > 40 кг/м²).
- Бесплодие.
- Возраст > 30 лет.
- Применения амиодарона или лития.
- Недавнее назначение констрастного препарата на основе йода.

является самой распространенной причиной материнского гипертиреоза во время беременности, составляя 95% случаев [415, 416, 420–422, 428, 429, 443]. Другие причины тиреотоксикоза во время беременности кратко изложены во *вставке 27.5*. Следует отметить, что гестационный гипертиреоз, определяемый как «транзиторный гипертиреоз, ограниченный первой половиной беременности [и] характеризующийся повышенным свободным T_4 или скорректированным общим T_4 и подавленным или неопределяемым уровнем ТТГ сыворотки, при отсутствии сывороточных маркеров аутоиммунитета против щитовидной железы» [444], является частой причиной тиреотоксикоза во время беременности. Гестационный гипертиреоз встречается от одной до 3% беременностей и может быть связан с рвотой беременных. Соответствующее лечение включает в себя поддерживающую терапию и лечение обезвоживания, если это необходимо. Антитиреоидные препараты не рекомендуются в рамках стандартного лечения гестационного гипертиреоза [402]. В то время как гестационный гипертиреоз встречается от 1 до 3% беременностей, *hyperemesis gravidarum*, синдром тошноты и рвоты, связанный с потерей веса на 5% в более в ранние сроки беременности, встречается от 0,5 до 10 на 1000 беременностей [445, 446]. *Hyperemesis gravidarum* характеризуется более высокими концентрациями ХГЧ и эстрадиола в сыворотке крови, чем у здоровых беременных женщин [444], а ХГЧ обладает большей тиреотропной активностью у женщин с рвотой беременных [447, 448].

Известно, что многочисленные лекарственные препараты влияют на синтез и метаболизм тиреоидных гормонов (*вставка 27.6*). Симптомы и признаки могут свидетельствовать об этиологии тиреотоксикоза при беременности (см. рис. 27.14). Например, эндокринная офтальмопатия (лагофтальм, ретракция века) и дермопатия (локализованный или претибиальный отек) являются клиническими признаками, характерными для болезни Грейвса. Однако, как и у небеременных пациенток, подтверждение материнского гипертиреоза

Вставка 27.5. Этиология тиреотоксикоза во время беременности

- Болезнь Грейвса: наиболее распространенная причина материнского тиреотоксикоза во время беременности (95%). Происходит из-за циркулирующих аутоантител к тиреотропному иммуноглобулину С, которые могут пересекать плаценту, приводя к дисфункции щитовидной железы плода.
- Тиреоидит (скрытый/послеродовой [лимфоцитарный], подострый [гранулематозный]; гнойный [бактериальный]): характеризуется гипертиреозом и наличием большой, пальпируемой щитовидной железы. Остро увеличенная, болезненная щитовидная железа наводит на мысль о подостром тиреоидите (де Кервена).
- Токсический многоузловой зоб.
- Солитарный токсический узел (также называемый гиперфункционирующей аденомой щитовидной железы).
- Гестационная трофобластическая неоплазия: включая пузырный занос и хориокарциному. Вероятно, вторично к повышенным уровням ХГЧ.
- *Struma ovarii:* относится к ткани щитовидной железы в зрелой тератоме яичников.
- Экзогенные гормоны щитовидной железы: чаще всего из-за непреднамеренного приема тиреоидного гормона.
- Йод-индуцированный тиреотоксикоз.
- ТТГ-секретирующая аденома гипофиза.
- Гестационный гипертиреоз: транзиторный гипертиреоз, ограниченный первой половиной беременности, часто связанный с повышенным уровнем ХГЧ. Часто сопутствует токсикозу первой половины беременности. Обычно самоограничивающийся, показана симптоматическая терапия.
- *Hyperemesis gravidarum:* характерные симптомы и признаки гипертиреоза часто отсутствуют.
- Семейный гестационный гипертиреоз: мутация рецептора ТТГ, приводящая к функциональной гиперчувствительности к ХГЧ.

Вставка 27.6. Влияние лекарственных препаратов на синтез тиреоидных гормонов и их метаболизм

Ингибирование синтеза тиреоидных гормонов щитовидной железы
Йод, сульфонилмочевина, литий.
Повышение уровня ТТГ
Йод, циметидин, агонисты дофамина, литий.
Снижение уровня ТТГ
Глюкокортикоиды, агонисты дофамина, соматостатин.
Ингибирование связывания тиреоидных гормонов с ТСГ
Фенитоин, диазепам, сульфонилмочевина, фуросемид, салицилаты.
Ингибирование конверсии T_4 в T_3 в периферических тканях (печень)
Глюкокортикоиды, пропилтиоурацил, иподат, пропранолол, амиодарон.
Ингибирование желудочно-кишечной резорбции тиреоидных гормоно
Холестирамин, холестипол, сульфат железа.

во время беременности требует тестирования функции щитовидной железы (см. табл. 27.6). Измерение антител к рецептору ТТГ и общего T_3 может быть полезно при попытке провести различения болезни Грейвса и гестационного гипертиреоза. Исследования с радиоактивным йодом не следует проводить во время беременности. Нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать или не рекомендовать использование УЗИ щитовидной железы для различения возможных этиологий гипертиреоза во время беременности[402].

По сравнению с хорошо контролируемым заболеванием неадекватно леченный материнский гипертиреоз ассоциирован с бесплодием и неблагоприятным перинатальным исходом. Материнские осложнения во время беременности включают повышенный риск развития преэклампсии, сердечной недостаточности,

нарушения функции щитовидной железы и, возможно, самопроизвольного прерывания беременности [415, 416, 420–422, 428, 429, 443, 449, 450]. Фетальные и неонатальные риски, которые увеличиваются в условиях плохо контролируемого гипертиреоза, включают преждевременные роды, низкую массу тела при рождении, ЗВУР, мертворождение, центральный гипотиреоз и повышенную перинатальную смертность [449, 451–455]. Поскольку большая часть гипертиреоза во время беременности опосредуется антителами IgG, которые пересекают плаценту (болезнь Грейвса и хронический аутоиммунный тиреоидит), плод подвержен риску иммунно-опосредованной дисфункции щитовидной железы. Важно помнить, что это также верно для женщин с болезнью Грейвса в анамнезе, который получали радиактивный йод или которым была выполнена тиреоидэктомия, и на самом деле плод этих женщин может подвергаться большему риску развития фетального гипертиреоза, потому что матери не получают лечение тионамидом [442]. Фетальная синусовая тахикардия (> 160 ударов в минуту, сохраняющаяся более 10 минут) является чувствительным показателем фетального гипертиреоза [402]. Только у 1–5% новорожденных, рожденных женщинами с плохо контролируемым тиреотоксикозом, развивается транзиторный гипертиреоз или неонатальная болезнь Грейвса, вызванная трансплацентарным прохождением материнских антитиреоидных антител [452, 456]. В дополнение к фетальной тахикардии, другие признаки фетального гипертиреоза включают ЗВУР, наличие фетального зоба и краниосиностоз или ускоренное созревание костей [457, 458]. Застойная сердечная недостаточность и водянка плода могут возникать в тяжелых случаях. Плоды женщин с болезнью Грейвса подвержены риску не только внутриутробного и неонатального гипертиреоза, но и внутриутробного и неонатального гипотиреоза из-за чрезмерного лечения антитиреоидными препаратами [459] и центрального гипотиреоза [453–455]. Высокие титры антител к рецепторам щитовидной железы в сыворотке крови в конце второго и начале третьего триместра являются фактором риска развития фетального или неонатального гипертиреоза, и таким образом, определение антител к тиреоидным рецепторам в сыворотке крови матери рекомендуется проводить на сроке беременности от 20 до 24 недель у женщин с болезнью Грейвса в анамнезе [402, 457, 460–462]. Наблюдение за плодом с помощью серийного ультразвукового исследования рекомендуется беременным женщинам с болезнью Грейвса, неконтролируемым гипертиреозом или с уровнем антител к рецепторам щитовидной железы, превышающим в 2–3 раза верхнюю границу нормы [402, 416, 442, 457, 463].

Чтобы свести к минимуму осложнения, гипертиреоз лучше всего диагностировать и лечить до зачатия, а использование контрацепции целесообразно до достижения эутиреоидного состояния. Если пациентка имеет высокие титры антител к рецептору ТТГ и планирует беременность в ближайшие 2 года, то может быть рассмотрена возможность хирургического лечения. Титры антител к рецептору ТТГ имеют тенденцию к увеличению и остаются повышенными в течение многих месяцев после терапии с использованием ^{131}I [464]. Если проводится абляционная терапия с использованием ^{131}I, беременность должна быть отсрочена на 6 месяцев после абляции щитовидной железы. Цель терапии во время беременности — контролировать тиреотоксикоз, избегая при этом фетального и преходящего неонатального гипотиреоза. Основой лечения гипертиреоза при беременности являются тионамидные препараты, в частности пропилтиоурацил (ПТУ) и метимазол (активный метаболит карбимазола), которые снижают синтез тиреоидных гормонов, блокируя органификацию йода [465, 466]. ПТУ также уменьшает периферическую конверсию T_4 в T_3, поэтому может оказывать более быстрое подавляющее действие, чем метимазол.

Традиционно прием ПТУ был предпочтителен у беременных пациенток, поскольку считалось, что метимазол легче проходит через плаценту и ассоциирован с так называемой эмбриопатией метимазола (включая хоанальную или пищеводную атрезию, трахеопищеводный свищ, кисту пупочно-брыжеечного протока и дисморфические черты лица) и врожденной аплазией кожи, редким врожденным дефектом кожи головы [415, 416, 420–422, 428, 429, 443, 449, 456, 467]. Врожденные пороки развития также были зарегистрированы в сочетании с использованием ПТУ, однако они включают пороки развития мочевыводящих путей, пороки развития конечностей/рук/ног, омфалоцеле/аномалии пуповины, а также пороки развития в области лица и шеи [468, 469]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что карбимазол/метимазол и ПТУ связаны с повышенным риском врожденных дефектов, причем большинство исследований предполагают повышенный риск врожденных аномалий с карбимазолом/метимазолом по сравнению с ПТУ [468–470]. Однако некоторые из этих данных следует толковать с осторожностью, учитывая, что основанные на регистре когортные данные могут не учитывать историческую практику назначения лекарств (например, карбимазол исторически назначался гораздо чаще в Великобритании, чем ПТУ) [468].

Несмотря на озабоченность по поводу теоретического риска развития метимазольной эмбриопатии и врожденной аплазии кожи у плода, лечение ПТУ явно связано с повышенным риском развития фульминантной гепатотоксичности и агранулоцитоза [471–474]. Гепатотоксичность может возникнуть в любое время во время лечения ПТУ, и нет никаких данных, указывающих на то, что мониторинг функциональных тестов печени эффективен в предотвращении фульминантной гепатотоксичности. Поэтому консультативный комитет при Управлении по контролю за продуктами и лекарствами США рекомендовал ограничить применение ПТУ первым триместром беременности [475]. Прием ПТУ обычно начинается с 50–300 мг в день в разделенных дозах (самая низкая доза предпочтительна для минимизации риска развития гипотиреоза плода). После первого триместра следует рассмотреть вопрос о переходе на метимазол, обычно начинающийся с 5–15 мг в день. Метимазол примерно в 20–30 раз активнее ПТУ; таким образом, 300 мг ПТУ примерно эквивалентны 10 или 15 мг метимазола [402]. Цель состоит в том, чтобы

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

использовать наименьшее количество препарата для поддержания материнского свободного T_4 в верхних пределах нормы [416]. Уровни ТТГ и T_4 следует проверять ежемесячно и соответствующим образом корректировать лечение, поскольку возможно чрезмерное лечение матери и гипотиреоз плода. Клиницисты должны помнить, что накопленный гормон не может быть истощен в течение 3–4 недель, поэтому он задерживает клинический ответ. Клинический анализ крови должен контролироваться ежемесячно из-за риска развития медикаментозного агранулоцитоза [416].

Введение радиоактивного йода (^{131}I) с целью абляции щитовидной железы абсолютно противопоказано при беременности. Кроме того, следует избегать грудного вскармливания в течение не менее 120 дней после лечения ^{131}I [476]. Хирургическое вмешательство лучше всего избегать, но может быть выполнено во втором триместре, если оно показано при отсутствии успеха медикаментозной терапии.

Субклинический гипертиреоз, определяемый как низкий уровень ТТГ при нормальном свободном T_4 и T_3 в отсутствие симптомов, не связан с неблагоприятными перинатальными исходами [433]. Длительный субклинический гипертиреоз связан с остеопорозом, фибрилляцией предсердий и повышенной смертностью, поэтому его следует лечить. Однако существует мало данных о соответствующем курсе действий во время беременности. Многие случаи разрешаются спонтанно. Признаки подавленного сывороточного ТТГ в первом триместре беременности (ТТГ < 0,1 мМЕ/л) следует далее исследовать с помощью сбора анамнеза и физикального обследования, а также измерения свободного T_4 у всех пациентов [402].

Тиреоидный шторм

Тиреоидный шторм (тиреотоксический криз) — это неотложное состояние, характеризующееся тяжелым острым обострением признаков и симптомов гипертиреоза. Это редкое осложнение, встречающееся примерно у 1% беременных с гипертиреозом, но связанное с высоким уровнем материнской смертности и заболеваемости [98]. Тиреоидный шторм диагностируется при сочетании следующих симптомов и признаков у больных тиреотоксикозом: лихорадка, тахикардия непропорциональная температуре, изменение психического статуса (беспокойство, нервозность, спутанность сознания, судороги), диарея, рвота и сердечная аритмия [98]. Провоцирующее событие (инфекция, хирургическое вмешательство, роды) может быть идентифицировано во многих случаях. Однако диагноз может быть трудным для постановки и требует оперативного лечения, чтобы избежать тяжелых последствий, таких как шок, ступор, кома и смерть.

При подозрении на тиреоидный шторм следует оценить уровень ТТГ в сыворотке крови и уровни свободных T_4 и T_3, чтобы подтвердить диагноз. Пациенты с тиреоидным штормом будут иметь подавленный ТТГ и высокие концентрации свободных T_4 и/или T_3. Лабораторные нарушения могут быть сходны по величине с таковыми у пациентов с неосложненным явным гипертиреозом, поэтому степень гипертиреоза

Вставка 27.7. Лечение тиреоидного шторма у беременных

- **Пропилтиоурацил (ПТУ)** 600–800 мг перорально, затем 150–200 мг перорально каждые 4–6 ч. Если пероральное введение невозможно, рассмотрите постановку назогастрального зонда. Ректальные суппозитории с метимазолом или клизма/суппозитории с ПТУ также могут быть приготовлены большинством больничных аптек, если они заказаны заранее.
- Начиная через 1–2 ч после введения ПТУ, вводят **насыщенный раствор йодида калия** (SSKI), 2–5 капель перорально каждые 6 ч, или **йодида натрия**, 0,5–1,0 г внутривенно каждые 8 ч, или **раствор Люголя**, 8–10 капель каждые 8 ч, или **карбоната лития**, 300 мг перорально каждые 6 ч.
- **Дексаметазон** 2 мг внутривенно или внутримышечно каждые 6 ч — четыре дозы. (Альтернатива: гидрокортизон 100 мг в/в каждые 8 ч).
- **Пропранолол** 60–80 мг перорально каждые 4–6 ч или 1–2 мг внутривенно каждые 5 мин в общей сложности 6 мг, затем 1–10 мг внутривенно каждые 4 ч. При наличии в анамнезе тяжелого бронхоспазма следует назначать **резерпин** (1–5 мг внутримышечно каждые 4–6 ч), **гуанетидин** (1 мг/кг перорально каждые 12 ч) или **дилтиазем** (60 мг перорально каждые 6–8 ч).
- **Фенобарбитал** 30–60 мг перорально каждые 6–8 ч по мере необходимости при крайнем беспокойстве.
- **Холестирамин** 4 г перорально 4 раза в день для уменьшения энтерогепатической рециркуляции гормонов щитовидной железы.
- **Аспирин** не следует использовать для лечения лихорадки, так как он может увеличить концентрацию свободного T_4/T_3 в сыворотке крови, препятствуя связыванию с белком.

Данные из: Ecker JL, Musci T: Thyroid function and disease in pregnancy. *Curr Probl Obstet Cynecol Fertil* 23: 109, 2000; Nayak B, Burman K: Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 35:663, 2006; Chiha M, Samarasingh S, Kabaker AS: Thyroid storm: an updated review. *Intensive Care Med* 30: 131, 2015.

не соответствует вероятности развития тиреоидного шторма, если клинические данные тревожные. Если клинический данные настораживают, *лечение не следует задерживать или откладывать до получения результатов биохимических анализов*. Лечение тиреотоксического криза приводится во *вставке 27.7*. Целью лечения являются:

- снижение синтеза и высвобождение гормона из щитовидной железы (с использованием тионамида, такого как ПТУ или метимазол, йода и глюкокортикоидов);
- блокировка периферического действия гормонов щитовидной железы (с помощью глюкокортикоидов, ПТУ и высоких доз β-блокаторов);
- уменьшение энтерогепатической циркуляции тиреоидных гормонов с помощью секвестрантов желчных кислот;
- лечение осложнений и поддержка физиологических функций (дополнительный кислород, жидкость и поддержка общей калорийности);
- выявление и лечение сопутствующих событий (такие как гипогликемия, тромбоэмболические события и диабетический кетоацидоз.

Как и в случае других острых материнских заболеваний, следует оценивать благополучие плода и при необходимости принимать во внимание скорое родоразрешение.

Материнский гипотиреоз

Гипотиреоз вызван недостаточной выработкой тиреоидных гормонов. Он осложняет от 0,3 до 0,5% всех беременностей, но чаще встречается у женщин с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как сахарный

World peace!

диабет 1-го типа [477]. Классические признаки и симптомы гипотиреоза, обобщенные на рис. 27.14, могут подсказать диагноз. Однако опять же для окончательного диагноза требуется тестирование функции щитовидной железы (см. табл. 27.6). Причины гипотиреоза во время беременности кратко изложены во *вставке 27.8*. В развитых странах наиболее распространенной причиной является хронический аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хашимото) [415, 416, 420–422, 428, 429, 443, 449, 456, 467, 476–480]. Однако во всем мире наиболее распространенной причиной гипотиреоза является дефицит йода [415, 416, 420–422, 428, 429, 443, 480]. Женщины, ранее лечившиеся от болезни Грейвса (с помощью радиоактивного йода или хирургического вмешательства), могут манифестировать посттерапевтическим гипотиреозом. Хотя сами такие женщины могут быть бессимптомными, их плод остается в группе риска развития дисфункции щитовидной железы, поскольку циркулирующие антитиреоидные антитела все еще присутствуют. У женщин с уже существующей болезнью Хашимото беременность может фактически привести к преходящему улучшению симптомов.

Вставка 27.8 Этиология гипотиреоза во время беременности

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ
- Дефицит йода (наиболее распространенная причина гипотиреоза во всем мире)
- Хронический аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хашимото): характеризуется гипотиреозом, хроническим зобом и наличием циркулирующих антитироглобулиновых и/или антимикросомных аутоантител.
- Скрытый/послеродовой тиреоидит (фаза гипотиреоза)
- Предшествующее лечение гипертиреоза (включает женщин, ранее получавших лечение радиоактивным йодом или хирургическое вмешательство [тиреоидэктомию], приводящую к посттерапевтическому гипотиреозу)
- Предварительное высокодозное облучение шеи внешним пучком
- Инфекционный (гнойный) тиреоидит: характеризуется лихорадкой и болезненной, опухшей щитовидной железой. Распространенные инфекции включают золотистый стафилококк, *S. haemolyticus* и грибы.
- Подострый тиреоидит (фаза гипотиреоза): Похож на гнойный тиреоидит, но обычно является результатом вирусной инфекции и самоограничивается.
- Агенезия/дисгенезия щитовидной железы
- Медикаментозный гипотиреоз
- Диетические зобные эстрогены (включают такие препараты, как тионамиды и литий)
- Дефекты органических ферментов

ВТОРИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ
- Аденома гипофиза
- Некроз/кровоизлияние гипофиза
- Лимфоцитарный гипофизит
- Саркоидоз центральной нервной системы
- Предшествующая гипофизэктомия
- Облучение черепа
- Супраселлярный/параселлярный
- Травматическое повреждение гипофиза/гипоталамуса

Нелеченный или неадекватно леченный материнский гипотиреоз во время беременности связан с повышенным риском неблагоприятного исхода беременности, включая преэклампсию, низкую массу тела при рождении, отслойку плаценты, преждевременные роды и мертворождение [415, 416, 420–422, 428, 429, 442, 443, 480]. Неясно, является ли нелеченный гипотиреоз фактором риска развития ЗВУР, независимым от других осложнений. Гормоны щитовидной железы также играют важную роль в эмбриогенезе и созревании плода. Материнская гипотироксинемия связана с неонатальным гипотиреозом, а также с дефектами IQ и длительной неврологической дисфункцией у потомства [416, 442, 481, 482]. Женщины с йододефицитным гипотиреозом подвергаются особенно высокому риску рождения ребенка с врожденным кретинизмом (недостаточность роста, умственная отсталость и другие нейропсихологические дефициты).

Ранняя диагностика и лечение материнского гипотиреоза крайне важны для того, чтобы избежать осложнений беременности и нарушения неонатального и детского развития. Действительно, в популяции с дефицитом йода лечение йодом в первом и втором триместрах беременности, как было показано, значительно снижает частоту врожденного кретинизма. С появлением рутинного скрининга новорожденных на врожденный гипотиреоз стало ясно, что размер, вес, внешний вид, поведение, внеутробная адаптация и непосредственное постнатальное развитие обычно нормальны у детей с гипотиреозом, даже у тех, у кого есть агенезия щитовидной железы [484].

Хотя нелеченный гипотиреоз связан с неблагоприятным перинатальным исходом, последствия изолированной материнской гипотироксинемии (нормальная ТТГ в сочетании со свободной концентрацией T_4 в нижнем 5-м или 10-м процентиле референтного диапазона) и субклинического гипотиреоза во время беременности не столь ясны. Одно исследование, в котором были использованы сохраненные образцы сыворотки крови почти 17 300 беременных женщин, показало, что изолированная материнская гипотироксинемия не была связана с неблагоприятными исходами беременности [485]. Однако другое исследование с использованием почти 11 000 сохраненных образцов сыворотки крови из многоцентрового проспективного исследования FASTER показало, что женщины с гипотироксинемией и нормальным ТТГ имели в 1,6 раза больше риск преждевременных родов, почти в 2 раза больше риск развития макросомии плода и в 1,7 раза больше риск гестационного диабета [486].

Большинство исследований предполагают, что субклинический гипотиреоз ассоциирован с повышенным перинатальным риском [416, 481, 482, 487, 488]. Ретроспективное когортное исследование более чем 17 000 женщин показало, что нелеченный субклинический гипотиреоз ассоциирован с трехкратным риском отслойки плаценты и 1,8-кратным риском преждевременных родов до 34 недель, по сравнению с эутиреоидным контролем [488]. Субклинический гипотиреоз во время беременности также был связан с четырехкратным риском смерти плода [430], с повышенным риском тяжелой преэклампсии [489], с повышенной частотой выкидышей, даже у женщин с отрицательным тестом на антитела к тиреопероксидазе [490–492]. Недавний систематический обзор и метаанализ показал, что субклинический гипотиреоз значительно ассоциирован с более высоким риском потери беременности (RR 2,01 [1,66–2,44]), отслойки плаценты (RR 2,14 [1,23–3,70]), преждевременным излитием околоплодных вод (RR

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

1,43 [1,04–1,95]) и неонатальной смерти (RR 2,58 [1,41–4,73]) [493]. Однако другие крупные исследования не смогли продемонстрировать связь между субклиническим гипотиреозом и неблагоприятными акушерскими исходами [486, 494, 495], и значение терапии левотироксином в предотвращении неблагоприятных исходов при беременности, осложненной субклиническим гипотиреозом, остается неясным [493]. Единственное исследование, непосредственно посвященное влиянию лечения субклинического гипотиреоза, рандомизировало более 4500 беременных женщин либо в группу поиска случаев заболевания, либо в универсальную стратегию скрининга щитовидной железы [438].

Негро и коллеги обнаружили, что использование подхода универсального скрининга не привело к общему снижению неблагоприятных перинатальных исходов, но пациентки, имеющие антитела к ТПО (ТТГ > 2,5 мМЕ/л), получавшие левотироксин, имели более низкий риск неблагоприятных акушерских исходов, включая выкидыш, артериальную гипертензию, преэклампсию, гестационный диабет, отслойку плаценты, кесарево сечение, застойную сердечную недостаточность, преждевременные роды, респираторный дистресс, частоту поступления в отделение интенсивной терапии новорожденных, низкую и высокую массу тела при рождении, преждевременные или очень преждевременные роды, низкий балл по шкале Апгар и в целом риск перинатальной смерти [438]. Однако этот вывод не достиг статистической значимости из-за широкого спектра исходов, идентифицируемых как неблагоприятные события, и высокой доли неблагоприятных исходов у эутиреоидных женщин.

Наиболее спорной является связь между субклиническим гипотиреоизом, изолированной материнской гипотироксинемией и неврологическими нарушениями у потомства [480, 496, 497]. Большое исследование типа случай-контроль сообщило о снижении показателей IQ на 7 пунктов у детей, рожденных от матерей с нелеченным повышением ТТГ во время беременности по сравнению с детьми, рожденными от эутиреоидных матерей [480]. Поп и соавт. сообщали о нарушении психомоторного развития у потомства, рожденного женщинами с изолированной гипотироксинемией [496]. Аналогичным образом ретроспективное когортное исследование китайских женщин показало, что субклинический гипотиреоз, гипотироксинемия и повышенные титры антител к ТПО были связаны с более низкими показателями интеллекта и нарушением моторного развития потомства в возрасте от 25 до 30 месяцев [498]. Исследование Generation R., проспективное нерандомизированное популяционное исследование, проведенное в Нидерландах, показало, что в то время как субклинический гипотиреоз не был достоверно связан с когнитивными исходами у потомства, как легкая (OR 1,44), так и тяжелая (OR 1,8) гипотироксинемия были связаны с задержкой речевого развития, а тяжелая материнская гипотироксинемия предсказывала более высокий риск невербальных когнитивных задержек у детей (OR 2,03) [499].

Другие исследования, однако, не смогли найти связь между материнским субклиническим гипотиреозом и когнитивными показателями у потомства [439, 499, 500]. На сегодня только в двух рандомизированных контролируемых исследованиях было изучено, связана ли терапия левотироксином у женщин с явным или скрытым субклиническим гипотиреозом с улучшением интеллектуального развития детей [439]. В исследование CATS были включены почти 22 000 женщин с одноплодной беременностью, которые были рандомизированы до срока 16 недель беременности на выполнение скрининга и соответсвующего лечения при ТТГ более 97,5-го процентиля и/или свободном T_4 менее 2,5-го процентиля или хранения образцов сыворотки крови до завершения беременности. Исследование CATS не выявило существенной разницы в среднем IQ или в доле детей с IQ менее 85 в возрасте 3 лет у детей, рожденных от матерей, получавших лечение (n = 390), по сравнению с 404 нелеченными женщинами [439].

Отделение материнской и фетальной медицины Национального института здравоохранения параллельно провело два многоцентровых рандомизированных контролируемых исследования для оценки влияния терапии левотироксином на беременных женщин с субклиническим гипотиреозом и изолированной гипо-тироксинемией. В общей сложности 677 женщин с субклиническим гипотиреозом и 526 женщин с гипотироксинемией были рандомизированы для лечения левотироксином или плацебо. Лечение матери левотироксином не привело к улучшению когнитивного результата у потомства (IQ) в возрасте 5 лет [440]. Самые последние документы АТА рекомендуют терапию левотироксином беременным женщинам с субклиническим гипотиреозом и антителами против ТПО, но делают вывод о недостаточности доказательств, чтобы рекомендовать или не рекомендовать лечение женщин с субклиническим гипотиреозом в отсутствие антител к ТПО, и не рекомендуют терапию изолированной гипотироксинемии во время беременности [402].

Левотироксин — это лечение выбора для беременных и небеременных женщин с явным гипотиреозом. Лечение следует начинать с пероральной дозы от 100 до 150 мкг в день. Уровень ТТГ следует измерять последовательно каждые 4 недели, а дозу левотироксина корректировать для поддержания уровня ТТГ в пределах специфичных для триместра диапазонов. Поскольку выработка гормонов щитовидной железы увеличивается во время беременности, большинству женщин потребуется увеличение их суточной дозы примерно на 30–50% во время беременности [501, 502].

Послеродовый тиреоидит

Послеродовый тиреоидит — это аутоиммунное воспаление щитовидной железы, которое проявляется как впервые возникший безболезненный гипотиреоз, преходящий тиреотоксикоз или тиреотоксикоз с последующим гипотиреозом в течение 1 года после родов. Это состояние встречается примерно у 5% (диапазон от 4 до 10%) женщин без ранее существовавшего заболевания щитовидной железы, а также может возникнуть после прерывания беременности на раннем сроке [503–505]. У 33–50% женщин с антитиреоидными антителами в первом триместре развивается послеродовый тиреоидит,

World peace!

причем более высокие титры связаны с большим риском [505]. Классическая форма начинается с преходящего тиреотоксикоза, за которым следует преходящий гипотиреоз, с возвращением к эутиреоидному состоянию к концу первого послеродового года [505]. Исследования показали, что классическая форма послеродового тиреоидита наблюдается примерно в 20% случаев, в то время как большинство женщин (от 44 до 48%) с послеродовым тиреоидитом имеют изолированный гипотиреоз (с усталостью, увеличением веса и депрессией) и примерно 30% испытывают изолированный тиреотоксикоз (характеризующийся головокружением, усталостью, потерей веса и сердцебиением) [503, 505, 506].

Диагноз послеродового тиреоидита требует соответствующей настороженности специалиста. Диагноз подтверждается обнаружением аномальных сывороточных уровней ТТГ и T_4 у ранее эутиреоидной пациентки. Отличить послеродовой тиреоидит от болезни Грейвса может оказаться непростой задачей. Антитела к рецепторам щитовидной железы часто положительны при болезни Грейвса, но обычно отрицательны при послеродовом тиреоидите, а поглощение радиоактивного йода повышено или нормально при болезни Грейвса и низкое при послеродовом тиреоидите. Сканирование с использованием ^{123}I или технеция предпочтительнее, чем сканирование с ^{131}I у кормящих женщин, из-за более короткого периода полураспада [505]. Необходимость наблюдения за женщинами с послеродовым тиреоидитом неясна, хотя это может быть оправдано для контроля симптомов [416, 506]. В одном проспективном исследовании 605 бессимптомных беременных и родильниц ни одна из женщин с тиреотоксикозом и только 40% женщин с гипотиреозом нуждались в лечении [506]. Если лечение необходимо, то его можно обычно сократить до 1 года. Большинство исследований, изучающих влияние послеродового тиреоидита на отдаленную функцию щитовидной железы, показали, что от 10 до 20% женщин с послеродовым тиреоидитом нуждаются в длительном лечении [506–512]. Проспективное исследование 169 женщин с послеродовым тиреоидитом, однако показало гораздо более высокий показатель — 54% женщин с персистирующим гипотиреозом спустя 1 год [513]. Женщины с более высокими уровнями ТТГ и антител к ТПО, повторнородящие, более старшего возраста, а также женщины в анамнезе с выкидышами имеют самый высокий риск развития постоянного гипотиреоза [416, 505, 506].

Даже у женщин, у которых функция щитовидной железы возвращается к норме, риск рецидива послеродового тиреоидита при последующей беременности составляет примерно 70% [517, 518]. Женщины с указанием в анамнезе на послеродовый тиреоидит должны ежегодно проходить исследования уровня ТТГ для оценки риска равзития постоянного гипотиреоза [402].

Структурные нарушения щитовидной железы при беременности

Зоб

Зобом называют увеличение всей щитовидной железы. Зоб можно разделить на несколько категорий

Вставка 27.9. Наиболее распространенные причины зоба

- Эндемический зоб (дефицит йода).
- Спорадический зоб (диффузный нетоксический зоб; многоузловой зоб).
- Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса).
- Тиреоидит (хронический аутоиммунный [болезнь Хашимото]; подострый; тихий/послеродовой; гнойный).
- Лекарственные препараты (тионамиды, йодиды, литий).
- Диетические/экологические факторы.
- Дефекты ферментов органификации.
- Диффузные злокачественные заболевания (лимфома, анапластическая карцинома).
- Инфильтративные заболевания (тиреоидит Риделя, саркоидоз, амилоидоз).

в зависимости от функционального состояния железы (гипотиреоз, гипертиреоз или эутиреоз) или ее клинического или сцинтиграфического вида (диффузный или многоузловой). Наиболее распространенные причины возникновения зоба кратко изложены во *вставке 27.9*.

Лечение диффузного зоба редко требуется, если пациент находится в бессимптомном состоянии и функции щитовидной железы сохранены. Однако со временем диффузное увеличение щитовидной железы обычно переходит в многоузловой зоб с прогрессирующим автономным функционированием одного или нескольких фолликулов и эпизодическим прогрессированием тиреотоксикоза. Это прогрессирование чаще всего наблюдается у зобов крупного размера (с узлами размером > 2,5 см) и у более старших пациентов [519]. Крупные узлы должны подвергаться тонкоигольной аспирационной биопсии, поскольку злокачественные новообразования могут сосуществовать с этим типично доброкачественным состоянием. Попытка подавления гормонов щитовидной железы является разумным подходом для большинства пациентов, хотя менее 50% узлов реагируют на медикаментозную терапию уменьшением размера [520]. Подход к терапии у пациента с токсическим многоузловым зобом включает абляцию щитовидной железы радиоактивным йодом, тионамидом или тиреоидэктомию.

Узлы щитовидной железы

Узлы щитовидной железы являются распространенным состоянием; они могут быть пропальпированы у 5% общей популяции и быть еще более распространены в районах относительного дефицита йода. Необходимо внимательно изучить узел щитовидной железы и окружающие его ткани из-за небольшой, но реальной возможности злокачественности. Злокачественная трансформация чаще встречается в наиболее крупных узлах, в тех, которые имеют прогрессирующий рост, у пожилых женщин и у женщин с другими факторами риска злокачественности (такими как предшествующее облучение шеи).

Большинство узелков щитовидной железы при патологическом исследовании имеют либо гиперпластическое, либо аденоматозное происхождение. Доброкачественные и злокачественные новообразования щитовидной железы перечислены во *вставке 27.10*. Папиллярные и фолликулярные карциномы представляют собой большинство видов рака. Заболеваемость

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Вставка 27.10. Наиболее распространенные причины узлов щитовидной железы

Доброкачественные
- Фолликулярная аденома.
- Коллоидный узел.
- Аденома клеток Гюртля.
- Многоузловой зоб.
- Простая киста.
- Узловой аутоиммунный тиреоидит.
- Синдром Марине-Ленхарта (при болезни Грейвса).

Злокачественные
- Папиллярная карцинома.
- Фолликулярная карцинома.
- Гюртле-клеточная карцинома.
- Медуллярная карцинома.
- Анапластическая карцинома.
- Лимфома.
- Метастазы в щитовидную железу.

раком щитовидной железы во время беременности составляет 1 на 1000 человек [521]. Сама по себе беременность, по-видимому, не увеличивает риск злокачественной трансформации [476, 477, 480–482] или не изменяет течения рака щитовидной железы [521, 522]. Кроме того, лечение рака щитовидной железы, по-видимому, не увеличивает риск врожденных аномалий, низкого веса при рождении или мертворождений [523].

Любой узел щитовидной железы, выявленный во время беременности, должен быть дополнительно оценен, потому что злокачественный процесс может быть обнаружен в 40% этих узелков [519, 521–524]. Тонкоигольная аспирация в сочетании с тщательным цитопатологическим исследованием аспирата является методом выбора для оценки узла щитовидной железы. Ультразвуковое исследование полезно при различении простых кист от солитарных узлов, при оценке многоузлового зоба или при наблюдении за известными образованиями щитовидной железы. Однако УЗИ является чисто анатомическим исследованием и не дает никакой функциональной или гистологической информации. Точно так же сцинтиграфия (с использованием технеция или йода) может дать функциональную информацию, которая может быть важной, поскольку функциональные («горячие») узлы редко бывают злокачественными и почти все карциномы нефункциональны («холодные»). Однако такое тестирование окончательно не исключает злокачественность. Таким образом, ни один из этих диагностических тестов не может заменить тонкоигольную аспирацию для первоначальной оценки узла щитовидной железы.

Если поставлен диагноз рака щитовидной железы, то следует разработать мультидисциплинарный план ведения. Варианты ведения включают прерывание беременности, лечение во время беременности и преждевременные или срочные роды с окончательным лечением после беременности. На решение будет влиять гестационный возраст при постановке диагноза и характеристики опухоли [416]. Окончательное лечение рака щитовидной железы — это тиреоидэктомия и облучение. При необходимости тиреоидэктомия может быть выполнена во время беременности, предпочтительно во втором триместре. Однако, учитывая медленное прогрессирование большинства видов рака щитовидной железы, хирургическое вмешательство часто может быть отложено до окончания родов [521]. Лучевую терапию лучше отложить до окончания беременности.

Нарушения кальциевого обмена

- Беременность связана с накоплением кальция, в первую очередь за счет повышенного циркулирующего уровня биологически активного 1,25-гидроксивитамина D (холекальциферола), приводящего к увеличению всасывания кальция из желудочно-кишечного тракта. Изменение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), по-видимому, не является движущей силой накопления кальция, которое происходит во время беременности. Уровень кальцитонина при беременности не меняется.
- Кальций активно транспортируется через плаценту против градиента концентрации в компартмент плода. Фетоплацентарный блок секвестрирует кальций для построения фетального скелета.
- По сравнению с матерью человеческий плод характеризуется относительной гиперкальциемией, гиперкальцитонемией и гипопаратиреозом.

Общие запасы кальция в организме матери распределяются между большим скелетным пулом «инертного» кальция (1 кг) и небольшим внеклеточным пулом биодоступного кальция. Эти два пула кальция поддерживаются в состоянии динамического равновесия, контролируемого, с одной стороны, ПТГ и кальцитонином — с другой. ПТГ стимулирует высвобождение кальция из костей и способствует усвоению кальция из желудочно-кишечного тракта, в то время как кальцитонин подавляет высвобождение кальция из костей. Поглощение кальция из желудочно-кишечного тракта также регулируется метаболитами витамина D. Кальций выводится почками и секвестрируется фетоплацентарным комплексом для построения скелета плода.

Беременность связана с накоплением кальция. При доношенном сроке беременности общее накопление кальция в организме матери составляет примерно 25–30 г, большая часть которого секвестрируется в скелете плода. Это связано в первую очередь с повышением циркулирующего уровня биологически активного 1,25-гидроксивитамина D (холекальциферола), приводящего к увеличению всасывания кальция из желудочно-кишечного тракта [525–527]. Децидуальная ткань может быть основным источником 1,25-гидроксивитамина D во время беременности [528]. Уровень кальцитонина не изменяется во время беременности. Хотя первоначальные исследования показали, что уровень ПТГ в сыворотке крови повышается во время беременности [529], последующие исследования с использованием более чувствительных антител показали, что уровень ПТГ ниже на протяжении всей беременности [530, 531]. Экскреция кальция с мочой увеличивается во время беременности [532], но отношение кальция к креатинину уменьшается [533], предполагая попытку почек реабсорбировать и сохранить кальций, даже в условиях повышенной скорости клубочковой фильтрации. В целом, плотность костной ткани остается относительно постоянной во время беременности, хотя некоторые исследователи сообщают о незначительном

World peace!

снижении плотности костной ткани в третьем триместре [534]. Беременность также связана со снижением уровня сывороточного альбумина и сопутствующим снижением общей концентрации кальция (*рис. 27.16*) [529, 530]. Верхняя граница нормы для общего сывороточного кальция во время беременности составляет приблизительно 9,5 мг/дл. Однако концентрация ионизированного кальция во время беременности существенно не меняется [530].

Кальций из материнского компартмента активно транспортируется через плаценту против градиента концентрации в фетальный компартмент. Этот процесс регулируется, по крайней мере частично, выработкой паращитовидными железами плода ПТГ-родственного белка (PTHrP), гомологичного ПТГ [535]. Уровень PTHrP повышается в сыворотке крови матери на протяжении всей беременности [531, 536]. У мышей, не имеющих гена, кодирующего PTHrP, транспорт кальция из материнского компартмента в фетальный заметно нарушен, но может быть полностью восстановлен введением экзогенного PTHrP [537]. По сравнению с матерью человеческий плод характеризуется относительной гиперкальциемией, гиперкальцитонемией и гипопаратиреозом. Отделение плода от матери связано с падением уровня сывороточного кальция, компенсаторным повышением уровня сывороточного ПТГ и снижением уровня кальцитонина.

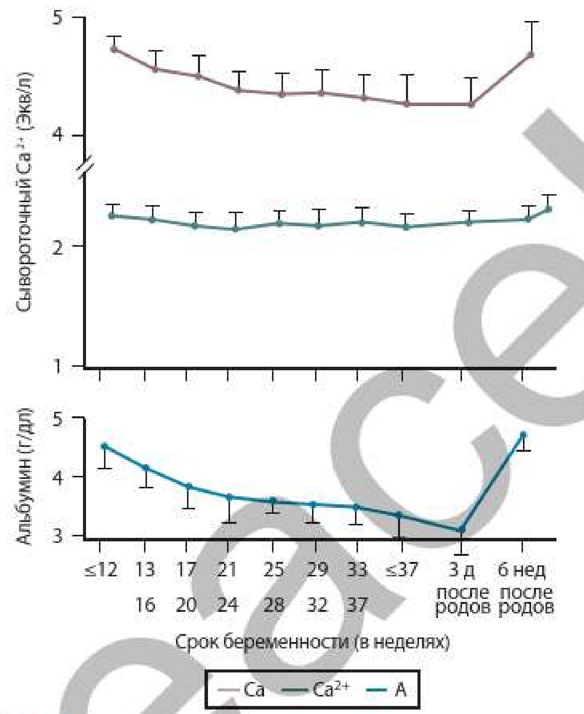


РИС. 27.16. Концентрация кальция в сыворотке крови, ионизированного кальция и альбумина (А) во время беременности. Во время беременности наблюдается выраженное снижение концентрации циркулирующего альбумина, что приводит к снижению общего кальция. Ионизированный кальций не претерпевает никаких изменений (Из: Pitkin RM, Reynolds WA, Williams CA, Hargis CK: Calcium metabolism in normal pregnancy: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 133:781, 1979)

Гиперпаратиреоз

Первичный гиперпаратиреоз при беременности встречается редко; было зарегистрировано всего несколько сотен случаев. Причины гиперпаратиреоза включают одиночную аденому паращитовидной железы (80% случаев), генерализованную гиперплазию (15%), множественные аденомы (3%) и карциному (< 2%). Материнские осложнения нелеченного или плохо контролируемого гиперпаратиреоза включают рвоту беременных, генерализованную слабость, головную боль, спутанность сознания, эмоциональную лабильность, нефролитиаз, панкреатит и гипертонию [538]. Частота самопроизвольных абортов и перинатальная смертность также повышаются при беременности, осложненной гиперпаратиреозом [539], однако улучшение диагностики и лечения привело к существенному снижению перинатальной смертности [540]. Большинство специалистов рекомендуют хирургическое удаление аденомы паращитовидной железы у симптоматических женщин [538, 541, 542], но сохраняются разногласия относительно оптимального лечения для бессимптомных женщин и женщин с легким гиперпаратиреоидизмом. При рождении у новорожденных часто встречается гипокальциемическая тетания, которая обычно возникает в первые 2 недели жизни [543, 544].

Необычные причины гиперкальциемии во время беременности включают семейную гипокальциурическую гиперкальциемию (FHH) и спорадические случаи неадекватной секреции PTHrP [545]. Женщины с FHH обычно характеризуются легкой гиперкальциемией, умеренными уровнями циркулирующих концентраций ПТГ и низким содержанием кальция в моче. Из-за аутосомно-доминантной природы заболевания и высокой пенетрантности у младенцев может наблюдаться либо гиперкальциемия (если у новорожденного есть FHH), либо гипокальциемия (если у новорожденного нет FHH, но он реагирует на материнскую гиперкальциемию) [545].

Гипопаратиреоз

Наиболее распространенной причиной материнского гипопаратиреоза является случайная резекция паращитовидных желез во время тиреоидэктомии. Это осложнение встречается примерно в 1% случаев тиреоидэктомии. Симптомы гипокальциемии включают онемение и покалывание пальцев и орофациальной области. Часто присутствует симптом Хвостека (подергивание лицевых мышц при постукивании в области лицевого нерва) и симптом Труссо (индукция карпопедального спазма путем сдавливания плеча манжетой для измерения артериального давления).

При отсутствии лечения материнская гипокальциемия может привести к компенсаторному гиперпаратиреозу у плода, приводящему к деминерализации костной ткани. Лечение материнского гипопаратиреоза заключается в приеме кальция (1,2 г в день) и витамина D (от 50 000 до 150 000 МЕ в день) или активного метаболита кальцитриола (от 0,25 до 3 мкг в день) [546]. Если уровень циркулирующего кальция может быть поддержан в нормальном или близком к нему

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

диапазоне, то это не будет отрицательно сказываться на исходе беременности [547]. У женщин с гипокальциемией роды могут осложняться генерализованной тетанией, требующей внутривенного введения кальция. Витамин D выделяется в грудное молоко и может привести к гиперкальциемии у новорожденного [548]. Таким образом, грудное вскармливание нецелесообразно у женщин, получающих терапию высокими дозами витамина D.

Заболевания надпочечников

- Наиболее распространенной причиной первичной надпочечниковой недостаточности (болезнь Аддисона) является аутоиммунное разрушение надпочечников. Вторичная надпочечниковая недостаточность возникает в результате аномалий оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники, которые приводят к дефициту АКТГ и атрофии коры надпочечников. Первичная надпочечниковая недостаточность способствует дефициту как кортизола, так и минералокортикоидов, в то время как продукция минералокортикоидов обычно сохраняется при вторичной надпочечниковой недостаточности.
- Воздействие избыточного циркулирующего кортизола приводит к синдрому Кушинга. Этот синдром может быть вызван АКТГ-секретирующей аденомой гипофиза (болезнью Кушинга), АКТГ-или КРГ-секретирующими опухолями, такими как бронхиальные карциноиды, или может быть АКТГ-независимым, возникающим вследствие экзогенного введения глюкокортикоидов или аденомы/карциномы надпочечников.
- В то время как болезнь Кушинга встречается в 3 раза чаще, чем аденомы надпочечников вне беременности, во время беременности аденомы надпочечников являются наиболее распространенной причиной синдрома Кушинга. Поэтому при выявлении синдрома Кушинга у беременных рекомендуется визуализация надпочечников с высоким разрешением с помощью КТ или МРТ.

Надпочечниковая недостаточность

Надпочечниковая недостаточность может быть как первичной, так и вторичной. *Первичная надпочечниковая недостаточность* (болезнь Аддисона) возникает в результате разрушения коры обоих надпочечников. Наиболее распространенной причиной первичной надпочечниковой недостаточности является аутоиммунное разрушение надпочечников, которое может происходить изолированно или в сочетании с другими аутоиммунными эндокринопатиями, такими как аутоиммунные полигландулярные заболевания I и II типов (*вставка 27.11*) [549]. Наличие циркулирующих антител против монооксигеназ цитохрома P450, участвующих в стероидогенезе, может свидетельствовать о диагнозе аутоиммунной надпочечниковой недостаточности [550]. Другие причины первичной надпочечниковой недостаточности включают заболевание вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), туберкулез, саркоидоз и лейкодистрофию надпочечников.

Вторичная надпочечниковая недостаточность, с другой стороны, является результатом нарушения

Вставка 27.11. Аутоиммунный полигландулярный синдром

ОБЩИЙ ТИП 1*
- Болезнь Аддисона
- Гипопаратиреоз
- Кожно-слизистый кандидоз

МЕНЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ТИП 1
- Гипогонадизм
- Мальабсорбция
- Витилиго
- Пернициозная анемия
- Алопеция
- Гипотиреоз

ОБЩИЙ ТИП 2
- Болезнь Аддисона
- Дисфункция щитовидной железы
- Сахарный диабет 1-го типа

МЕНЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ТИП 2
- Гипогонадизм
- Миастения гравис
- Витилиго
- Пернициозная анемия
- Алопеция

* Тип 1 также известен как аутоиммунная полиэндокринопатия-кандидоз-эктодермальная дистрофия (Данные из: Neufeld M, MacLaren NK, Blizzard RM: Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune syndromes. *Medicine (Baltimore)* 60:355, 1981.)

гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что приводит к дефициту АКТГ и возникающей в результате этого атрофии коры надпочечников. При вторичной надпочечниковой недостаточности клубочковая зона надпочечников (а значит, и продукция минералокортикоидов) сохраняется, поскольку они находятся под контролем ренин-ангиотензиновой системы [551, 552].

Независимо от причины, наиболее распространенными симптомами недостаточности надпочечников являются общая слабость, усталость, тошнота, анорексия, диарея и потеря веса. Пигментация в складках ладоней, на суставах и коленях может наблюдаться у некоторых пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью (болезнь Аддисона) из-за увеличения секреции меланоцит-стимулирующего гормона гиперактивным аденогипофизом. Лабораторные признаки болезни Аддисона включают гипонатриемию, гиперкалиемию и повышение содержания азота мочевины в плазме крови. Диагноз болезни Аддисона может быть подтвержден с помощью теста стимуляции АКТГ, в котором уровень сывороточного кортизола измеряется через 60 минут после внутривенного болюса 0,25 мг синтетического [1, 24] АКТГ (косинтропина). Нормальный результат теста на стимуляцию АКТГ характеризуется уровнем кортизола в сыворотке крови более 18 мкг/дл [552]. Отсутствие адекватной реакции кортизола в значительной степени указывает на первичную надпочечниковую недостаточность. Вторичная надпочечниковая недостаточность должна быть заподозрена, если имеется субоптимальная реакция кортизола на тест стимуляции АКТГ, но нормальная концентрация альдостерона в сыворотке крови [553].

Была описана надпочечниковая недостаточность во время беременности, и первоначальные сообщения

World peace!

свидетельствовали о высоком уровне перинатальной смертности. Более поздний опыт показывает хорошие результаты при использовании глюкокортикоидной терапии [554, 555], хотя ограничение роста плода также было описано [556].

Лечение болезни Аддисона должно включать физиологическую замену кортизола, а также минералокортикоидов, если это необходимо. Уровни выработки эндогенного кортизола обычно находятся в диапазоне от 20 до 30 мг/сут, но могут достигать 300 мг/сут. Гидрокортизон (кортизол) в дозе от 20 до 30 мг ежедневно (две трети утром и одна треть в конце дня или ранним вечером) обычно назначают в качестве замены как беременным, так и небеременным женщинам. Альтернативой является пероральный преднизолон в дозе 2,5–7,5 мг в день. Фторгидрокортизон (флоринеф) в дозе 0,1 мг в сутки должен адекватно компенсировать дефицит минералокортикоидов. При вторичной недостаточности надпочечников минералокортикоидная терапия не требуется.

Аддисонический криз (адреналовый криз) относится к состоянию острой надпочечниковой недостаточности. Это состояние редко наблюдается во время беременности, но часто развивается в раннем послеродовом периоде [557]. Вероятно, это связано с тем, что во время беременности почки синтезируют большое количество дезоксикортикостерона (слабого глюкокортикоида и минералокортикоида) из прогестерона [558]. Немедленное лечение надпочечникового криза должно включать внутривенную гидратацию с использованием физиологического раствора, раствора глюкозы, а высокие дозы кортизола вводят либо внутримышечно, либо внутривенно (100 мг болюсно каждые 6–8 ч в течение первых 24 ч).

Женщинам с болезнью Аддисона, которым планируется выполнение операции, следует давать стрессовые дозы кортизола. В день операции 100 мг кортизола можно вводить внутримышечно или внутривенно и повторять каждые 6–8 ч во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде. Эта доза может быть уменьшена до 50 мг в день до тех пор, пока пероральная замена глюкокортикоидов не будет восстановлена. Следует также рассмотреть возможность введения стрессовых доз кортизола во время родов. Ко второму триместру очень мало кортизола пересекает плаценту интактным из-за высокой плацентарной активности 11β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2, которая преобразует кортизол в кортизон. Таким образом, плод обладает высокой устойчивостью к подавлению надпочечников, вызванному приемом матерью глюкокортикоидов [559].

Синдром Кушинга

Синдром Кушинга возникает в результате воздействия чрезмерного циркулирующего уровня кортизола. Это состояние может быть АКТГ-зависимым, как при АКТГ-секретирующей аденоме гипофиза (болезнь Кушинга) и АКТГ — или КРГ-секретирующих опухолях, таких как бронхиальные карциноиды. Синдром Кушинга также может быть АКТГ-независимым, возникающим в результате экзогенных глюкокортикоидов, аденомы надпочечников или карциномы. У небеременных женщин болезнь Кушинга встречается в 3 раза чаще, чем аденома надпочечников. Однако при беременности аденомы надпочечников являются наиболее частой причиной синдрома Кушинга (*табл. 27.7*) [560].

Табл. 27.7. Этиология синдрома Кушинга у небеременных и беременных (Данные из: Buescher MA, McClamrock HD, Adashi EY: Cushing's syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 79:130, 1992. Reprinted with permission from The American College of Obstetricians and Gynecologists)

Этиология	Небеременные (n = 108)	Беременные (n = 58)
АКТГ-секретирующая опухоль гипофиза, приводящая к билатеральной гиперплазии надпочечников	64 (59%)	19 (33%)
Аденома надпочечника	17 (16%)	29 (50%)
Карцинома надпочечника	10 (9%)	6 (10%)
Эктопическая продукция АКТГ	17 (16%)	1 (2%)
Неизвестно	0 (0%)	3 (5%)

Наиболее распространенные клинические признаки синдрома Кушинга включают проксимальную мышечную слабость, центрипетальное ожирение (толстое туловище и тонкие конечности), покраснение лица, надключичные и дорсальные («буйволиный горб») жировые подушечки, фиалетовые стрии, гирсутизм, личностные изменения и гипокалиемию. У небеременных женщин значительное и стойкое повышение экскреции свободного кортизола мочи (> 18 мкг/сут) подтверждает диагноз.

Однако синдром Кушинга трудно распознается и диагностируется во время беременности, поскольку нормальная беременность связана с физиологическим гиперкортицизмом и повышенной экскрецией свободного кортизола с мочой. Первоначальные исследования показали, что экскреция свободного кортизола с мочой была значительно увеличена во время беременности, в среднем до 130 мкг/сут (диапазон от 60 до 250) [561]. Однако более поздние исследования с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии показали, что здоровые беременные женщины имеют суточную экскрецию свободного кортизола с мочой приблизительно 23 мкг, которая увеличивается до 165–3360 мкг/сут в условиях синдрома Кушинга [562]. Таким образом, свободный кортизон и кортизол, определяемые в моче с помощью высокоэффективной хроматографии, могут иметь бóльшую чувствительность и специфичность в диагностике синдрома Кушинга, чем измерение свободного кортизола стандартными методами анализа [563].

Как только диагноз подтвержден, необходимо приложить все усилия, чтобы выявить причину. Учитывая высокую частоту аденом и карцином надпочечников у беременных с синдромом Кушинга (см. табл. 27.7), целесообразно сначала провести визуализационное исследование надпочечников с высоким разрешением либо с помощью КТ, либо с помощью МРТ. Если такое исследование не дает результатов, то следует провести

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

тесты для выявления АКТГ-секретирующей опухоли гипофиза (стимуляция КРГ с последующим отбором пробы из каменистого синуса для анализа на АКТГ), или экстрагипофизарного источника АКТГ, или КРГ (КТ грудной клетки) [564].

Синдром Кушинга связан с повышенным риском осложнений, связанных с беременностью, включая гипертонию (65%), диабет (32%), преэклампсию (10%), застойную сердечную недостаточность и материнскую смерть [565]. Перинатальная заболеваемость и смертность также увеличиваются при таких беременностях. Неблагоприятные перинатальные исходы включают повышенный риск недоношенности (65%), ЗВУР (26%) и перинатальной смерти (16%) [565].

Синдром Кушинга — это редкое состояние во время беременности, поскольку зачастую связано с нарушениями овуляции. Таким образом, систематически изучить и сравнить стратегии лечения этого состояния не представляется возможным. Учитывая высокую материнскую и перинатальную заболеваемость, связанную с этим заболеванием, показано активное ведение до и во время родов. Хирургическое вмешательство (односторонняя адреналэктомия) следует рассматривать при выявлении функциональной аденомы надпочечников. В случае АКТГ-секретирующей опухоли гипофиза транссфеноидальная резекция может быть выполнена во время беременности [566]. Варианты медикаментозного лечения включают антиглюкокортикоиды и ингибиторы стероидогенеза надпочечников. Метирапон [567, 568], аминоглютетимид [569] и кетоконазол [565, 570] используются для лечения синдрома Кушинга во время беременности. Однако эффективность или безопасность этих препаратов во время беременности еще не установлена.

Врожденная гиперплазия надпочечников

- Врожденная гиперплазия надпочечников (ВГН) — это группа генетических нарушений стероидогенеза, которые приводят к повышенной продукции фетальными надпочечниками андрогенов, а в некоторых случаях (чаще всего при дефиците 21-гидроксилазы) — к дефициту минералокортикоидов и «потере солей». Крайне важно исключить дефицит 21-гидроксилазы у новорожденных с подозрением на нарушение половой дифференцировки, чтобы предотвратить неонатальное обезвоживание и смерть от нераспознанной потери электролитов.
- Воздействие на женский плод высоких уровней андрогенов во время раннего эмбрионального развития может привести к клиторомегалии, лабиоскротальному слиянию, аномальному ходу мочеиспускательного канала и другим признакам вирилизации.
- Применение дексаметазона беременными женщинами с целью подавления избыточного производства надпочечниковых андрогенов у плодов женского пола в настоящее время рекомендуется только в условиях проспективных клинических исследований с одобрением институционального совета, что связано с опасениями по поводу краткосрочного и долгосрочного воздействия на потомство.

ВГН относится к группе генетических нарушений стероидогенеза. Она встречается примерно в 1 из 14 000 живорождений, но чаще встречается в некоторых популяциях. Например, у эскимосов-юпиков ВГН встречается с частотой 1 на 300 живорождений. [571]. Наиболее распространенной причиной ВГН является дефицит активности фермента 21-гидроксилазы, который представляет собой аутосомно-рецессивное расстройство, вызванное мутациями в гене *CYP21A2*, приводящее к снижению уровня циркулирующего кортизола у плода, компенсаторному увеличению продукции АКТГ и увеличению продукции андрогенов надпочечниками плода.

Воздействие на женский плод высоких уровней андрогенов в период раннего эмбрионального развития может привести к клиторомегалии, слиянию половых губ, нарушениям формирования гениталий, аномальному ходу мочеиспускательного канала и вирилизации. При тяжелых формах дефицита 21-гидроксилазы снижается конверсия прогестерона в минералокортикоиды (дезоксикортикостерон, кортикостерон и альдостерон), что приводит к «потерям солей». Если болезнь не была обнаружена и должным образом лечена, то соль-теряющая форма заболевания может быть связана с неонатальной гипонатриемией, гиперкалиемией и смертью. При ВГН вследствие дефицита 21-гидроксилазы 75% случаев связаны с потерей соли, а 25% — с вирилизацией, но без потери соли. Для акушера, оценивающего новорожденного с интерсексуальным строением гениталий, наиболее важным заболеванием, которое следует исключить, является дефицит 21-гидроксилазы, связанный с потерей солей. Неспособность распознать это состояние может привести к развитию обезвоживания и смерти новорожденного.

С 1980-х годов предпринимались попытки по подавлению перепроизводства надпочечниковых андрогенов у плодов женского пола с ВГН путем введения матери глюкокортикоидов [572, 573]. Основные цели такого лечения заключаются в уменьшении вирилизации женских половых органов и необходимости реконструктивной хирургии, а также в уменьшении эмоционального стресса родителей, связанного с рождением ребенка с нарушением половой дифференциации [574]. Пренатальное лечение не исключает необходимости пожизненного тщательного медицинского наблюдения и заместительной гормональной терапии и не снижает риск развития угрожающих жизни кризов вследствие потери электролитов, если терапия приостанавливается [574]. Если мать ранее родила ребенка с ВГН или если у нее или у отца есть ВГН, то соответствующие рекомендации включают дородовое генетическое консультирование по поводу наследования ВГН, тщательное консультирование по поводу рисков и преимуществ дородовой глюкокортикоидной терапии и генетическое тестирование новорожденного после родов. Женщины с неклассическим дефицитом 21-гидроксилазы, у которых ранее не было ребенка с ВГН, не нуждаются в пренатальном вмешательстве, поскольку вероятность того, что плод сильно пострадает, в большинстве случаев невелика (< 1%).

World peace!

Пренатальное лечение ВГН обычно проводилось с помощью дексаметазона 20 мкг/кг в день в трех разделенных дозах [572, 573]. Поскольку дексаметазон не инактивируется плацентарной 11β-гидроксистероиддегидрогеназой типа 2, с этой дозой дексаметазона плод с ВГН будет получать примерно в 60 раз больше физиологического воздействия глюкокортикоидов [573]. Данные исследований на животных и людях показали, что воздействие дексаметазона в первом триместре беременности влияет на развитие головного мозга плода, поджелудочной железы и почек; формирование орофациальной области, эмоциональные и когнитивные нарушения, а также предрасположенность к гипертензии и гипергликемии у взрослых; а также снижает вес при рождении, вербальную рабочую память и самовосприятие социальных и школьных достижений у потомства [575]. Озабоченность по поводу возможных краткосрочных и долгосрочных последствий для потомства (включая потенциальную пользу только для одного из восьми плодов); потенциальная опасность побочных эффектов со стороны матери, включая повышенный аппетит, увеличение веса, отеки и редко Кушингоидные эффекты у небольшого числа женщин; а также ограниченная польза для плода (предотвращение вирилизации наружных половых органов и, возможно, снижение «андрогенизации» женского мозга плода) привела к тому, что большинство экспертов не рекомендуют рутинное дородовое лечение дексаметазоном [574, 575]. Самые последние рекомендации Эндокринного общества и других экспертов предполагают, что пренатальное лечение ВГН дексаметазоном должно быть ограничено проспективными клиническими исследования с одобрением институционального совета и не подходит для рутинной общественной практики [574, 575].

Если лечение проводится в условиях данного типа исследований с целью снижения риска вирилизации плода женского пола, то предлагаемое лечение таких беременностей кратко представлено на *рис. 27.17* [576]. В случаях пренатального лечения мать должна получать дексаметазон (20 мкг/кг в день) сразу же после подтверждения беременности. Было показано, что эта доза нормализует уровень 17-гидроксипрогестерона в околоплодных водах плода [572]. Анализ ворсинок хориона должен быть проведен на сроке беременности от 9 до 11 недель. При подтверждении мужского пола у плода стероидная терапия может быть прекращена. Если плод женского пола, пренатальная диагностика может быть достигнута с помощью генотипирования CYP2. При подтверждении у плода женского пола лечение глюкокортикоидами следует продолжать в течение всей беременности. Цель этого протокола состоит в том, чтобы подавить эндогенную выработку андрогенов надпочечниками плода и тем самым предотвратить вирилизацию плода женского пола. Если терапия дексаметазоном начата слишком поздно в период беременности (обычно считается, что позднее 9 недель беременности), клиторомегалия и слияние половых могло уже произойти.

Насколько именно эффективен этот протокол в предотвращении вирилизации, пока неясно. В одном исследовании начало применения этого протокола у 14 беременных из группы риска привело к лечению двух плодов женского пола, имеющих заболевание, при этом один плод имел признаки вирилизации [578]. В последующем докладе описывалось влияние дородового лечения глюкокортикоидами на 15 плодов женского пола, у которых была обнаружена ВГН на основе пренатального генетического тестирования. Из 15 детей женского пола 5 ответили на лечение полностью, а 10 — частично [578]. В самом большом исследовании на сегодняшний день, включившем 61 плод женского пола, Нью и соавт. продемонстрировали, что для женщин, имеющих заболевание, средний балл Прадера (объективная система оценки вирилизации, оцененная по шкале от 1 [легкой] до 5 [тяжелой]) для тех, кто получал пренатальное лечение на сроке беременности 9 недель или до него, составлял 0,96, в то время как у тех, кто не получал пренатального лечения, средний балл Прадера составлял 3,75 [573]. Все эти данные предполагают, что приблизительно 80–85% плодов женского пола с ВГН, получающих глюкокортикоидную терапию, будут иметь умеренную вирилизацию или не иметь ее признаков вовсе [576].

Феохромоцитома

- Эти катехоламин-секретирующие опухоли, возникающие из хромаффинных клеток (90% в надпочечниках, 10% билатеральные, 10% злокачественные), встречаются редко, но задержка в постановке диагноза может быть катастрофической для матери и плода.
- Следует внимательно обследовать беременных женщин с лабильной гипертензией, сопровождающейся учащенным сердцебиением, потливостью, покраснением кожных покровов, нарушением зрения, беспокойством, рвотой или одышкой.
- Оценка обычно проводится по суточному содержанию катехоламинов и метанефринов в моче.

Феохромоцитомы — это катехоламин-секретирующие опухоли, которые возникают из хромаффинных клеток. Хотя большинство из них (90%) развиваются в надпочечниках, эти опухоли также могут быть обнаружены вне надпочечников, в первую очередь в основании мочевого пузыря и бифуркации аорты (орган Цукеркандля). Из всех случаев 10% являются двусторонними и 10% — злокачественными. В меньшинстве случаев (10%) феохромоцитомы могут возникать в сочетании с другими системными нарушениями, такими как нейрофиброматоз (болезнь фон Реклингхаузена), множественная эндокринная неоплазия IIA типа (синдром Сиппла) и болезнь Гиппеля–Линдау.

Феохромоцитомы ответственны за 0,1% случаев артериальной гипертензии у взрослых. Эти опухоли встречаются редко во время беременности, и только несколько сотен случаев были зарегистрированы в литературе. Однако они представляют очень высокий риск как для матери, так и для плода. Анестезия, вагинальные роды, сокращения матки или даже энергичные движения плода могут привести к фатальной материнской гипертензии. Ограничение

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

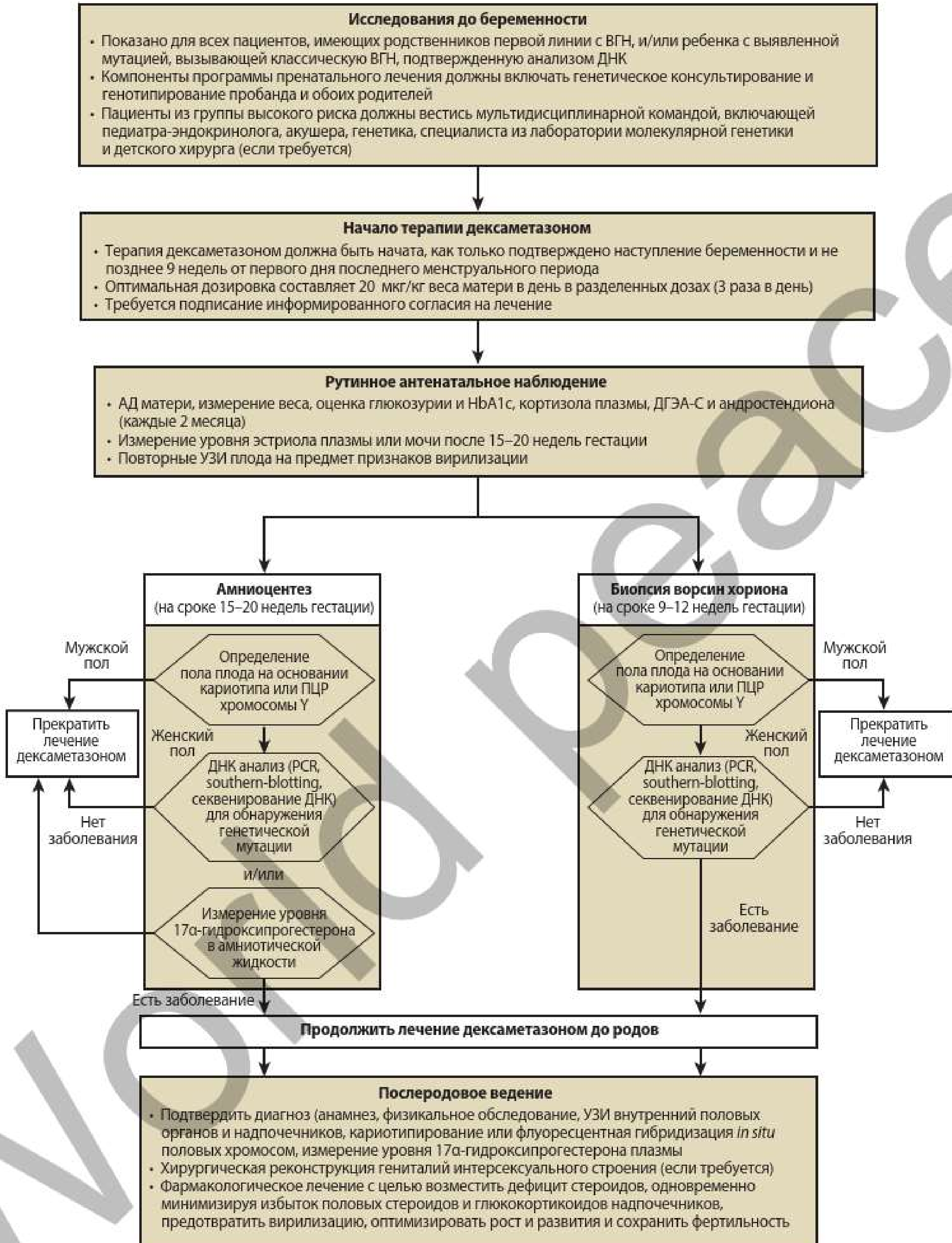


РИС. 27.17. Предлагаемый алгоритм ведения беременных женщин из группы риска по ВГН. (Такой подход должен осуществляться только в исследовательских условиях.) ВГН — врожденная гиперплазия надпочечников; БВХ — биопсия ворсин хориона (Из: LWPES/ESPE CAH Working Group: Consensus statement on 21-hydroxylase defi ciency from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Pediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4048, 2002)

World peace!

роста плода — распространенное явление, связанное в первую очередь с маточно-плацентарной недостаточностью. При отсутствии лечения общий уровень материнской смертности колеблется от 4 до 17%, а коэффициент потери плода составляет от 11 до 26% [579–581]. Антенатальная диагностика снижает уровень материнской смертности до 0–2% и уровень потери плода до 1–15% [579–581]; однако только половина таких случаев диагностируется до зачатия [579]. Таким образом, задержка в постановке диагноза связана со значительной заболеваемостью и смертностью. Любая беременная женщина с пароксизмами («приступами») лабильной гипертензии, головными болями, сердцебиением, потливостью, покраснением кожных покровов, помутнением зрения, беспокойством, рвотой, одышкой или судорогами должна пройти соответствующее обследование, чтобы исключить диагноз. Однако следует помнить, что у 50% женщин с феохромоцитомой наблюдается устойчивая гипертония.

Выживание матери и плода зависит от ранней диагностики, активной медикаментозной терапии и правильного выбора сроков родов и хирургического вмешательства. Подтверждение диагноза требует документального подтверждения повышенного уровня циркулирующих метанефринов и катехоламинов в моче или крови. Хотя тестирование на фракционированные свободные метанефрины плазмы представляется наиболее чувствительным, оно не столь специфично, как стандартные 24-часовые измерения катехоламинов мочи и метанефрина [582]. Учитывая легкость проведения однократного теста плазмы над 24-часовым сбором мочи, некоторые специалисты рекомендуют первое в качестве теста первой линии, особенно среди женщин с высоким клиническим подозрением на феохромоцитому [583]. Катехоламины плазмы и мочевая ванилилминдальная кислота (ВМА) используются реже из-за их низкой точности [583]. Уровень катехоламинов не зависит от беременности. Локализация опухоли может быть определена с помощью рентгенологической визуализации (МРТ является методом выбора) или редко с помощью селективного отбора проб из вен надпочечников. Сцинтиграфия (^{131}I) противопоказана при беременности.

Начальное лечение должно включать фармакологический контроль артериальной гипертензии и тахикардии. α-адренергическая блокада должна быть начата немедленно, предпочтительно с феноксибензамином (начиная с 10 мг каждые 8 ч и постепенно увеличиваясь до достижения ортостатической гипотензии). Альтернативные препараты включают празозин или лабеталол. β-Блокада должна быть зарезервирована для женщин с персистирующей тахикардией или аритмией, также предпочтительны селективные и короткодействующие средства (такие как метопролол или атенолол). Оптимальное ведение беременной пациентки с феохромоцитомой предполагает сотрудничество акушеров, эндокринологов, анестезиологов и общих хирургов. Решение о том, следует ли проводить хирургическую резекцию, зависит от успеха медикаментозного лечения, размера опухоли, предполагаемого риска развития злокачественных новообразований и гестационного возраста [579–581]. В первом и втором триместрах хирургическая резекция опухоли ассоциирована с хорошим исходом плода. Совсем недавно лапароскопическая резекция опухоли была описана при беременности [584]. На поздних сроках беременности обычно рекомендуются роды путем планового кесарева сечения с последующей резекцией опухоли.

Эндокринные опухоли яичников

- Основным риском эндокринной опухоли яичников во время беременности является вирилизация плодов женского пола.
- Риск вирилизации наиболее высок для следующих опухолей (перечисленных в порядке от наибольшего к наименьшему риску): опухоли из клеток Сертоли–Лейдига, лютеомы и гестационные тека-лютеиновые кисты.
- Способность плаценты ароматизировать тестостерон и андростендион, а также метаболизировать материнские ДГЭА-С обеспечивает некоторую защиту от вирилизации женского плода в этой ситуации.

Точная частота образования опухолей яичников во время беременности неизвестна. Увеличение использования УЗИ во время беременности свидетельствует о том, что значительные массы яичников осложняют до 1 из 200 беременностей [585–587]. Эти данные согласуются с большим ретроспективным исследованием, которое показало, что значительные новообразования придатков были выявлены в 1 из 197 родов путем кесарева сечения [588]. Большинство образований яичников, встречающихся у беременных женщин, представляют собой простые кисты диаметром менее 5 см, которые несут небольшой риск развития таких осложнений, как озлакачествление (< 5%), перекрут, разрыв или апоплексия [586, 587, 589]. Некоторые из этих образований яичника окажутся функциональными эндокринными опухолями яичника.

Основным риском развития эндокринной опухоли яичников во время беременности является вирилизация плодов женского пола. Уровни тестостерона [590, 591] и андростендиона [591] увеличиваются в кровообращении матери на протяжении всей беременности, достигая пика в третьем триместре. Однако циркулирующие уровни свободного тестостерона остаются относительно неизменными до 28 недель беременности, что позволяет предположить, что увеличение общего тестостерона в значительной степени связано с увеличением содержания глобулина, связывающего половые гормоны [592]. Эти данные согласуются с наблюдением, что клиренс тестостерона снижается во время беременности [593]. Однако после 28 недель уровень как общего, так и свободного тестостерона, по-видимому, увеличивается в материнской циркуляции. В отличие от этого, концентрация ДГЭА и ДГЭА-С резко снижается во время беременности [594]. Это снижение происходит, несмотря на увеличение материнской продукции ДГЭА-С [595], и, вероятно, связано с повышением метаболического клиренса плацентой [594, 595].

Данные эндокринные изменения служат для защиты женского плода от вирилизации. Другие защитные механизмы включают высокую способность плаценты

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ароматизировать андрогены, такие как тестостерон и андростендион, в эстрогены (эстрон, эстрадиол-17β и эстриол) [596]. Таким образом, плацента способна, по крайней мере частично, защитить плод женского пола от воздействия чрезмерных концентраций тестостерона и андростендиона. Дигидротестостерон, с другой стороны, не является субстратом для ароматизации. Таким образом, плацента может быть менее эффективна в предотвращении проникновения этого стероида в фетальный компартмент и развития вирилизации. Некоторые плоды женского пола, по-видимому, обладают уникальной устойчивостью к вирилизирующему воздействию андрогенов, особенно во втором и третьем триместрах беременности. Хотя этот механизм не ясен, есть несколько случаев, когда в пуповинной крови новорожденных женского пола были продемонстрированы заметно повышенные уровни андрогенов без признаков вирилизации [597].

Три эндокринные опухоли яичников могут вызывать вирилизацию — лютеомы, гестационные тека-лютеиновые кисты (*hyperreactio luteinalis*) и Сертоли–Лейдиг-клеточные опухоли (арренобластомы) [598] — все они связаны с заметно повышенным уровнем тестостерона, дигидротестостерона и андростендиона. Лютеомы являются результатом лютеинизации и гиперплазии клеток *theca interna* [599, 600] и двусторонними примерно в 45% случаев [598]. Материнская вирилизация или гирсутизм встречается примерно у 35% таких женщин, и риск вирилизации женского плода оказывается высоким.

Напротив, тека-лютеиновые кисты ассоциируются с более низким риском вирилизации плода женского пола. Это заболевание обычно возникает в условиях повышенного циркулирующего уровня ХГЧ (такими как гестационные трофобластические опухоли, диабет и резус-изоиммунизация), которые непосредственно стимулируют выработку стероидов яичниками. В большинстве случаев кисты бывают двусторонними.

Риск вирилизации как матери, так и плода наиболее высок при опухолях клеток Сертоли–Лейдига. Такие опухоли обычно бывают односторонними. К счастью, эти опухоли обычно связаны с хронической ановуляцией и бесплодием, поэтому редко наблюдаются во время беременности.

Преэклампсия

- Преэклампсия — это заболевание, возникающее в результате аномальной плацентации, в частности, неадекватной инвазии трофобласта в спиральные артерии на ранних сроках беременности.
- Теории происхождения преэклампсии можно разделить на четыре основные группы: генетическая, иммунологическая дезадаптация, ишемия плаценты и генерализованное повреждение эндотелия.
- Диагностические критерии преэклампсии с тяжелыми признаками и без них больше не включают протеинурию.

Преэклампсия (гестационная протеинурическая гипертензия) осложняет от 6 до 8% всех беременностей [601, 602]. Будучи второй по распространенности причиной материнской смертности в Соединенных Штатах (после тромбоэмболических заболеваний), преэклампсия составляет от 12 до 18% всех случаев материнской смертности, связанных с беременностью (около 70 случаев материнской смертности в год в Соединенных Штатах и около 50 000 случаев материнской смертности в год во всем мире) [602–605]. Она также связана с высокой перинатальной смертностью и заболеваемостью, в первую очередь с ятрогенной недоношенностью [606].

Преэклампсия — это идиопатическое мультисистемное расстройство, характерное для человеческой беременности и послеродового периода [601]. Точнее, это заболевание плаценты, потому что оно также было описано при беременности, когда есть трофобласт, но нет ткани плода (полный пузырный занос) [607]. Точно так же в редкой ситуации прогрессирующей внематочной интраабдоминальной беременности, осложненной преэклампсией, удаление плаценты не представляется возможным во время родов, и как таковая, преэклампсия сохраняется и после родов, а не разрешается [608].

Несмотря на интенсивные исследовательские усилия, патогенез преэклампсии остается малоизученным. Патологические и физиологические наблюдения, а также изучение эпидемиологических исследований и биохимических аберраций (обобщенных в *табл. 27.8*) привели к появлению ряда теорий, объясняющих преэклампсию. В настоящее время предметом интенсивного исследования являются четыре основные гипотезы: генетическая этиология, иммунная дезадаптация, плацентарная ишемия, генерализованная эндотелиальная дисфункция [609, 610].

Данные в поддержку каждой теории суммированы во *вставке 27.12* [611, 612]. Помимо эндокринных изменений, преэклампсия также связана с нарушениями в нервной системе. Например, Шобель и коллеги [613] показали, что постганглионарная симпатическая нервная активность повышается у женщин с преэклампсией по сравнению с беременными женщинами без гипертонии. Это открытие позволяет предположить, что повышение периферического сосудистого сопротивления и артериального давления, характеризующие преэклампсию, возможно, связано, по крайней мере частично, с усилением возбуждения симпатических нейронов. Интересно, что частота сердечных сокращений не была увеличена у женщин с преэклампсией, подразумевая либо то, что повышенный тонус блуждающего нерва подавлял симпатическую активность в сердце, либо то, что увеличение периферической симпатической активности является вторичной компенсацией сокращения объема плазмы.

Несмотря на обилие гипотез, до сих пор не существует единой объединяющей теории, которая могла бы объяснить все находки при преэклампсии. Однако совершенно очевидно, что план ее развития закладывается на ранних сроках беременности. Исследователи предположили, что патологическим признаком преэклампсии является полная или частичная несостоятельность второй волны инвазии трофобласта на сроке от 16 до 20 недель беременности, которая отвечает в нормальных беременностях за разрушение мышечного слоя спиральных артериол [614–618]. По мере прогрессирования беременности метаболические

World peace!

Табл. 27.8. Биохимические нарушения, связанные с преэклампсией*

Повышены**	Снижены**	Не изменены**
Вазоактивные агенты		
Эндотелин-1	Простациклин (PGI_2)	
Тромбоксан A_2 (TXA_2)	Простагландин E_2 (PGE_2)	
Активность NO-синтазы	Активность антитромбина III	
Продукция NO	Продукция эндотелина-1 плацентой	
	Рецепторы эндотелина A и B	
	Экскреция метаболитов NO с мочой (включая нитраты и нитриты)	
	Уровни метаболитов NO в плазме	
Маркеры эндотелиальной дисфункции и/или повреждения		
Фибронектин и продукты деградации фибронектина	PGI_2	Общий холестерин
Эндотелин-1	ЛПНП-I, ЛПНП-II и ЛПВП	Липопротеины промежуточной плотности
Эластаза		Общий ЛПНП
Триглицериды, ЛПОНП, ЛПНП-III	Рецепторы ЛПОНП и ЛПНП, NO	
Липидные пероксидазы		
Малонилдиальдегид (метаболит липидной пероксидации)		
Экскреция белка с мочой		
Маркеры активации нейтрофилов		
Эластаза нейтрофилов		
Дефенсины нейтрофилов		
Растворимый L-селектин		
Молекулы адгезии лейкоцитов, такие как E-селектин, VCAM-1, ICAM-1		
Активные формы кислорода (ионизированный кислород, пероксид водорода, гидроксильные радикалы)		
Маркеры активации тромбоцитов		
Молекула адгезии тромбоцитов к эндотелию-1		
Цитокины/Факторы роста		
Интерлейкин-6 (ИЛ-6)	Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1)	Интерлейкин-8 (ИЛ-8)
Фактор некроза опухолей α	ИФР-связывающие белки (ИФРСБ-1 и плацентарный белок 12)	ИЛ-4
Растворимые рецепторы ФНО-α	? Колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов (ГМ-КСФ)	ИЛ-10
Ростовые факторы тромбоцитов		
ФРЭС		
Рецептор ФРЭС (flt1)	Плацентарный ростовой фактор	
Растворимый эндоглин		
Интерферон-γ		
Антагонисты рецепторов ИЛ-6 и ИЛ-1		
Активин A		
Ингибин A		
Гормоны		
Тестостерон		Эстрадиол-17β
β-ХГЧ		Дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-С)
Кортикотропин-релизинг-гормон		Глобулин, связывающий половые стероиды (SHBG)
Лептин		
Факторы коагуляции		
Фактор фон Виллебранда	Тромбоциты	Растворимый фибрин
Тромбомодулин	Тромбопоэтин	Комплекс тромбин–антитромбин III
Тканевой активатор плазминогена		Продукты деградации фибрина
Ингибитор активатора плазминогена I		
Прочие		
Мочевая кислота	Альбумин	Натрий
Свободные жирные кислоты (олеиновая, линолевая и пальмитиновая кислоты)	Антиоксидантные витамины (витамины C и E)	Глюкоза
Экскреция альбумина с мочой	Экскреция кальция с мочой	Фолиевая кислота
Образование свободных радикалов	Магний	Лактоферрин
Гомоцистеин	Цинк	Натрийуретический пептид C-типа
Церулоплазмин	Кальций	α-Фетопротеин
Гаптоглобин	β-Каротин	
α1-Антитрипсин	Трансферрин	
Серотонин (5-гидрокситриптамин)	Витамин B_{12}	
Натрийуретические пептиды (предсердный и мозговой)		
Циркулирующие эритробласты плода		
Циркулирующие фрагменты микроворсинок синцитиотрофобласта		

*Данные отражают общее резюме опубликованной автором литературы. Если иное не указано, измерения относятся к концентрациям в материнской сыворотке.
**Относительно измерений во время беременности, не осложненной преэклампсией.

потребности фетоплацентарного компартмента возрастают. Однако из-за аномально сниженной инвазии плаценты спиральные артериолы не могут расширяться, чтобы приспособиться к необходимому увеличению кровотока, что приводит к «плацентарной дисфункции», которая клинически проявляется как преэклампсия.

С начала 2000-х годов исследования, предполагающие, что аберрантная экспрессия циркулирующих антиангиогенных факторов плацентарного происхождения

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Вставка 27.12. Теории этиологии преэклампсии и их подтверждающие доказательства

Генетическая этиология
- Семейный паттерн наследования (повышенная частота встречаемости у женщин с положительным семейным анамнезом преэклампсии [611] и беременностей, зачатых мужчинами, рожденными от женщин с преэклампсией [619].
- Повышенная частота встречаемости у афроамериканской расы [620].
- Повышенная частота встречаемости у женщин с предшествующим анамнезом преэклампсии [621].
- Ассоциация с мутацией фактора V Лейдена [622].
- Ассоциация с вариантом гена ангиотензиногена [623].
- Ассоциация с дефицитом протеина С и/или S [624].
- Ассоциация между дефицитом 3-гидроксиацил-коэнзим А дегидрогеназы у плода и HELLP синдромом [625].

Иммунологическая дезаптация
- Повышенная частота встречаемости у первобеременных [626].
- Повышенная частота встречаемости при измененном отцовстве (новый партнер) [627, 628].
- Возраст матери (> 40 лет) [629].
- Ассоциация с материнско-фетальной дискордантностью по HLA-DR [630].
- Ассоциация со сниженной активностью лимфоцитов *in vitro* [631].
- Более низкие плазменные уровни Т-лимфоцитов[632].
- Более высокие плазменные уровни иммунных комплексов и комплемента [633, 634].
- Более низкий уровень экспрессии мРНК HLA-G в хорионической ткани [635].
- Повышенное отложение иммунных комплексов и иммуноглобулинов [636, 637].
- Более низкая частота преэклампсии у женщин, получивших переливание крови [638].
- Более низкая частота преэклампсии при длительном половом сожительстве до зачатия [628].
- Более высокая частота преэклампсии у женщин, использующих контрацепцию, предотвращающую воздействие сперматозоидов (к примеру, барьерная) [639].
- Более высокая частота преэклампсии у женщин, оплодотворенных мужчинами из другой расовой группы [640].
- Ассоциация с аутоиммунными заболеваниями (такими как системная красная волчанка) [614].

Плацентарная ишемия
- Ассоциация с аномалиями плацентации [615–617].
- Ассоциация с избыточной массой плаценты (повышенная заболеваемость с увеличением гестационного возраста, при пузырном заносе и многоплодной беременности[641], при неиммунной водянке плода [642] и у женщин с малярией [643].
- Ассоциация с внутриутробной задержкой роста плода [644].
- Патоморфологические признаки тромбоза или инфаркта плаценты.

Генерализованное повреждение эндотелия
- Повышенная частота встречаемости у женщин с хронической гипертензией [645, 646].
- Повышенная частота встречаемости у женщин с хронической почечной недостаточностью [647].
- Повышенная частота встречаемости у женщин с антифосфолипидным синдромом [648].
- Повышенная частота встречаемости у женщин с сахарным диабетом [649].
- Ассоциация с дисбалансом в синтезе простагландинов (повышенный соотношение тромбоксан A_2/простациклин) [650].
- Ассоциация с коагулопатией.
- Ассоциация с нарушениями метаболизма свободных жирных кислот, липопротеинов и оксилением липидов [612].

может привести к генерализованному повреждению эндотелия матери, позволили улучшить понимание патофизиологии преэклампсии [651]. ФРЭС является важным митогеном, участвующим в ангиогенезе и поддержании целостности сосудов. ФРЭС действует путем связывания с двумя поверхностными рецепторами клеток, рецепторами ФРЭС типа 1 (fltl) и типа 2 (KDR). Рецептор fltl существует в двух основных изоформах: функциональной трансмембранной изоформе и растворимой усеченной изоформе, известной как растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1). sFlt-1 не имеет мембраносвязывающего домена и поэтому свободно существует в материнском кровообращении, где он связывает и функционально инактивирует ФРЭС и плацентарный фактор роста (ПФР), что приводит к повышению проницаемости сосудов [652]. Уровень sFlt-1 в материнском кровообращении повышается во время беременности, но повышается раньше и до более высоких уровней при беременности, осложненной преэклампсией, по сравнению с нормотензивным контролем. Источник и молекулярные механизмы, ответственные за повышение уровня циркулирующего sFlt-1 при преэклампсии, остаются неясными. Интересно, что анти-ФРЭС антитела были использованы в качестве фармакологической терапии у небеременных женщин при состояниях, возникающих в результате неадекватного или чрезмерного ангиогенеза, таких как неопластические расстройства и дегенеративные заболевания желтого пятна. Частые побочные эффекты, связанные с этой терапией, включают гипертонию и протеинурию [653].

Другой антиангиогенный фактор — известный как растворимый эндоглин (sEng) — также был вовлечен в патогенез преэклампсии. Этот фактор служит корецептором для трансформирующего фактора роста β (ТФР-β), и его применение у крыс приводит к синдрому, сходному с тяжелой преэклампсией [654]. Как и sFlt-1, уровень sEng повышается в циркуляции у женщин с преэклампсией за несколько недель до того, как болезнь становится очевидной клинически.

Несмотря на привлекательную гипотезу, роль антиангиогенных факторов (sFlt-1 и sEng) в патогенезе преэклампсии и способность использовать эти факторы для прогнозирования, диагностики и потенциального лечения этого расстройства требуют дальнейшего изучения. Вполне вероятно, что преэклампсия — это не отдельное заболевание, а скорее клинический синдром с широким спектром проявления.

Диагностические критерии преэклампсии были недавно пересмотрены Американским колледжем акушеров и гинекологов [656].

Впервые возникшая гипертензия (определяется как артериальное давление > 140 мм рт. ст. систолическое или > 90 мм рт. ст. диастолическое, измеренные дважды с интервалом не менее 4 ч в сроке > 20 недель беременности) и либо:

- впервые возникшая протеинурия (определяется как ≥ 300 мг/24 ч или соотношение белок/креатинин > 0,3, или показания тестовой полоски 1+, если количественные методы недоступны и при отсутствии инфекции мочевыводящих путей), либо при отсутствии протеинурии;
- впервые возникшая протеинурия вместе:
 - с тромбоцитопенией (количество тромбоцитов < 100 000/мкл);
 - почечной недостаточностью (сывороточный креатинин >1,1 мг/дл или удвоение концентрации сывороточного креатинина при отсутствии других почечных заболеваний);

Табл. 27.9. Эпидемиологические факторы риска развития преэклампсии

Фактор	Отношение рисков
Первая беременность [626]	2,9:1
Афроамериканская раса [620]	1,2:1
Старший возраст матери > 40 лет [626]	2:1
Интервал между беременностями (< 1 года) [658]	1,2:1
ИМТ [247]	
• 26–35 кг/м²	1,6:1
• ≥ 35 кг/м²	3,3:1
Артериальное давление [245]	
• систолическое АД 120–136 мм рт. ст	4:1
• диастолическое АД 60–84 мм рт. ст	2:1
Многоплодная беременность [626]	2,9:1
Семейный анамнез преэклампсии (родственники первой степени) [626]	2,9:1
Преэклампсия в анамнезе [622]	
• умеренной степени	10:1
• тяжелой степени	7:1
• эклампсия	3:1
• преэклампсия на сроке ≤ 30 недель беременности	5:1
Хроническая гипертензия [645]	10:1
Хроническая болезнь почек [647]	20:1
Антифосфолипидный синдром [648]	10:1
Сахарный диабет [649]	2:1
Мутация фактора Лейдена V [662]	
• гомозиготная	?
• гетерозиготная	1,8:1
Дискордантность матери и плода по HLA-DR [630]	3:1
Мутация гена ангиотензиногена T235 [623]	
• гомозиготная	20:1
• гетерозиготная	4:1

– нарушением функции печени (повышение концентрации печеночных трансаминаз в крови в два раза от нормальной концентрации);
– отеком легких;
– общемозговыми или офтальмологическими симптомами.

Свидетельства протеинурической гипертензии в срок до 20 недель беременности следует рассматривать в качестве доказательств наличия хронической гипертензии, пузырного заноса [607], многоплодной беременности [641], отмены препаратов, антифосфолипидного синдрома, однородительской дисомии или редко хромосомной аномалии (трисомии) у плода [657].

Хотя в настоящее время определены многочисленные факторы риска развития преэклампсии (*табл. 27.9*) [601, 621, 622, 629, 630, 641, 645–649, 658], невозможно с какой-либо определенностью предсказать, какая из беременностей будет осложнена этим заболеванием [659, 660]. Кроме того, несмотря на интенсивные исследовательские усилия, на данном этапе не существует эффективного способа предотвратить развитие преэклампсии у женщин высокого риска [660, 661]. Таким образом, в настоящее время основное внимание акушеров уделяется регулярным пренатальным визитам с рутинным скринингом артериального давления и белка мочи с целью раннего выявления преэклампсии с последующим активным и соответствующим гестационному возрасту ведением беременности.

Наряду с изменениями диагностических критериев, внесенными в 2013 г., номенклатура преэклампсии

Вставка 27.13. Преэклампсия тяжелой степени

Симптомы
- Симптомы дисфункции центральной нервной системы (головная боль, помутнение зрения, скотома, измененный психический статус).
- Симптомы растяжения или разрыва капсулы печени (боль в правом верхнем квадранте и/или эпигастрии, не поддающаяся лечению и не объясняемая другими диагнозами).

Объективные признаки
- Сильное повышение артериального давления (определяется как > 160/110 мм рт. ст в двух отдельных измерениях с интервалом не менее 4 ч)*.
- Отек легких.
- Эклампсия (генерализованные судороги и/или необъяснимая кома в условиях преэклампсии и при отсутствии других неврологических состояний).
- Нарушение мозгового кровообращения.
- Кортикальная слепота/другие визуальные симптомы.
- Неукротимые головные боли.

Лабораторные признаки
- Почечная недостаточность (сывороточный креатинин концентрация > 1,1 мг/дл или удвоение концентрации креатинина в сыворотке крови при отсутствии других заболеваний почек).
- Гепатоцеллюлярное повреждение/нарушение функции печени (уровень сывороточных трансаминаз ≥ 2 раз от нормального).
- Тромбоцитопения (количество тромбоцитов < 100 000/мкл).

*В соответствии с рекомендациями ACOG артериальная гипертензия может быть подтверждена в течение более короткого временного интервала, чтобы не задерживать антигипертензивную терапию. Антигипертензивная терапия не должна откладываться для постановки диагноза преэклампсии тяжелой степени.

также была изменена ACOG. В то время как преэклампсия обычно классифицировалась как «легкая» или «тяжелая», руководящие принципы целевой группы 2013 г. характеризуют преэклампсию с тяжелыми симптомами или без них. Диагноз преэклампсии с тяжелыми симптомами следует рассматривать у женщин с впервые возникшей артериальной гипертензией, сопровождающейся одним или несколькими из ряда осложнений (*вставка 27.13*). Следует подчеркнуть, что даже *один* такой критерий достаточен для постановки диагноза.

Единственным окончательным методом лечения преэклампсии является рождение плода и плаценты для предотвращения возможных осложнений со стороны матери. Роды рекомендуются женщинам с преэклампсией без выраженных симптомов в доношенном сроке или чуть раньше. Для женщин с преэклампсией с тяжелыми симптомами родоразрешение рекомендуется немедленно, если диагноз поставлен в сроке 34 недель или больше. Для тех женщин, у которых диагноз был поставлен до 34 недель, рекомендации относительно сроков родов варьируются в зависимости от клинической ситуации. Причина отсрочки родов при таких беременностях заключается в снижении перинатальной заболеваемости и смертности за счет рождения более зрелого плода и в меньшей степени достижения более благоприятной шейки матки для вагинальных родов. Риск пролонгирования такой беременности заключается в сохранении плохой перфузии основных органов как у матери, так и у плода, что может привести к серьезному повреждению головного мозга, печени, почек, плаценты/плода, а также свертывающей и сосудистой систем. Для женщин с преэклампсией с тяжелыми признаками и нестабильным состоянием матери или плода рекомендуется начинать роды вскоре после стабилизации состояния матери независимо от гестационного

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

возраста. К таким нестабильным состояниям относятся отек легких, почечная недостаточность, резкая плацентарная недостаточность, тяжелая тромбоцитопения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, стойкие церебральные симптомы, сомнения в благополучии плода по данным КТГ или гибель плода [663–665].

Родоразрешение обычно происходит через естественные родовые пути, причем кесарево сечение показано для соответствующих акушерских показаний. Преэклампсия с тяжелыми признаками не требует немедленного кесарева сечения [666]. Решение о выполнении кесарева сечения или индукции родов и попытке вагинального родоразрешения должно быть индивидуализировано на основе таких факторов, как паритет, гестационный возраст, данные обследования шейки матки (шкала Бишопа), желание матери, а также состояние плода и его предлежание. Препараты, ускоряющие созревание шейки матки, могут быть использованы, если шейка матки не готова для начала индукции родов, но следует избегать их длительного применения [601]. Частота вагинального родоразрешения после индукции родов снижается примерно до 33% на сроке менее чем 34 недели, главным образом из-за дистресса плода и отсутствия прогресса родов [667, 668].

Было показано, что применение антигипертензивных средств для контроля умеренно повышенного артериального давления в условиях преэклампсии не привело к изменению течения заболевания или снижению перинатальной заболеваемости или смертности [669]. Действительно, такая терапия может отрицательно повлиять на маточно-плацентарную перфузию, что приводит к снижению веса при рождении [670]. Кроме того, применение антигипертензивных средств при преэклампсии может создать ложное чувство безопасности, маскируя повышение артериального давления как чувствительную меру ухудшения течения заболевания, поэтому обычно не рекомендуется. Эти исследования служат подтверждением того, что артериальная гипертензия является клиническим проявлением, а не основной причиной преэклампсии.

Причина повышения артериального давления при преэклампсии не ясна. Было высказано предположение, что оно может представлять собой попытку организма поддерживать достаточную перфузию через ишемизированную плаценту, что вызывается «сигналом бедствия» от фетоплацентарного комплекса [671]. Хотя лечение легкой и умеренной артериальной гипертензии не показало улучшения материнского или перинатального исходов, антигипертензивные средства следует назначать для предотвращения нарушения мозгового кровообращения у матери в результате тяжелой артериальной гипертензии, на долю которой приходится от 15 до 20% смертей от преэклампсии. Риск геморрагического инсульта напрямую коррелирует со степенью повышения систолического артериального давления (и в меньшей степени связан с диастолическим давлением), но нет четкого порогового систолического давления, выше которого следует назначать экстренную терапию [672]. Национальная образовательная программа по высокому кровяному давлению во время беременности рекомендовала начинать терапию, когда систолическое кровяное давление превышает 150–160 мм рт. ст., а диастолическое — 100–110 мм рт. ст. [673]. Однако этот порог не был протестирован проспективно, а сосудистая система головного мозга женщин с предсуществующей хронической гипертензией может быть способна переносить более высокие систолические давления без последствий.

Традиционным препаратом выбора для дородового лечения хронической артериальной гипертензии является препарат центрального действия метилдопа, прежде всего из-за большого опыта его применения во время беременности. Однако все большую популярность набирают другие более эффективные препараты, включая β-блокаторы (в первую очередь лабеталол) и блокаторы кальциевых каналов (нифедипин). Гидралазин, лабеталол и нифедипин были использованы для лечения острых гипертензивных эпизодов во время беременности [601, 669, 673, 674].

У первородящих женщин с доношенной беременностью продолжительность родов не зависит ни от преэклампсии, ни от назначения сульфата магния [601, 675]. Тщательное и непрерывное наблюдение как за матерью, так и за плодом показано во время родов для выявления ухудшающейся артериальной гипертензии, ухудшения материнской печеночной, почечной, сердечно-легочной и/или гематологической функции, а также маточно-плацентарной недостаточности с признаками дистресса плода. Противосудорожная терапия обычно начинается во время родов или при введении кортикостероидов или простагландинов до запланированных родов и продолжается до 24–48 ч после родов, когда риск судорог снижается.

Сульфат магния является препаратом выбора для профилактики судорог [601, 671, 675–678]. Безопасность и эффективность профилактики судорог с помощью сульфата магния была проиллюстрирована в крупнейшем исследовании, проведенном с участием женщин с преэклампсией, The Magpie (Magnesium Sulfate for Prevention of Eclampsia) [678]. В исследовании приняли участие более 10 000 беременных женщин с преэклампсией (определяемой как артериальное давление не менее 140/90 мм рт. ст. в двух измерениях и протеинурией 1+ или более), у которых акушер не был уверен в пользе начала терапии сульфатом магния. Женщинам рандомизированно назначали прием сульфата магния (4 г внутривенной нагрузочной дозы, затем 1 г/ч, или 5 г внутримышечно в каждую ягодицу с последующим введением 5 г внутримышечно каждые 4 ч) или плацебо в течение 24 ч. Поддерживающая доза назначалась только при сохранении надколенникового рефлекса (потеря рефлексов — первое проявление симптоматической гипермагниемии), ЧДД более 12 раз в минуту и диурезе более 100 мл за 4 ч. Примерно 25% пациентов соответствовали критериям того, что тогда было определено как «тяжелая преэклампсия».

Основным выводом из этого исследования было то, что сульфат магния значительно снижал риск развития эклампсии по сравнению с негипертензивным контролем (0,8 против 1,9% соответственно). Это снижение эклампических припадков наблюдалось независимо

от тяжести преэклампсии, гестационного возраста или паритета. Полученные данные также свидетельствуют о снижении материнской смертности (0,2 против 0,4% соответственно), но никакой разницы в материнской заболеваемости, перинатальной смертности и неонатальной заболеваемости (за исключением более низкой частоты отслойки плаценты у пролеченных женщин [2,0 против 3,2% соответственно]). В соответствии с результатами исследования для того, чтобы предотвратить один эпизод судорожного состояния, необходимо пролечить 63 женщины с тяжелой преэклампсией или 109 женщин с легкой преэклампсией (согласно критериям исследования). Авторы пришли к выводу, что поэтому терапия сульфатом магния должна быть рассмотрена для профилактики эклампсии у всех женщин с преэклампсией, в том числе у тех, кто не имеет тяжелых признаков [678–680]. Однако некоторые авторы, включая самую последнюю целевую группу, созванную ACOG для разработки рекомендаций по ведению гипертонической болезни во время беременности, поставили под сомнение ценность лечения всех женщин с преэклампсией для предотвращения судорог только у 0,6–3,2% пациенток [656, 681]. Частота приступов значительно ниже (приблизительно 0,1%) у женщин с непротеинурической гипертензией [677]. По этой причине, возможно, у таких женщин будет безопасно воздержаться от профилактики судорог.

Гипертония, вызванная преэклампсией, разрешается после родов, часто в течение нескольких дней, но иногда занимает несколько недель. Повышенное кровяное давление, которое сохраняется после 12 недель после родов, вряд ли связано с преэклампсией. Популяционные ретроспективные когортные исследования и крупные исследования случай-контроль показали, что наличие преэклампсии в анамнезе создает повышенный риск развития в будущем преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний, а также пожизненный повышенный риск материнской смертности от сердечно-сосудистых причин [682–692]. Относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний сопоставим для женщин с преэклампсией в анамнезе и женщин с известными традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, такими как артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет и дислипидемия. Это приводит некоторых к выводу, что преэклампсия или гестационная гипертензия должны рассматриваться как известный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [682].

Основные механизмы будущего сердечно-сосудистого риска у женщин с преэклампсией изучены недостаточно хорошо. Были предложены сходные биологические механизмы развития преэклампсии и сердечно-сосудистых заболеваний, включая воспаление, гиперкоагуляцию и дисрегуляцию инсулина [693–699]. Действует ли беременность как «стресс-тест», выявляющий предрасположенность к гипертонии и сердечно-сосудистым заболеваниям, которые в противном случае не были бы очевидны до более позднего возраста [700–701], или существует причинно-следственная связь между преэклампсией и последующим развитием сердечно-сосудистых заболеваний, остается неясным. Тот факт, что женщины с преэклампсией имеют более высокую распространенность хронической гипертензии уже через 6 месяцев после родов, позволяет предположить, что ранняя гипертензия может быть одним из механизмов, с помощью которого преэклампсия увеличивает риск отдаленных сердечно-сосудистых осложнений [702]. Исследования показали, что уровень sFLT-1 остается повышенным в среднем 18 месяцев после родов у женщин с преэклампсией в анамнезе, а маркеры активации эндотелия могут оставаться повышенными в течение более чем 15 лет после эпизода преэклампсии [699, 703]. Сохранение антиангиогенной среды в течение длительного времени после беременности может способствовать развитию у этих женщин предрасположенности к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [704].

Роды

- Роды у человека — это многофакторное физиологическое событие, включающее комплексные изменения в тканях матки (миометрии, децидуальной оболочке и шейке матки), которые происходят постепенно в течение нескольких дней или недель.
- Эти изменения включают увеличение синтеза и высвобождения простагландинов в матке, увеличение образования щелевых контактов в миометрии и увеличение числа рецепторов окситоцина в миометрии (активация матки).
- Как только миометрий и шейка матки готовы, эндокринные или паракринные/аутокринные факторы из фетоплацентарной единицы приводят к переходу от нерегулярных к регулярным маточным сокращениям. Плод может координировать этот переход через свое влияние на плацентарную продукцию стероидных гормонов, через механическое растяжение матки, а также через секрецию нейрогипофизарных гормонов и других стимуляторов синтеза простагландинов.

Роды — это физиологический процесс, посредством которого плод и плацента перемещаются из матки во внешний мир (см. также главу 11). Определение родов включает в себя увеличение активности миометрия или, точнее, переход в паттерне сократительной способности миометрия от нерегулярных сокращений (длительная низкочастотная активность) к регулярным сокращениям (высокоинтенсивная высокочастотная активность) [705], приводящим к сглаживанию и раскрытию шейки матки. Первичное исследование шейки матки с дилатацией не менее 2 см или по меньшей мере 80% сглаживанием в условиях регулярных фазных сокращений матки также считается достаточным для диагностики родов у нерожавших женщин. Кровянистые выделения часто включаются в описание родов, но не являются обязательным условием для постановки диагноза.

Значительные данные свидетельствуют о том, что у большинства живородящих животных плод контролирует сроки родов [706–713]. Например, эксперименты по скрещиванию лошадей и ослов, проведенные в 1950-х годах, привели к тому, что

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

продолжительность беременности была промежуточной между продолжительностью беременности у лошадей (340 дней) и продолжительностью беременности у ослов (365 дней), что позволяет предположить роль генотипа плода в инициации родов [708, 711]. Однако факторы, ответственные за инициацию и поддержание родов у человека, остаются недостаточно определенными. Медленный прогресс в нашем понимании биохимических механизмов, участвующих в процессе родов у человека, отражает в значительной степени трудности экстраполяции от эндокринных механизмов контроля у различных животных к паракринным/аутокринным механизмам родов у человека — процессам, которые у человека исключают прямое исследование.

Независимо от того, начинается ли пусковой механизм для родов внутри плода или вне плода, конечный общий путь для родов заканчивается в материнских тканях матки и характеризуется развитием регулярных фазных сокращений матки. Как и в других гладких мышцах, сокращения миометрия опосредованы АТФ-зависимым связыванием миозина с актином. Этот процесс во многом зависит от фосфорилирования легкой цепи миозина кальцийзависимым ферментом — миозиновой киназой легкой цепи. Однако в отличие от гладкой мускулатуры сосудов клетки миометрия обладают более редкой иннервацией, которая еще больше снижается во время беременности [714]. Таким образом, регуляция сократительного механизма матки в значительной степени гуморальна и зависит от внутренних факторов внутри клеток миометрия.

Вероятно, у человека существует «родовой каскад» (*рис. 27.18*), ответственный за устранение механизмов, поддерживающих состояние покоя матки, и за рекрутирование факторов, действующих для стимулирования активности матки [713]. Учитывая его телеологическую важность, такой каскад, вероятно, будет иметь несколько избыточных петель для обеспечения безотказной системы обеспечения успеха беременности и в конечном счете сохранения вида. В такой модели каждый элемент последовательно соединяется со следующим, и многие элементы демонстрируют положительные обратные характеристики, характерные для каскадного механизма. Всесторонний анализ каждого из индивидуальных паракринных/аутокринных путей, вовлеченных в процесс родов, был подробно рассмотрен в литературе [706, 708–710, 713, 715].

Совсем недавно была выдвинута гипотеза о том, что внеклеточная фетальная ДНК (cffDNA) может служить фетоплацентарным триггером для родов [716, 717]. CffDNA увеличивается по мере приближения срока беременности, что связано с увеличением апоптоза в плаценте и плодных оболочках [718, 719]. CffDNA была идентифицирована в материнской плазме не только у человека, но и у многих видов млекопитающих, включая грызунов, приматов, овец, свиней, коров, и лошадей [720–725]. У многих из этих

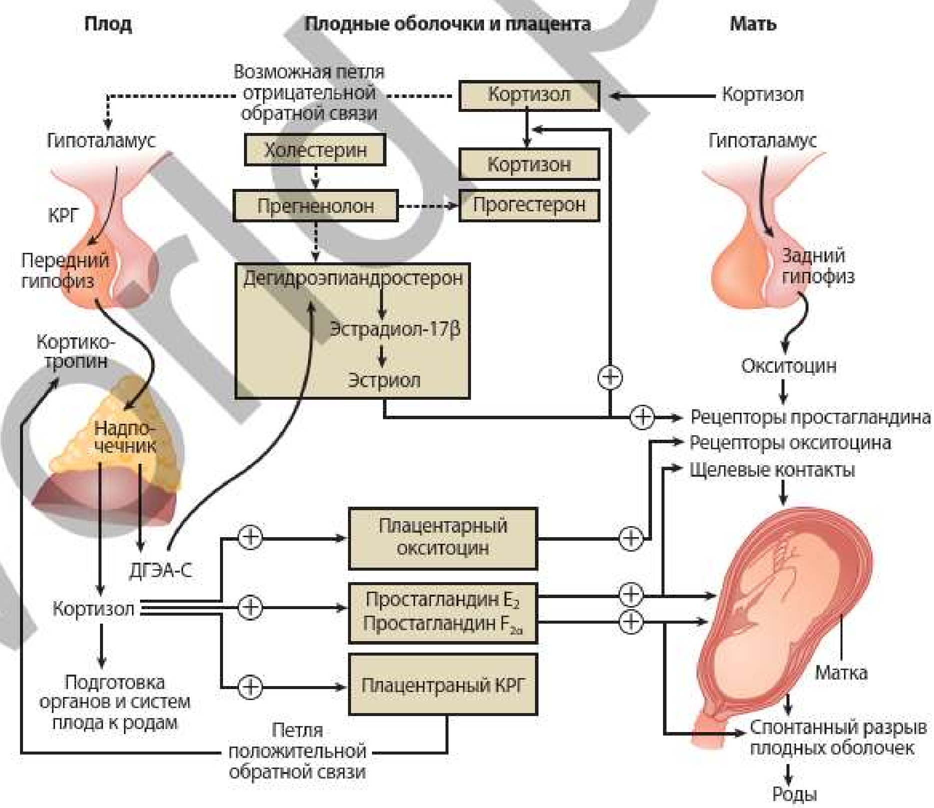


РИС. 27.18. Предложенный механизм индукции родов на доношенном сроке. Показаны основные гормоны и паракринные/аутокринные факторы, ответственные за стимулирование сокращений матки на доношенном сроке беременности в интегрированном родовом каскаде. Знаки (+) указывают на активацию или усиление регуляции. КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон; ДГЭА-С — дегидроэпиандростерон сульфат; СРПО — спонтанный разрыв плодных оболочек (Из: Norwitz ER, Robinson JN, Challis JRC: The control of labor. *N Engl J Med* 341:660, 1999)

World peace!

млекопитающих уровень cffDNA увеличивается ближе к концу беременности [721, 722, 724]. Циркулирующая гипометилированная cffDNA обладает способностью стимулировать toll-подобный рецептор 9 (TLR9) или другой подобный рецептор распознавания паттернов, активируя врожденный иммунный ответ и приводя к каскаду родов (продукция маточных активационных белков, созревание шейки матки, разрыв оболочек, и фазные сокращения матки).

Противовоспалительный эффект ИЛ-10, по-видимому, играет важную роль в способности активации TLR9 (возможно, гипометилированной cffDNA) индуцировать роды на животных моделях; только в отсутствие ингибирования ИЛ-10 активация TLR9 приводит к преждевременным родам [729, 730]. Еще многое предстоит доказать в отношении этой многообещающей гипотезы, но, учитывая ее биологическую правдоподобность и потенциальную возможность в конечном итоге идентифицировать один общий фетоплацентарный триггер для родов у нескольких видов млекопитающих, она заслуживает упоминания.

Вкратце человеческие роды — это многофакторное физиологическое событие, включающее в себя комплексный набор изменений в тканях матки (миометрии, децидуальной оболочке и шейке матки), которые происходят постепенно в течение нескольких дней или недель. Такие изменения включают, но не ограничиваются увеличением синтеза и высвобождения простагландинов в матке, увеличением образования щелевых контактов в миометрии и усилением регуляции рецепторов окситоцина в миометрии (активация матки). После того как миометрий и шейка матки подготовлены, эндокринные или паракринные/аутокринные факторы из фетоплацентарного блока вызывают переход в паттерне миометриальной активности от нерегулярных к регулярным сокращениям (стимуляция матки). Плод может координировать этот переход в миометриальной активности через свое влияние на плацентарную продукцию стероидных гормонов, через механическое растяжение матки, а также посредством секреции нейрогипофизарных гормонов и других стимуляторов синтеза простагландинов.

Общим конечным путем для инициации родов, по-видимому, является активация фетальной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, приводящая к увеличению выработки стероидов C-19 (ДГЭА) из промежуточной зоны фетального надпочечника, основного субстрата для синтеза эстрогенов в плаценте. Эта активность необходима, поскольку плацента человека является неполным стероидогенным органом, а синтез эстрогенов плацентой имеет облигатную потребность в стероидном предшественнике C-l 9 от плода [710]. У макаки-резус инфузия предшественника Cl9 (андростендиона) приводит к преждевременным родам [732]. Этот эффект блокируется одновременным введением ингибитора ароматазы [733], демонстрируя, что преобразование в эстроген имеет важное значение. Однако системная инфузия эстрогена не смогла вызвать преждевременное родоразрешение, предполагая, что действие эстрогена, скорее всего, имеет паракринный/аутокринный характер [732, 734, 735].

У плодов человека активация оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники приводит к увеличению выработки эстрогена, который отвечает за повышение числа щелевых контактов в миометрии и подготовку миометрия к схваткам и родам [736]. Основным эстрогеном, вырабатываемым в плаценте человека, является эстриол, концентрация которого в 10–20 раз выше, чем у других эстрогенов. В отличие от других эстрогенов, вырабатываемых преимущественно материнскими тканями, эстриол вырабатывается почти исключительно тканями плода и плаценты. Поскольку эстриол легко переходит из плаценты в материнское кровообращение, его относительные концентрации в сыворотке крови и слюне были использованы в качестве прямого маркера активности фетальной оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники [737]. Эстриол обнаруживается уже на 9-й неделе беременности и постепенно увеличивается после 30 недель с быстрым подъемом к самому началу родов [738, 739]. Этот всплеск циркулирующего уровня эстриола происходит примерно за 3–5 недель до начала родов, как при доношенной, так и недоношенной беременности [739, 740], но не встречается у пациенток, требующих индукции родов или беременность которых осложняется преждевременным разрывом плодных оболочек в отсутствие регулярной родовой деятельности [741]. Хотя роль прогестерона важна для поддержания беременности на ранних сроках, во второй половине беременности и в родах она менее ясна. В отличие от большинства других видов млекопитающих системная отмена прогестерона не является обязательным условием для родов у человека [742], а введение антагониста прогестерона на доношенном сроке не приводит к родам [743, 744].

Точный механизм, ответственный за активацию фетальной оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники в конце срока, остается неясным, хотя изменения в КРГ кажутся важными. Маклин и др. высказывают предположение, что КРГ может служить «плацентарными часами», которые контролируют продолжительность беременности, и что повышенные уровни КРГ в материнском кровообращении могут предсказывать срок родов [745]. В отличие от общего уровня КРГ, биоактивность КРГ не увеличивается на протяжении всей беременности из-за увеличения продукции КРГ-связывающего белка (КРГ-СБ) печенью. Примерно за 3–5 недель до начала родов уровень КРГ-СБ в материнском кровообращении резко падает, что приводит к увеличению свободного (биологически активного) циркулирующего КРГ [745].

Ген КРГ экспрессируется в плаценте человека. КРГ обнаруживается в низких концентрациях у небеременных женщин, повышается во втором и третьем триместрах беременности и экспоненциально повышается в последние 3–5 недель беременности как при доношенных, так и при преждевременных родах [327, 746, 747]. Фетальные и материнские глюкокортикоиды, такие как кортизол, стимулируют плацентарную продукцию КРГ [748, 749]. В ответ на это КРГ стимулирует выработку кортикотропина (АКТГ) у матери и плода, что приводит к дальнейшему высвобождению кортизола. Таким образом, запускается положительная система

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

обратной связи, которая в конечном итоге приводит к началу родов [750].

Средняя продолжительность одноплодной беременности у человека составляет 280 дней (40 недель), начиная с первого дня последней нормальной менструации. Срок доношенной беременности определяется как период от 37 недель (259 дней) до 41 недели, 6 дней (293 дня). Преждевременные роды определяются как роды, происходящие до 37 недель беременности.

Преждевременные роды

- Спонтанные преждевременные роды могут отражать нарушение нормальных механизмов, ответственных за поддержание покоя матки, или короткое замыкание, или ускорение нормального родового каскада.
- Фармакологическая токолитическая терапия остается краеугольным камнем ведения острых преждевременных родов. Учитывая, что преждевременные роды могут представлять собой необходимый побег плода из враждебной внутриматочной среды, крайне важно исключить противопоказания к токолизу и ведению беременности. Продолжение токолитической терапии больше 48 ч несет значительный риск причинения вреда.
- Добавление прогестерона может снизить риск рецидивов повторных преждевременных родов и самопроизвольных преждевременных родов у женщин с короткой шейкой матки, но данные по этому показателю противоречивы. Прогестерон — это не панацея.

Преждевременные роды происходят в 7–12% всех родов, но на их долю приходится более 85% всей перинатальной заболеваемости и смертности [751, 752]. Преждевременные роды, скорее всего, представляют собой синдром, а не диагноз, поскольку этиология различна. Примерно 20% преждевременных родов являются ятрогенными и выполняются по показаниям матери или плода, включая ЗВУР, преэклампсию, предлежание плаценты и дистресс плода [753]. Из оставшихся случаев примерно 30% происходят в условиях преждевременного излития околоплодных вод, от 20 до 25% являются результатом внутриамниотического воспаления и/или инфекции, а остальные 25–30% — это результат спонтанных (необъяснимых) преждевременных родов.

Самопроизвольные преждевременные роды могут отражать нарушение нормальных механизмов, ответственных за поддержание покоя матки [706], или короткое замыкание в системе нормального родового каскада [713]. Демонстрация эндокринных различий, расхождение последовательностей в генах, связанных с беременностью, и отличительные физиологические изменения беременности у разных видов млекопитающих позволяют предположить, что роды у человека уникальны [754]. Эволюционные адаптации, связанные с беременностью человека, обеспечивают защиту от преждевременных родов, а порой наоборот — способствуют их развитию [754]. Беременность у человека длится относительно долго по сравнению с другими видами, и в условиях присутсвия инфекции или скомпрометированной беременности преждевременные роды могут обеспечить эволюционное преимущество. Важной особенностью предлагаемого родового каскада является способность фетоплацентарного блока инициировать преждевременные роды, если внутриутробная среда становится враждебной и угрожает благополучию плода. Например, считается, что до 25% преждевременных родов происходят в результате внутриамниотической инфекции [753, 755, 756].

Вставка 27.14. Факторы риска преждевременных родов

Немодифицируемые факторы риска
- Преждевременные роды в анамнезе.
- Афроамериканская раса.
- Социальный стресс.
- Возраст < 18 лет или > 40 лет.
- Плохое питание.
- Низкий вес до беременности.
- Низкий социально-экономический статус.
- Отсутствие дородового ухода.
- Травма шейки матки, аномалия или предшествующая конизация.
- Аномалия матки или миома.
- Чрезмерная активность матки.
- Преждевременная дилатация шейки матки (> 2 см) или сглаживание (> 80%).
- Чрезмерно растянутая матка (многоплодие, многоводие).
- Вагинальное кровотечение.

Модифицируемые факторы риска
- Курение.
- Потребления наркотиков.
- Анемия.
- ± Бактериурия/инфекции мочевых путей (противоречивые данные).
- ± Инфекции нижних половых путей (в том числе бактериальный вагиноз, *N. gonorrhoea*, *C. trachomatis*, стрептококки группы B, *U. urealyticum*, *T. vaginalis*; противоречивые данные).
- ± Заболевания периодонта (противоречивые данные).
- Короткий интервал между беременностями (≤ 6 месяцев).
- Напряженная работа.
- Высокий персональный уровень стресса.

Были выявлены многочисленные факторы риска преждевременных родов (*вставка 27.14*), разработано несколько тестов в попытке предсказать женщин, подверженных риску преждевременных родов (обобщено во *вставке 27.15*) [256, 745, 761–775]. Профилактика преждевременных родов, однако, была в значительной степени неудачной (*вставка 27.16*) [776–779]. Улучшение перинатальных исходов в течение этого же периода времени было вызвано главным образом введением практики дородовых кортикостероидов и достижениями в области неонатальной помощи.

Руководящие принципы ведения преждевременных родов кратко изложены во *вставке 27.17*. Во многих случаях преждевременные роды представляют собой необходимый побег плода из враждебной внутриматочной среды, поэтому агрессивное вмешательство с целью остановить роды может оказаться контрпродуктивным. Необходимо приложить все усилия для исключения противопоказаний к пролонгации беременности и токолизу, включая, в частности, внутриматочную инфекцию, необъяснимое кровотечение из половых путей, дистресс плода и внутриутробную гибель плода. Постельный режим и достаточная гидратация обычно рекомендуются для лечения преждевременных родов, но эти стратегии, как было показано, не имеют достаточной эффективности [776, 781, 782]. Хотя

Mohu peace!

Вставка 27.15. Эффективность скрининговых тестов, используемых для выявления женщин с высоким риском преждевременных родов

Оценка факторов риска
Была разработана система оценки факторов риска преждевременных родов, основанная на анамнестических факторах, эпидемиологических факторах и ежедневных привычках. Однако использование только скрининговых протоколов, основанных на факторах риска, не позволяет выявить более 50% случаев преждевременных родов (низкая чувствительность), и большинство женщин, получивших положительный результат в ходе скрининга, в конечном итоге родят в срок (низкая положительная прогностическая ценность) [256, 761].

Домашний мониторинг активности матки (HUAM)
HUAM женщин с высоким риском преждевременных родов не был успешен для снижения частоты преждевременных родов [767]. Однако такой подход увеличивает число дородовых обращений, акушерских вмешательств и стоимость дородового ухода [767]. HUAM не играет никакой роли в предотвращении преждевременных родов.

Оценка шейки матки (пальцевые и сонографические исследования)
Последовательная пальцевая оценка шейки матки у женщин с риском преждевременных родов полезна, если обследование остается нормальным. Однако аномальный результат пальцевого исследования (укорочение и/или дилатация) ассоциирован с преждевременными родами только у 4% женщин из группы низкого риска и у 12–20% женщин из группы высокого риска [771].
УЗИ продемонстрировало сильную обратную корреляцию между длиной шейки матки и преждевременными родами [763, 766]. Если длина шейки матки меньше 10-го процентиля для гестационного возраста, то беременность имеет шестикратный повышенный риск родов до 35 недель [766]. Длина шейки матки < 15 мм в 23 недели встречается менее чем у 2% женщин с низким риском, но предсказывает роды до 28 и 32 недель в 60 и 90% случаев соответственно [763].

Биохимические маркеры (фетальный фибронектин [fFN])
Повышенный уровень fFN в цервиковагинальном секрете связан с преждевременными родами [769].
Однако в популяции с низким риском положительная прогностическая ценность положительного теста fFN на сроке беременности 22–24 недели для спонтанных преждевременных родов до 28 недель и 37 недель составляет всего 13 и 36% соответственно [762]. Ценность этого теста заключается в его отрицательной прогностической ценности (99% пациентов с отрицательным тестом fFN не родят в течение следующих 7 дней) [765], что может предотвратить ненужную госпитализацию.

Эндокринные маркеры (эстриол слюны, кортикотропин-рилизинг-гормон)
Эстриол слюны точно отражает уровень биологически активного (неконъюгированного) эстриола в материнском кровообращении [737]. Повышенный уровень эстриола в материнской слюне (> 2,1 нг/мл) является предиктором родов до 37 недель в популяции высокого риска с чувствительностью 68–87%, специфичностью 77%, и частотой ложноположительных результатво — 23% [764, 770].
КРГ может стимулировать выработку простагландинов из децидуальной ткани и фетальных мембран [768] и потенцировать сократительные эффекты окситоцина и простагландинов на миометрий [772]. Уровень КРГ в плазме крови матери повышается, а уровень КРГ-СГ снижается до начала родов, как при доношенной, так и недоношенной беременности, что приводит к заметному увеличению биоактивного КРГ. Некоторые авторитетные ученые предположили, что КРГ может служить «плацентарными часами», которые контролируют продолжительность беременности, а измерение уровня КРГ в плазме крови в конце второго триместра может предсказать начало родов [745]. Однако недавние исследования показали, что такие тесты не являются клинически полезными [433, 435, 773–775]. В свете этих данных использование КРГ плазмы крови в качестве предиктора преждевременных родов, а также других сывороточных маркеров, таких как активин А, остается сомнительным [774].

имеются существенные данные о том, что антибиотикотерапия широкого спектра действия может продлить латентность в условиях преждевременного разрыва оболочек, нет никаких последовательных доказательств

Вставка 27.16. Рекомендации по профилактике преждевременных родов

Стратегии, которые не имеют доказанной эфективности
- Постельный режим [776].
- Регулярный дородовое наблюдение [777].
- Лечение бессимптомной инфекции нижних половых путей [778].
- Лечение заболеваний периодонта [780].

Стратегии, которые могут иметь некоторую эффективность
- Лечение симптомной инфекции нижних половых путей [779].
- Прекращение курения и употребления наркотиков.
- Профилактика многоплодных беременностей.
- Цервикальный серкляж, если есть показания.
- Внутримышечный прогестерон, если есть показания.
- Вагинальный прогестерон, если есть показания.

Вставка 27.17. Руководства по ведению преждевременных родов

- Подтверждение диагноза преждевременных родов.
- Исключение противопоказаний к выжидательной тактике и/или токолизу.
- Назначение антенатальных кортикостероидов, если есть показания.
- Химиопрофилактика B-гемолитического стрептококка, если есть показания.
- Фармакологический токолиз.
- Рассмотрение вопроса о переводе в центр третьего уровня.

того, что такой подход может задержать роды у женщин с преждевременными родами и интактными мембранами [783].

Фармакологическая токолитическая терапия остается краеугольным камнем ведения при острых преждевременных родах. Хотя в настоящее время имеется ряд альтернативных препаратов (*табл. 27.10*) [713, 784–787], нет достоверных данных, позволяющих предположить, что какой-либо из этих агентов способен задерживать роды у женщин с преждевременными родами более чем на 48 ч. Поскольку ни один отдельный препарат не обладает явным терапевтическим преимуществом, профиль побочных эффектов каждого из препаратов часто определяет, какой из них следует использовать в данной клинической ситуации.

Было показано, что продолжение токолитической терапии больше 48 ч не дает никаких терапевтических преимуществ, но создает значительный риск побочных эффектов [535, 788, 789]. Таким образом, поддерживающая токолитическая терапия обычно не рекомендуется. Аналогичным образом одновременное применение двух или более токолитических агентов не было определено как более эффективное, чем одно средство в отдельности, а совокупный риск неблагоприятных последствий, как правило, исключает подобный курс лечения [790]. В условиях преждевременного разрыва плодных оболочек применение токолиза является спорным, и данные относительно рисков и преимуществ противоречивы [791–793].

Есть доказательства того, что профилактический дополнительный прогестерон может снизить частоту преждевременных родов у женщин с высоким риском. Хотя точный механизм, с помощью которого прогестагены помогают предотвратить преждевременные роды,

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 27.10. Ведение острых преждевременных родов

Токолитический агент	Способ назначения (доза)	Эффективность*	Побочные эффекты со стороны матери	Побочные эффекты со стороны плода
Сульфат магния	В/в (4–6 г болюсно, затем инфузия 2 г/ч)	Эффективен	Тошнота, кишечная непроходимость, головная боль, слабость. Гипотензия. Отек легких. Гипокальциемия	Сниженная вариабельность сердечного ритма. Сонливость, гипотония. ? Кишечная непроходимость. ? Врожденный рахитический синдром (при лечении > 3 недель)
Агонисты β-адренорецепторов				
Сульфат тербуталина	В/в (2 мкг/мин инфузия, максимум 80 мкг/мин) П/к (0,25 мг каждые 20 минут)	Эффективен	Нервозность, беспокойство, тошнота рвота, сыпь	Тахикардия. Гипотензия. Кишечная непроходимость
	П/к (0,25 мг каждые 20 минут)	Эффективен	Нарушения ритма сердца, ишемия миокарда, сердцебиение, боль в груди	Гиперинсулинемия, гипогликемия (чаще встречается у изоксуприна)
Гидрохлорид ритодрин**	В/в (50 мкг/мин инфузия, максимум 350 мкг/мин)	Эффективен	Гипотония, тахикардия (чаще встречается у изоксуприна)	Гипербилирубинемия, гипокальциемия
	В/м (5–10 мг каждые 2–4 ч)	Эффективен	Отек легких. Паралитический илеус. Гипокалиемия. Гипергликемия, ацидоз	? Водянка плода
Ингибитора простаглагндинов				
Индометацин	Перорально (25–50 мг каждые 4–6 ч)	Эффективен	Желудочно-кишечные эффекты (тошнота, изжога), головная боль, сыпь. Интерстициальный нефрит	Преходящая олигурия, олигогидрамнион. Преждевременное закрытие артериального протока новорожденных и персистирующая легочная гипертензия
	Ректально (100 мг каждые 12 ч)	Увеличение времени кровотечения		? Некротический энтероколит, внутрижелудочковое кровоизлияние
Блокаторы кальциевых каналов				
Нифедипин	Перорально (20–30 мг каждые 4–8 ч)		Гипотония, рефлекторная тахикардия (особенно с верапамилом). Головная боль, тошнота, приливы. Потенцирует кардиальный депрессивный эффект сульфата магния. Гепатотоксичность	—
Антагонисты окситоцина				
Атозибан	В/в (1 мкМ/мин инфузия, максимум 32 мкМ/мин)	Эффективен	Тошнота, рвота, головная боль, боль в груди, артралгии	? Подавляет лактацию
Ингибиторы фосфодиэстеразы				
Аминофиллин	Перорально (200 мг каждые 6–8 ч)	? Эффективен	Тахикардия	Тахикардия плода
	В/в (0,5–0,7 мг/кг/ч)	? Эффективен		
Доноры оксида азота				
Нитроглицерин	Т/д (10–50 мг каждый день)	Недоказанная эффективность	Гипотензия, головная боль	Тахикардия плода
	В/в (100 мкг болюсно, затем 1–10 мкг/кг/мин инфузия)	Недоказанная эффективность		

В/м — внутримышечно; в/в — внутривенно; п/к — подкожно; т/д — трансдермально.
* Эффективность определяется как доказанное преимущество в отсрочке родов на 24–48 ч по сравнению с плацебо или стандартным контролем.
** Единственный токолитик, одобренный американским Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами.

неизвестен, наилучшие доказательства, по-видимому, свидетельствуют в пользу следующих механизмов:

- прогестерон помогает поддерживать покой матки во второй половине беременности за счет ингибирования экспрессии генов белков, связанных с сокращением в миометрии, стимуляции транскрипции генов, ингибирующих сократительную активность матки, а также за счет снижения синтеза стимулирующих простагландинов и цитокинов [713, 794–798]
- хотя падение уровня циркулирующего прогестерона, которое происходит в начале родов у грызунов и жвачных животных, не происходит у людей [794],

World peace!

недавние молекулярные данные предполагают, что изменения в уровнях изоформ человеческого прогестерона могут привести к функциональному прекращению активности прогестерона на уровне матки [754, 799];

- прогестерон может помочь предотвратить преждевременное излитие околоплодных вод, распространенную причину преждевременных родов, путем предотвращения апоптоза в фетальных мембранах [800].

Эффективность применения прогестерона для профилактики преждевременных родов, по-видимому, зависит в первую очередь от выбора подходящего пациента. Исследования *in vitro* на животных показывают, что тип прогестина, доза и способ назначения также могут оказывать значительное влияние на эффективность [802, 803]. Есть два случая, в которых назначение прогестерона, как было показано, снижает частоту спонтанных преждевременных родов: 1) женщины с анамнезом спонтанных преждевременных родов; 2) женщины с короткой шейкой матки при ультразвуковом исследовании в текущей беременности.

Женщины с предшествующими спонтанными преждевременными родами

Плодотворным исследованием, демонстрирующим преимущество внутримышечного введения прогестерона для предотвращения повторных преждевременных родов, было исследование сети подразделений Медицины матери и плода, в котором Meis и соавторы рандомизировали 459 женщин с анамнезом спонтанных преждевременных родов на еженедельные внутримышечные инъекции 17α-гидроксипрогестерона капроата (17-OHP) или плацебо начинается с 16–20 недель беременности и до 36 недель [804]. Еженедельное введение прогестерона было связано со значительным снижением частоты повторных преждевременных родов, причем наибольшая польза наблюдалась у женщин с предшествующими спонтанными преждевременными родами на сроке до 34 недель беременности. Последующие рандомизированные исследования с использованием вагинальных препаратов прогестерона для предотвращения повторных спонтанных преждевременных родов дали неоднозначные результаты [805–807]. Исследования вагинального прогестерона для предотвращения повторных спонтанных преждевременных родов были проведены в Бразилии Fonseca и соавторами [803], а также в исследовании OPPTIMUM (Профилактика преждевременных родов с помощью вагинального прогестерона) [808]. В бразильском исследовании da Fonseca и его коллеги рандомизировали 142 женщины с высоким риском преждевременных родов (по крайней мере одни спонтанные преждевременные роды при одноплодной беременности, профилактический серкляж шейки матки или аномалии развития матки) на получение 100 мг вагинального прогестерона (в виде геля) ежедневно или плацебо и обнаружили, что суточная доза прогестерона с 24 до 34 недель беременности была связана со значительным снижением преждевременных родов на сроке менее 37 недель (14 против 29% в группе плацебо) и на сроке менее 34 недель (3 против 19% в группе плацебо) [805].

В исследовании OPPTIMUM было рандомизировано 1228 женщин с высоким риском преждевременных родов, которые получали либо 200 мг вагинального прогестерона (капсулы) ежедневно, либо плацебо на сроке 22–34 недель. Это исследование включало как женщин с высоким риском преждевременных родов из-за предшествующих спонтанных преждевременных родов в анамнезе, так и женщин с высоким риском из-за укороченной шейки матки при текущей беременности или положительного фетального теста на фибронектин плюс клинические факторы риска при текущей беременности. Исследователи OPPTIMUM сообщили, что назначение вагинального прогестерона не было связано со значительным улучшением акушерских исходов (смерть плода или рождение на сроке до 34 недель), а также с неонатальными или детскими когнитивными исходами [808]. Хотя назначение вагинального прогестерона не улучшило первичные акушерские и неонатальные комбинированные исходы, оно было связано со значительным снижением неонатальной смертности и повреждений мозга по данным ультразвукового неонатального исследования [808].

Метаанализы рандомизированных исследований, включая самый последний метаанализ (хотя он был опубликован до OPPTIMUM), продемонстрировали, что добавление прогестерона защищает от повторных преждевременных родов [809–814]. Для женщин с анамнезом самопроизвольных преждевременных родов в предшествующей беременности самый последний метаанализ показал, что назначение прогестерона ассоциировано со значительным снижением числа преждевременных родов менее 37 недель (RR 0,55, 95% CI 0,42–0,74) и менее 34 недель (RR 0,31, 95% CI 0,14–0,69), а также снижением частоты неонатальной смерти, поступления ребенка в ОРИТ, использования вспомогательной вентиляции легких и частоты некротизирующего энтероколита [814]. Данные также свидетельствуют о том, что внутримышечное введение 17-OHP более эффективно, чем вагинальный прогестерон, для профилактики повторных спонтанных преждевременных родов [796]. Рандомизированное контролируемое исследование, включавшее 657 нерожавших женщин с одноплодной беременностью, показало, что внутримышечное введение 17-OHP не было эффективным для предотвращения преждевременных родов у женщин с короткой шейкой матки (длина шейки матки < 30 мм на сроке от 16 до 22 недель) [815].

Женщины с короткой шейкой матки в ходе текущей беременности

Fonseca и коллеги провели исследование, демонстрирующее пользу от применения вагинального прогестерона в целях предотвращения преждевременных родов у женщин с сонографически короткой шейкой матки [816]. Эти исследователи рандомизировали 413 женщин с длиной шейки матки 15 мм или менее на получение ночных вагинальных суппозиториев с прогестероном или плацебо в период 24–34 недель беременности,

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

обнаружив, что вагинальный прогестерон был связан со значительным снижением спонтанных преждевременных родов до 34 недель беременности (с 34,4 до 19,2%, RR 0,56, 95% СШ 0,36–0,86).

Два недавних метаанализа продемонстрировали преимущества получения прогестерона женщинами с бессимптомной короткой шейкой матки на ультразвуковом исследовании во втором триместре беременности [817, 818]. Самый последний систематический обзор и метаанализ рандомизированных исследований включал исследование OPPTIMUM и показал, что по сравнению с плацебо добавление вагинального прогестерона у женщин с одноплодной беременностью и длиной шейки матки во втором триместре < 25 мм снижает риск преждевременных родов (при сроке беременности < 36, < 34 и < 28 недель), а также неонатальную заболеваемость и смертность [818].

Недавний метаанализ показал, что при многоплодных беременностях с короткой шейкой матки лечение вагинальным прогестероном ассоциировалось с незначительным снижением преждевременных родов на сроке менее 33 недель беременности и значительным снижением комбинированной неонатальной заболеваемости и смертности (RR 0,56, 95% CI 0,42–0,75).

В отсутствие короткой шейки матки назначение прогестерона при многоплодной беременности не представляется полезным. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что рутинное введение вагинального прогестерона не предотвращает преждевременные роды на ранних сроках (< 34 недель беременности) при беременности двойней [819]. Этот вывод был подтвержден еще в одном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании, включившем 677 женщин [820]. Рутинное введение внутримышечного 17-OHP также не позволило снизить частоту преждевременных родов у женщин, беременных двойней в рандомизированных контролируемых исследованиях [821–823]. Рандомизированные контролируемые исследования при беременности тройней также не смогли продемонстрировать эффективность внутримышечного 17-OHP в предотвращении преждевременных родов [824–825]. Механизм, приводящий к преждевременным родам при многоплодной беременности, может быть иным, чем при одноплодной беременности. Было предложено, что чрезмерное растяжение матки может спровоцировать преждевременные роды при многоплодных беременностях. Если это действительно тот самый механизм, недавнее исследование *in vitro*, демонстрирующее отсутствие ингибирования прогестероном индуцированной растяжением митоген-активированной протеинкиназы (MAPK) или экспрессии генов в клетках миометрия, может пролить свет на неспособность препаратов прогестерона предотвратить преждевременные роды в этих случаях.

Энтузиазм по поводу широкого использования препаратов прогестерона для предотвращения преждевременных родов должен быть умерен признанием того, что долгосрочные последствия как для женщин, так и для их потомства еще не были полностью выяснены [828]. В то время как опасения по поводу повышенного риска выкидыша и мертворождения у женщин, подвергшихся воздействию прогестинов во время беременности [804, 819, 821, 829], в основном были опровергнуты [824, 825, 830], сохраняется озабоченность относительно потенциального увеличения частоты гипоспадий у плодов мужского пола, подвергшихся воздействию экзогенных прогестинов до 11 недель беременности [831, 832].

Переношенная беременность

- Переношенная беременность — это беременность, продолжающаяся ≥ 42 недель. Первородящие, а также женщины с указанием на переношенную беременность в анамнезе входят в группу риска.
- Перинатальная смертность увеличивается в 2 раза после 42 недель беременности по сравнению с 40 неделями беременности. Таким образом, ведение в остальном здоровых переношенных беременностей должно включать в себя антенатальное наблюдение за плодом и индукцию родов на 42-й неделе или к 42-й неделе, чтобы попытаться снизить повышенный риск перинатальной смертности.
- Переношенная беременность также связана с повышенным риском для матери, включая повышенный риск развития аномалий родовой деятельности и тяжелой травмы промежности.

Переношенная (пролонгированная) беременность относится к беременности, которая продлилась до или больше 42 недель (294 дней). Примерно 10% (диапазон от 3 до 14%) всех одноплодных беременностей продолжаются после 42 недель, а 4% (от 2 до 7%) — больше 43 полных недель в отсутствие акушерского вмешательства [833]. Точное датирование беременности имеет решающее значение для постановки диагноза. Самая низкая частота переношенной беременности отмечается в исследованиях с использованием рутинной сонографии для подтверждения гестационного возраста [834].

Хотя большинство случаев преждевременной беременности не имеют известных причин, объяснение может быть найдено в некотором числе случаев. Первые роды, а также указание на переношенную беременность в анамнезе являются наиболее распространенными идентифицируемыми факторами риска для переношенной беременности [833, 835, 836]. Генетическая предрасположенность также может играть определенную роль [835, 836], поскольку конкордантность по переношенной беременности выше у монозиготных близнецов, чем у дизиготных близнецов [837]. Женщин, которые сами были рождены в ходе переношенной беременности, подвергаются в 1,3 раза повышенному риску иметь переношенную беременность, а риск подобной повторной беременности в 2–3 раза больше у женщин, которые ранее имели в анамнезе переношенную беременность [838, 839]. В редких случаях переношенная беременность может быть связана с дефицитом плацентарной сульфатазы или анэнцефалией плода (при отсутствии многоводия) или ВГН [840].

Перинатальная смертность после 42 недель беременности в 2 раза выше, чем при доношенном сроке

World peace!

(4–7 против 2–3 смертей на 1000 родов), и увеличивается в 4 раза на 43-й неделе и в 5–7 раз на 44-й неделе по сравнению с 40 неделями [840–842]. Маточно-плацентарная недостаточность, асфиксия (с меконием и без него), внутриутробная инфекция и синдромы нарушения развития плода (что относится к хроническому ЗВУР вследствие маточно-плацентарной недостаточности) — все это способствует избыточной перинатальной смертности. Переношенные дети крупнее доношенных, с более высокой частотой развития макросомии (2,5–10% по сравнению с 0,8–1%) [843, 844]. Осложнения, связанные с макросомией плода, включают длительные роды, несоответствие размеров плода и таза матери, дистоцию плечиков с последующим риском ортопедической или неврологической травмы. Переношенная беременность, по-видимому, не связана с какими-либо долгосрочными неврологическими или поведенческими последствиями [845].

Переношенная беременность также связана с риском для матери, включая аномалии родовой деятельности (9–12% против 2–7% при срочных родах), увеличение частоты тяжелой травмы промежности, связанной с макросомией (3,3 против 2,6% при срочных родах), а также удвоение частоты кесарева сечения [806, 846, 847]. Последнее связано с более высоким риском осложнений, таких как эндометрит, кровоизлияния и тромбоэмболические заболевания.

Ведение переношенной беременности должно включать в себя подтверждение гестационного возраста, дородовое наблюдение за плодом и индукцию родов, если самопроизвольные роды не происходят. Переношенная беременность является общепринятым показанием для антенатального наблюдения за состоянием плода [833, 834, 848]. Однако эффективность этого подхода не была подтверждена проспективными рандомизированными исследованиями [834]. Не было доказано, что какой-либо метод дородовой оценки состояния плода является более совершенным [834, 849]. ACOG рекомендует начать предродовое наблюдение за плодом в период между 41 и 42 неделями беременности без конкретной рекомендации относительно типа теста или частоты его проведения [833, 848]. Многие исследователи рекомендовали бы проводить тестирование дважды в неделю с некоторой оценкой объема околоплодных вод.

Роды обычно рекомендуются, когда риски для плода при продолжении беременности больше, чем те, с которыми сталкивается новорожденный после рождения. При беременности с высоким риском баланс, по-видимому, смещается в пользу родов примерно на 38–39-й неделе беременности. Более спорным является вопрос о ведении беременности с низким риском. Факторы, которые необходимо учитывать, включают результаты дородовой оценки состояния плода, состояние шейки матки, гестационный возраст и материнские предпочтения после обсуждения рисков, преимуществ и альтернатив дальнейшего ведения беременности по сравнению с индукцией родов. Родоразрешение должно быть проведено немедленно, если есть признаки дистресса плода или олигогидрамниона [850, 851].

При переношенной беременности низкого риска как выжидательная тактика, так и индукция родов связаны с низкими показателями осложнений. Однако риск необъяснимой внутриутробной гибели плода, который в одном большом исследовании был 1:926 на 40 неделе, 1:826 на 41-й неделе, 1:769 на 42-й неделе и 1:633 на 43-й неделе [852], исчезает после рождения плода. Ханна и др. [853] рандомизировали 3407 женщин низкого риска с неосложненной одноплодной беременностью на 41-й неделе беременности на проведение индукции родов (с подготовкой шейки матки или без нее) в течение 4 дней рандомизации или выжидательного ведения до 44 недель. Элективная индукция привела к более низкой частоте кесарева сечения (21,2 против 24,5% соответственно), что в первую очередь связано с меньшим количеством операций, выполняемых в связи с признаками дистресса у плода. Эти результаты были подтверждены в последующем крупном рандомизированном клиническом исследовании [854]. Кроме того, метаанализ 26 исследований рутинной и селективной индукции родов у женщин с переношенной беременностью показал, что рутинная индукция после 41-й недели была связана с более низким уровнем перинатальной смертности (OR 0,20; 95% CI, 0,06–0,70) и не была связана с увеличением частоты кесарева сечения [849, 855].

Вместе эти данные свидетельствуют о том, что, по-видимому, существует преимущество рутинной индукции родов на 41-й неделе беременности с использованием препаратов, вызывающих созревание шейки матки, когда это показано, независимо от паритета или метода индукции.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ГЛАВА 28

Гормональная терапия у трансгендеров

Ребекка Уэбб
Джошуа Д. Сэйфер

Введение

- Гендерная идентичность является биологически определенной.
- Трансгендеры имеют гендерную идентичность, которая отличается от пола, зарегистрированного при рождении.

Гендерная идентичность — это внутреннее самоощущение человека принадлежности к мужскому или женскому полу [1]. *Трансгендерность* — это «зонтичный» термин, который относится к лицам, чья гендерная идентичность отличается от пола, зарегистрированного при рождении, который обычно основан на наружных гениталиях, тогда как понятием *цисгендер* описывают людей, чья гендерная идентичность совпадает с их полом, зарегистрированным при рождении [1]. *Гендерная неконформность* и *гендерное несоответствие* — это термины, схожие по определению с трансгендером; оба эти термина заключают в себе идею о том, что гендерная идентичность и гендерное выражение могут выступать в качестве спектра, а не дихотомии [1]. *Транссексуал* — более старый термин для лиц, для гендерно неконформных людей, которые изменили свою внешность, чтобы соответствовать своей гендерной идентичности, обычно посредством гормональной терапии и/или в ходе хирургической операции коррекции пола (*табл. 28.1*) [1]. По оценкам исследователей, 0,6% или 1,4 млн взрослых в Соединенных Штатах Америки идентифицируют себя как трансгендеры [2].

Гендерная дисфория — это гендерное несоответствие, «связанное с клинически значимым дистрессом или ухудшением социальных, профессиональных, или других важных областей функционирования» [3]. Однако важно отметить, что не каждый гендерно неконформный человек испытывает гендерную дисфорию. Другими словами, с изменением культуры и прогрессом в медицине только некоторые гендерно неконформные люди испытывают значительную гендерную дисфорию в некоторые периоды своей жизни.

Кроме того, поскольку терминология зависит от культуры и времени и быстро меняется, важно использовать уважительный язык в разных местах и в разное время и среди разных людей [1]. Хотя существуют различия между терминами гендерного несоответствия, гендерной неконформности, трансгендерности и транссексуальности, любая из этих форм выражения может или быть связана, или нет с гендерной дисфорией.

Гендерная идентичность — это прочный биологический феномен [4]. Убедительные доказательства биологической природы гендерной идентичности включают сведения, касающиеся детей с кариотипом 46,XY с врожденными аномалиями, которые воспитывались как девочки. В одном исследовании 14 детей (генетически XY) с экстрофией клоаки, чей пол был определен как женский при рождении, обнаружено, что все восемь детей, которые знали о своем XY кариотипе, идентифицировали себя как мужчин, включая четверых, которые сообщили о мужской гендерной идентичности даже до того, как узнали о своем кариотипе. Двое других детей, чей пол при рождении был определен как мужской, продолжали идентифицировать себя мужчинами [5]. В более крупном исследовании детей (кариотип 46,XY) с агенезией полового члена, экстрофией клоаки исследователи обнаружили, что 15 из 72 детей, которым при рождении был назначен женский пол, идентифицировали себя как мужчины, и еще 10 из 72 детей, которые продолжали идентифицировать себя как женщину, сообщили о значительной гендерной дисфории [6]. Все дети, чей пол при рождении был определен как мужской, продолжали идентифицировать себя в качестве мужчин, за исключением одного ребенка мужского пола, который сообщал о наличии гендерной дисфории [6].

Кроме того, исследования мозга трансгендерных лиц предполагают физическое проявление гендерной идентичности. Посмертное исследование шести трансгендерных женщин (male-to-female [MTF]) показало, что размер так называемого опорного ядра терминального тяжа (bed nucleus of the stria terminalis, BST) в гипоталамусе находился в пределах женского диапазона [7]. Исследование женщины-трансгендера, которая не получала гормональное лечение, также показало, что иммуноцитохимическое окрашивание

World peace!

Табл. 28.1. Термины, используемые для описания различных аспектов гендера и сексуальности

Термин	Описание
Гендерная идентичность	Внутреннее самоощущение человека принадлежности к мужскому, женскому полу, их комбинации или никакому вовсе
Пол, записанный при рождении	Чаще всего основывается на внешнем виде наружных гениталий или анализе хромосом
Гендерное выражение	Каким образом гендер представляется окружающему миру (например, женский, мужской, андрогинный); гендерное выражение не обязательно коррелирует с полом, записанным при рождении, или гендерной идентичностью
Гендерная неконформность	Отличие от культурной нормы в гендерном выражении или поведении гендерной роли (т.е. в выборе игрушек, друзей и т.д.)
Трансгендерный («транс», как аббревиатура)	Зонтичный термин, используемый для описания людей с гендерной неконформностью; это включает лиц, чья гендерная идентичность отличается от их пола, записанного при рождении, и/или чье гендерное выражение не подпадает под стереотипные определения мужественности и женственности. Термин используется как прилагательное («трансгендерные люди»), а не как существительное («трансгендеры»)
Гендерная дисфория или несоответствие	Стресс или дискомфорт, которые могут возникнуть, когда гендерная идентичность и пол, записанные при рождении, не полностью совпадают
Транссексуализм	Более старый, клинический термин, который потерял популярность; исторически он использовался для обозначения трансгендерных людей, которые искали возможность выполнения медицинских или хирургических вмешательств
Сексуальная ориентация	Модель физического и эмоционального возбуждения человека (включая фантазии, действия и поведение) и гендер(ы) людей, к которым человек физически или сексуально чувствует влечение (геи/лесбиянки, гетеросексуалы, бисексуалы); сексуальная ориентация является совершенно иной концепцией, чем гендерная идентичность, но ее часто путают с ней; сексуальная ориентация трансгендерных людей основана на их идентифицированном поле (т.е. трансгендерный мужчина, которого привлекают другие мужчины, может идентифицировать себя как гея; трансгендерная женщина, которого привлекают другие женщины, может идентифицировать себя как лесбиянка)
Сексуальное поведение	Особые виды поведения, включающие сексуальные практики, которые полезны для скрининга и оценки риска, многие молодые люди отвергают традиционную маркировку (гомосексуальные, гетеросексуальные, бисексуальные), но при этом имеют однополых партнеров
Трансгендерный мужчина	Лицо с мужской гендерной идентичностью, пол которого был зарегистрирован при рождении, как женский
Трансгендерная женщина	Лицо с женской гендерной идентичностью, пол которого был зарегистрирован при рождении, как мужской
Гендерквир	Лицо любого пола, зарегистрированного при рождении, которое имеет гендерную идентичность отличную от мужской или женской, представляющую из себя некоторую комбинацию двух или являющуюся подвижной

Данные из: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F86993&topicKey=ENDO%2F109911 &source=outline_ link&search=transgender men&selectedTitle=1 -150.

нейронов на соматостатин в области BST также находилось в пределах женского диапазона [8]. Кроме того, исследование одного мужчины-трансгендера (female-to-male [FTM]) выявило характеристики BST в мужском диапазоне [8]. Эти различия в окрашивании BST были независимы от сексуальной ориентации и гормональной терапии [7, 8]. Попытки подтвердить результаты трупных исследований с помощью рентгенологии включают исследование позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), при которой измеряются изменения в региональном мозговом кровотоке с использованием 15ОH$_2$O, в ходе которого у трансгендерных женщин, получавших гормональную терапию, наблюдалась картина активации гипоталамуса, являющаяся промежуточной между мужчиной и женщиной при обонянии определенных стероидов [9]. Диффузионно-тензорная томография показала, что у мужчин-трансгендеров, не получавших гормонального лечения, микроструктура белого вещества была более мужской, чем женской, а у женщин-трансгендеров — микроструктура белого вещества, которая выглядела как промежуточная между цисгендерными мужчинами и женщинами, используемыми в качестве контрольной группы [10, 11].

Хотя эти исследования невелики, и у людей не было сексуально-диморфной функции, приписываемой этим областям головного мозга, исследования согласуются с аргументом органической природы половой идентичности. Исследования в поддержку органической природы гендерной идентичности скромны, нет убедительной литературы, которая демонстрирует способность внешнего изменения гендерной идентичности человека. Попытки изменить гендерную идентичность полагаются на давление с целью соответствия половым нормам [12], что лишь приводит к плохим психосоциальным исходам [13, 14].

Диагностика

- Гендерное несоответствие должно быть диагностировано прежде, чем перейти к медикаментозной терапии.
- Перед началом терапии следует оценить вероятность других соматических или психологических заболеваний.

Диагноз гендерного несоответствия должен быть установлен перед тем, как перейти к применению гормонального или хирургического лечения [15]. Обычно его ставит квалифицированный медицинский работник на основании существующих рекомендаций Всемирной профессиональной ассоциации по охране здоровья трансгендеров (WPATH) или Эндокринного общества [1, 15, 16]. Имеющиеся соматические и психические расстройства следует учесть до начала лечения [15].

Критерии для гормональной терапии

1. Постоянное несоответствие между гендерной идентичностью и половой анатомией при рождении.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

2. Если имеются серьезные проблемы с соматическим или психическим здоровьем, они должны быть стабильными.
3. Способность дать информированное согласие на лечение.

Гормональная терапия у трансгендерных лиц

- Экзогенный тестостерон назначается для повышения тестостерона до уровня мужского пола для трансгендерных мужчин.
- Эстрогены и антиандрогены вводятся для снижения уровня тестостерона до уровня женского для трансгендерных женщин.

Руководства по терапии для трансгендерных пациентов представляют собой движение в сторону доказательного лечения. В настоящее время широкая стратегия гормональной терапии для трансгендерных пациентов включает: 1) андрогены для вирилизации трансгендерных мужчин; 2) эстрогены, в дополнение к антиандрогенам, для снижения уровня тестостерона по сравнению с обычным женским диапазоном для трансгендерных женщин, избегая при этом надфизиологических уровней (< 200 пг/мл) [1, 16].

Поддержка психического здоровья является ключом к хорошей программе по охране здоровья трансгендерных пациентов. Пациенты должны быть оценены на предмет наличия сопутствующих психических заболеваний наряду со способностью проходить гормональную терапию. Хотя трансгендерные люди имеют высокий уровень психических расстройств, это часто является результатом социальной стигматизации, а не гендерного несоответствия [17].

Гормональная терапия для трансгендерных мужчин

Гормональная терапия для трансгендерных мужчин очень похожа на гормонозаместительную терапию для случаев гипогонадизма у мужчин в целом [1, 15, 16]. Чтобы достичь максимальной вирилизации, необходимо повысить уровень тестостерона, чтобы он был в пределах нормального мужского физиологического диапазона (от 300 до 1000 нг/дл). Пациенты могут ожидать прекращения менструаций, увеличения волос на лице и теле, облысения по мужскому типу, увеличения высыпаний акне, увеличения либидо, увеличения мышечной массы, клиторомегалии и перераспределения жира в течение первых 3–12 месяцев терапии тестостероном. Снижение тембра голоса также может происходить у многих. Точные эффекты и время курса тестостерона будут варьироваться от пациента к пациенту.

Гормональное лечение пациента начинают с половины дозы, используемой для типичного мужчины весом 70 кг, и затем быстро титровать для достижения мужского физиологического уровня (от 300 до 1000 нг/дл). Тестостерон можно вводить перорально, трансдермально или парентерально, хотя в США не существует пероральных препаратов (*вставка 28.1*). Тестостерон энантат или ципионат от 50 до 200 мг в неделю можно вводить в/м или п/к [22]. Более высокие дозы (от 100 до 200 мг) можно вводить каждые 2 недели, но это может привести к более значительной периодичности в уровнях тестостерона. Трансдермальные препараты, такие как гель тестостерона (от 25 до 100 мг/день) или пластырь с тестостероном (от 25 до 75 мг/день), будут обладать такими же вирилизирующими эффектами, что и тестостерон, но пластырь может вызвать раздражение кожи. Хотя трансдермальные препараты могут привести к более ровному уровню тестостерона, достичь желаемого уровня с ними может быть сложнее. Пероральный ундеканоат тестостерона (от 160 до 240 мг/день) и ундеканоат тестостерона в/м (1000 мг каждые 12 недель) не были доступны в Соединенных Штатах.

Вставка 28.1. Клиническое ведение трансгендерных мужчин

Мониторинг трансгендерных мужчин на гормональной терапии
1. Мониторинг вирилизирующих и побочных эффектов каждые 3 месяца в течение первого года, а затем каждые 6–12 месяцев
2. Мониторинг сывороточного тестостерона при последующих посещениях с практической целью в мужском диапазоне (300–1000 нг/дл). Пиковые уровни для пациентов, принимающих парентеральный тестостерон, могут быть измерены через 24–48 ч после инъекции. Минимальные уровни можно определить непосредственно перед очередной инъекцией
3. Мониторинг гематокрита и липидного профиля перед началом гормонов и при последующих посещениях
4. Скрининг МПК перед началом гормонов у пациентов с риском развития остеопороза. В противном случае скрининг может начаться в возрасте 60 лет или раньше, если уровень половых гормонов постоянно низок
5. Скрининг пациентов, сохранивших шейку матки и молочную железу (мазок Папаниколау, маммография).

Режимы гормональной терапии для трансгендерных мужчин
1. Перорально:
 - ундеканоат тестостерона* 160–240 мг/день.
2. Парентерально (в/м или п/к):
 - тестостерон энантат или ципионат 50–200 мг/неделя или 100–200 мг/2 недели;
 - тестостерон ундеканоат 1000 мг/12 недель.
3. Трансдермально:
 - тестостерон 1% гель 25–100 мг/день;
 - пластырь с тестостероном 25–75 мг/день.

Побочные эффекты приема андрогенов
1. Сильно повышенный риск:
 - полицитемия;
 - прирост веса;
 - акне;
 - андрогенная алопеция (облысение);
 - ночное апноэ.
2. Возможное повышение риска при наличии дополнительных факторов риска:
 - дестабилизация психиатрических заболеваний с психотическими или маниакальными симптомами (биполярное, шизоаффективное расстройство);
 - сердечно-сосудистые заболевания;
 - гипертония;
 - сахарный диабет 2-го типа.
3. Отсутствует повышенный риск или данные неокончательные:
- потеря плотности костной ткани;
- рак молочной железы;
- рак шейки матки;
- рак яичника;
- рак матки.

*Недоступно в Соединенных Штатах (Данные из: Gardner I, Safer J: прогресс на пути к улучшению медицинской помощи для трансгендерных пациентов. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 20 (6): 553–558, 2013; Всемирная профессиональная ассоциация по охране здоровья трансгендеров. Стандарты заботы о здоровье транссексуалов, транссексуалов и людей, не соответствующих гендерным нормам, изд. 7; 2011.)

Пациенты, принимающие тестостерон, должны подвергаться мониторингу как вирилизирующих, так и побочных эффектов каждые 3 месяца в течение первого года, а затем каждые 6–12 месяцев (см. вставку 28.1).

Уровни тестостерона в сыворотке крови должны контролироваться до достижения стабильности в пределах мужского диапазона. Пациенты, принимающие тестостерон энантат или ципионат в/м или п/к, могут иметь пиковые уровни тестостерона, измеренные через 24–48 ч после инъекций, и периодические минимальные уровни, измеренные непосредственно перед инъекциями. Пациенты, получающие тестостерон трансдермально, могут сдавать анализ на его уровень в любой момент спустя неделю использования. Чувствительные к андрогенам показатели, такие как гематокрит (или гемоглобин) и липидный профиль, должны контролироваться при последующих посещениях. Для поддержания костной массы необходим достаточный уровень половых гормонов, поэтому у трансгендерных мужчин, подверженных риску остеопороза, должна быть измерена МПК до начала введения тестостерона. В противном случае скрининг МПК может быть начат в возрасте 60 лет или если уровень тестостерона постоянно низок. Трансгендерные мужчины с шейкой матки или тканями молочной железы должны пройти соответствующий скрининг.

Терапия тестостероном не должна начинаться у беременных пациентов, имеющих нестабильное заболевание коронарных артерий или нелеченную полицитемию (гематокрит на уровне или выше 55%). Терапия тестостероном может выявить полицитемию и гиперлипидемию, которые следует лечить надлежащим образом. Неизвестно, увеличивает ли риск применения тестостерона у трансгендерных мужчин повышенный риск развития рака матки или яичников, поэтому, несмотря на отсутствие данных, в некоторых протоколах рекомендуется гистерэктомия. Известно, что тестостерон стимулирует эритропоэз, поэтому для трансгендерных мужчин необходим мониторинг, чтобы убедиться, что уровень гематокрита составляет менее 55 % [18]. Хотя современные данные подтверждают безопасность трансгендерной гормональной терапии, в этой области необходимы более долгосрочные исследования [19].

Гормональная терапия трансгендерных женщин

Гормональная терапия для трансгендерных женщин лишь немного сложнее, чем режим для трансгендерных мужчин. Для достижения максимальной феминизации трансгендерным женщинам с яичками часто требуется антиандроген в дополнение к эстрогену. Целью гормональной терапии для трансгендерных женщин является снижение уровня тестостерона до женского диапазона (< 100 нг/дл) без надфизиологических уровней эстрадиола (< 200 пг/мл). Нет конкретных физиологических конечных точек для мониторинга. Скорее мониторинг состоит из проверки уровня гормонов и наблюдения за возможным возникновением рака в существующих тканях. Хотя эффекты и время терапии эстрогенами и антиандрогенами различаются, пациенты могут ожидать уменьшения волос на лице/теле, снижения либидо, снижения спонтанной эрекции, снижения жирности кожи, уменьшения мышечной массы, перераспределения жира и развития груди в течение первых 3–12 месяцев. Рост груди обычно достигает пика после 2 лет гормональной терапии.

Включение антиандрогена в схему для трансгендерных женщин позволяет снизить дозы эстрогена (*вставка 28.2*).

Спиронолактон — наиболее часто назначаемый и наименее дорогостоящий антиандроген, используемый в Соединенных Штатах. Это антагонист рецептора альдостерона, который, как было показано, снижает смертность у пациентов с хронической сердечной недостаточностью класса 3 и выше по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [20].

Вставка 28.2. Клиническое ведение трансгендерных женщин

Мониторинг трансгендерных женщин, получающих гормональную терапию
1. Наблюдение за феминизирующими и побочными эффектами каждые 3 месяца в течение первого года, а затем каждые 6–12 месяцев.
2. Мониторинг сывороточного тестостерона и эстрадиола при последующих посещениях с практической целью в женском диапазоне (тестостерон 30–100 нг/дл; E_2 < 200 пг/мл).
3. Мониторинг пролактина и триглицеридов до начала гормонов и при последующих посещениях.
4. Мониторинг уровня калия, если пациент принимает спиронолактон.
5. Выполнить скрининг МПК до начала гормональной терапии у пациентов с риском развития остеопороза. В противном случае, начните обследование в возрасте 60 лет или раньше, если уровень половых гормонов постоянно низкий.
6. Провести надлежащий скрининг пациентов на рак молочной и предстательной желез.

Режим гормональной терапии для трансгендерных женщин
1. Антиандроген:
 - спиронолактон 100–200 мг/день (до 400 мг);
 - ципротерона ацетат 50–100 мг/день;
 - агонисты ГнРГ 3,75–11,25 мг/1–3 месяца.
2. Пероральный эстроген:
 - оральные конъюгированные эстрогены 2,5–7 мг/день;
 - оральный 17β-эстрадиол 2–6 мг/день;
3. Парентеральный эстроген:
 - валерат эстрадиола 5–20 мг в/м каждые 2 недели или ципионат 2–10 мг в/м 1 раз в неделю.
4. Трансдермальный эстроген:
 - пластырь с эстрадиолом 0,25–0,4 мг 2 раза в неделю.

Неблагоприятные эффекты антиандрогена и эстрогена
1. Сильно повышенный риск:
 - венозная тромбоэмболическая болезнь;
 - желчекаменная болезнь;
 - прирост веса;
 - гипертриглицеридемия.
2. Вероятное повышение риска при наличии дополнительных факторов риска:
 - сердечно-сосудистые заболевания.
3. Возможное повышение риска:
 - гипертония;
 - гиперпролактинемия.
4. Возможное повышение риска при наличии дополнительных факторов риска:
 - сахарный диабет 2-го типа.
5. Отсутствует повышенный риск или данные неокончательные:
 - рак молочной железы.

Данные из: Gardner I, Safer J: прогресс на пути к улучшению медицинской помощи для трансгендерных пациентов. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 20 (6): 553–558, 2013; Всемирная профессиональная ассоциация по охране здоровья трансгендеров. Стандарты заботы о здоровье транссексуалов, транссексуалов и гендерно неконформных людей, изд. 7; 2011.

World Race!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Спиронолактон также ингибирует секрецию и активность тестостерона (хотя механизм не известен).

Спиронолактон можно вводить в дозах от 100 до 200 мг в день; до 400 мг может быть назначено, если хорошо переносится. Дозы могут быть разделены, но пациенты должны знать, что слабые диуретические свойства спиронолактона могут стать более очевидными при более высоких дозах, что делает вечернее назначение препарата менее предпочтительным. Ципротерона ацетат часто используется в Европе, но не доступен в Соединенных Штатах. Агонисты ГнРГ (3,75–11,25 мг/1–3 месяца), такие как лейпролид, ингибируют выработку ЛГ и ФСГ и, следовательно, тестостерона, но часто являются дорогостоящими и должны вводиться инъекционно. Хотя агонисты ГнРГ использовались для лечения детей с преждевременным половым созреванием наряду с трансгендерными подростками и, по-видимому, хорошо переносятся, нет исследований, демонстрирующих безопасность при очень длительном применении.

Эстроген можно вводить перорально, трансдермально или парентерально (см. вставку 28.2). Оральный 17β-эстрадиол от 2 до 6 мг в день популярен, потому что он прост в использовании и легко доступен. Этинилэстрадиол ассоциирован с повышенным риском венозной тромбоэмболии [20]. Эстрадиол и спиронолактон можно начинать с более низких доз (например, ¼ от допустимой) и увеличивать до тех пор, пока уровень сывороточного тестостерона не окажется в пределах женского диапазона (< 100 нг/дл). Некоторые полагают, что первое прохождение через печень перорального эстрогена увеличивает риск тромбоза и у трансгендерных женщин с повышенным риском развития тромбоэмболических заболеваний следует использовать трансдермальный пластырь с эстрадиолом (от 0,25 до 0,4 мг 2 раза в неделю). Эстрадиол можно вводить парентерально в виде валерата эстрадиола или ципионата от 5 до 20 мг в/м каждые 2 недели или от 2 до 10 мг в/м каждую неделю, но уровни сложнее контролировать.

Трансгендерных женщин, получающих гормональную терапию, следует наблюдать на наличие феминизирующих и побочных эффектов каждые 3 месяца в течение первого года, а затем каждые 6–12 месяцев (см. вставку 28.2).

Уровни сывороточного тестостерона и эстрадиола следует контролировать до тех пор, пока они не стабилизируются в пределах женского диапазона (тестостерон < 100 нг/дл; эстрадиол < 200 пг/мл). Спиронолактон является калийсберегающим диуретиком и может редко вызывать гиперкалиемию, поэтому крайне важно следить за калием у пациентов, принимающих спиронолактон. Чувствительные к эстрогену показатели, такие как пролактин и триглицериды, часто контролируются. Пациенты должны быть предупреждены о возможности венозной тромбоэмболии и других сердечно-сосудистых нарушений. Адекватный уровень половых гормонов необходим для поддержания костной массы. Трансгендерные женщины с риском развития остеопороза должны измерять МПК до начала гормональной терапии. В противном случае скрининг МПК следует начинать в возрасте 60 лет или если уровень половых гормонов постоянно низок. Трансгендерные женщины должны быть соответствующим образом обследованы на рак молочной железы и простаты.

Хотя считается, что эстрогены могут увеличить риск венозных тромбоэмболических заболеваний, гипертриглицеридемии и сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонии и гиперпролактинемии, степень риска остается областью для будущих исследований [21].

Хирургическое лечение у трансгендерных лиц

- Не все трансгендерные пациенты желают хирургического вмешательства или всех доступных им хирургических вариантов.
- Операции, доступные для трансгендерных мужчин, включают реконструкцию грудной клетки, вагинэктомию, гистерэктомию, оофорэктомию, метоидиопластику и/или фаллопластику.
- Доступные операции для трансгендерных женщин — увеличение груди, феминизирующие операции на гортани или голосовых связках, уменьшение и пластика щитовидного хряща, пенэктомия, инверсионная вагинопластика и/или кишечная вагинопластика.

Целью медикаментозной терапии для некоторых трансгендерных лиц является сопоставление их внешнего вида с их гендерной идентичностью. Многие трансгендеры считают гормональную терапию в отдельности успешной для выражения их гендерной идентичности. Тем не менее некоторые трансгендеры будут проводить хирургическое вмешательство. Операция по подтверждению пола часто является поздним этапом в процессе лечения и нередко ограничена из-за небольшого количества квалифицированных

Табл. 28.2. Перечень распространенных операций по подтверждению пола

Для трансгендерных женщин	
Реконструктивные операции на груди	Эта процедура включает в себя использование грудных имплантатов для удовлетворения желания пациентки иметь более крупную грудь (увеличение груди)
Хирургическая феминизация лица (FFS)	FFS включает группу хирургических процедур, которые изменяют лицо с целью повысить его женственность. Во время этих операций мужские маркеры удаляются с лица, с целью его феминизации и украшения
Хирургия гениталий	Операции включают в себя орхиэктомию (удаление яичек) и неовагинопластику (хирургическое конструирование влагалища)
Для трансгендерных мужчин	
Реконструктивные операции на груди (мастэктомия)	Хирургическая операция удаления молочных желез
Гистерэктомия	Хирургическая операция удаления всей матки или ее части
Оофорэктомия	Хирургическая операция удаления одного или двух яичников
Хирургия гениталий	Хирургические подходы включают фаллопластику (конструирование фаллоса и неоуретры) и метоидиопластику (удлинение клитора)

Данные из: https://www.bmc.org/center-transgender-medicine-andsurgery/clinical-services.

World peace!

медицинских учреждений. Пациенты могут выбрать одну операцию вместо всех доступных хирургических опций (*табл. 28.2*) [16].

Хирургические операции для трансгендерных мужчин

Хирургическая реконструкция груди

Операция по реконструкции груди, которую часто называют «верхней операцией», может состоять из нескольких этапов, которые пациент сочтет необходимыми. К ним относятся подкожная мастэктомия, уменьшение и изменение положения комплекса соска-ареолы, а также контурирование груди с помощью липосакции. В зависимости от объема паренхимы, положения комплекса соска-ареолы и степени эластичности кожи может быть выполнен периареолярный или инфрамаммарный хирургический доступ со свободными трансплантами сосков [22]. В дополнение к этой процедуре некоторые пациенты «стягивают» свою грудь, чтобы увеличить дряблость кожи [22].

Хирургия гениталий

Поскольку она часто бывает сложной, дорогостоящей и сопряжена с высокой степенью послеоперационной заболеваемости, только меньшинство трансгендерных мужчин выберет генитальную хирургию, также известную как «нижняя». Хирургия гениталий может состоять из удаления женских органов (вагинэктомии и кольпоклейзиса) и метоидиопластики или фаллопластики. Выполняется лапароскопически или трансвагинально [15, 22].

Метоидиопластика удлиняет гипертрофированный (с помощью гормонов) клитор и может быть выполнена с или без удлинения уретры. Эта процедура позволяет мочеиспускание в положении стоя, но не размещение эректильного устройства. Таким образом, способность вступать в полноценный половой акт с проникновением после этой процедуры ограничена [15, 22].

Наиболее полной трансформацией гениталий достигается при фаллопластике. При выполнении операции «золотого стандарта» используется свободный лоскут с предплечья, позволяющий одноступенчатое построение фаллоса и уретры. При необходимости удлинения мочеиспускательного канала во время фаллопластики используют лоскут передней стенки влагалища. Как метоидиопластика, так и фаллопластика могут включать скротопластику с имплантатами яичка [15, 22].

Хирургические осложнения чаще всего связаны с реконструкцией уретры и в первую очередь включают формирование стриктуры или свища (в 40% случаев). Многим из этих пациентов потребуются в последующем уретропластика [22]. Систематическое исследование необходимо для определения уровня половой функции и реакции тканей после операции.

Операции для трансгендерных женщин

Увеличение груди и негенитальная хирургия

Увеличение груди может быть выполнено после 12–24 месяцев приема эстрогенов и связанного с ним увеличения груди. Хирургические подходы аналогичны увеличению груди у нетрансгендерных женщин. У трансгендерных женщин учитываются анатомические различия в ширине груди и положении соска [23].

Дополнительные операции по феминизации возможны по желанию пациента. Хирургия гортани или вокальная феминизация с речевой терапией или без нее может помочь преобразовать голос пациента в соответствии с более высоким тоном женского голоса путем укорачивания голосовых связок.

В ходе редукционной хондропластики щитовидного хряща удаляется избыток хряща, делая его менее заметным [23].

Генитальная хирургия

Пенэктомия, инверсионная вагинопластика или пластика вагины с использованием кишки зависят от целей пациента (например, возможности вагинального полового акта) и длины фаллоса. Вагинопластика приводит к созданию влагалища, клитора и половых губ. После операции пациенткам необходимо расширять их неовагину в течение неопределенного времени для поддержания длины влагалища. Однако требования к дилатации менее строгие, если выполняется пластика вагины с использованием кишки.

Осложнения вагинопластики могут включать диспареунию, рецидивирующий цистит и дисфункцию мочевого пузыря. Систематическое исследование необходимо для определения уровня половой функции и реакции тканей после операции. Полезна физиотерапия, направленная на мышцы тазового дна в периоперационном периоде [23].

Осложнения терапии и скрининг на злокачественные новообразования

- Не выявлено увеличения распространенности или смертности от рака, вызванного трансгендерной гормональной терапией у трансгендерных мужчин или женщин, хотя все еще рекомендуется проводить плановый скрининг рака на рак шейки матки или простаты независимо от половой экспрессии.
- К побочным эффектам, связанным с терапией эстрогенами, относится риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО).
- К побочным эффектам, связанным с терапией тестостероном, относится стимуляция эритроцитоза андрогенами.

Собранные данные свидетельствуют о том, что гормональная терапия для трансгендерных лиц безопасна без большого риска возникновения побочных эффектов, если тщательно следить за появлением некоторых из хорошо документированных медицинских проблем [19].

Основная проблема среди трансгендерных женщин в отношении терапии эстрогенами заключается в возможности развития тромбогенных осложнений. Следовательно, просвещение трансгендерных женщин и их лечащих врачей относительно профилактических способов минимизации риска тромбоэмболических осложнений может быть наиболее важным долгосрочным вмешательством (многие из которых

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

поведенческие) для минимизации риска побочных эффектов эстрогена.

Предлагаемые модификации риска от исследовательских групп, изучающих ВТЭО среди трансгендерных женщин, включают решение проблемы высокого уровня холестерина, высокого кровяного давления и курения. Хотя некоторые выступают за полное прекращение применения эстрогена у трансгендерных женщин с историей тромботических событий, у некоторых врачей есть больший опыт рассмотрения вопроса о том, как соблюдать протоколы для женщин с антикоагулянтными режимами, необходимыми для поддержания режима гормонального лечения. Другие проблемы со здоровьем, которые требуют наблюдения за трансгендерными женщинами, принимающими гормоны, могут включать повышение уровня триглицеридов и снижение полового влечения [19, 23, 24].

Самым главным беспокойством в отношении гормональной терапии трансгендерных мужчин является хорошо известная стимуляция эритропоэза андрогенами [15, 19]. Таким образом, важнейшим параметром для мониторинга у трансгендерных мужчин, получающих терапию тестостероном, является гематокрит. При этом надо следить за тем, чтобы гематокрит не возрастал более чем на 55% (в соответствии с руководством эндокринного общества), при этом некоторые авторы предлагают установить безопасную границу на уровне 50%. Коррекция дозы и другие вмешательства (например, флеботомия) иногда требуются для достижения безопасного гематокрита [15].

Другие факторы риска гормонотерапии

Сообщалось, что как у трансгендерных мужчин, так и у женщин наблюдается повышение резистентности к инсулину и уровня глюкозы в крови, перераспределение жировых отложений [19]. Уровни гормонов, производных от адипоцитов, могут отражать изменения чувствительности к инсулину при гормональной терапии, поскольку у трансгендерных мужчин снижается уровень адипектоктина, в то время как у трансгендерных женщин — уровень лептина, оба этих события связаны с инсулинорезистентностью [15, 19, 23].

Несмотря на скромность данных, современные исследования подтверждают мнение о том, что не наблюдается значительного увеличения распространенности рака среди трансгендерных лиц при гормональной терапии [19]. Большинство исследований по влиянию тестостерона конкретно на репродуктивные ткани женщин может свидетельствовать об отсутствии повышенного риска гиперплазии среди трансгендерных людей; однако такое руководство является предварительным, поскольку исследования на сегодняшний день противоречивы [15, 19]. Трансгендерные пациенты также не должны избегать скрининга онкологических заболеваний, уникальных для их пола, зарегистрированного при рождении. Трансгендерные женщины страдают от рака простаты и трансгендерные мужчины — от рака тела и шейки матки. Как трансгендерные женщины, так и трансгендерные мужчины страдают от рака молочной железы [15, 19, 23].

Риски для трансгендерных мужчин

Исследования показали, что терапия тестостероном у трансгендерных мужчин приводит к повышенному риску атрофии тканей эпителия шейки матки и эндометрия. Желтое тело может сохраняться до 1 года после начала терапии [15, 19].

Исследования, хотя и недостаточно мощные, показали вероятность возникновения гиперплазии тканей женской репродуктивной системы у трансгендерных мужчин, получающих тестостерон, таких как утолщение стромы и кортекса яичников [15, 19].

Хотя и редко, сообщалось о раке молочной железы у трансгендерных мужчин [15, 19].

Рекомендации по скринингу

Хотя гормоны безопасны, скрининг внутренних репродуктивных органов (например, шейки матки) у трансгендерных мужчин по-прежнему необходим, независимо от пола. Эта логика также применима к рутинной маммографии, основанной на возрасте [15, 19].

Риски для трансгендерных женщин

Исследования, проведенные с недостаточным представительством, показали метаплазию в тканях простаты у трансгендерных женщин, получающих терапию тестостероном. Было много сообщений о случаях рака простаты у трансгендерных женщин [19, 23].

Рекомендации по скринингу

Программа скрининга для трансгендерных женщин должна включать регулярное обследование на предмет рака предстательной железы, даже после операций по реконструкции половых органов. Таким образом, регулярный скрининг также рекомендуется в этой группе [19, 23].

Дети и подростки

- У пациентов подросткового возраста лечение, как правило, включает блокаду полового созревания в момент его начала.
- Позже можно рассмотреть возможность проведения гормональной терапии и хирургического вмешательства.

Терапия для трансгендерных детей и подростков включает в себя медикаментозную остановку полового созревания с использованием блокаторов полового созревания, аналогичную подходу, применяемому в случае преждевременного полового созревания. Исследования показали, что по крайней мере в части случаев дети младшего возраста, которые идентифицируют себя как трансгендера, не становятся трансгендерами-подростками [25, 26]. В дополнение сложности в установлении факта трансгендерности ограничивают применение перманентных методов в этой группе. Кроме того, детям не следует назначать медикаментозную терапию до тех пор, пока не начнется половое созревание, поскольку реакции на раннее половое созревание часто

World peace!

имеют диагностическое значение [27]. Подавление полового созревания с помощью аналогов ГнРГ может быть начато на стадии 2–3 по Таннеру [28]. Поскольку подавление полового созревания обратимо, это дает время определить, следует ли начать гормональную терапию. Трансгендерные подростки, вероятно, будут иметь постоянную гендерную идентичность и станут трансгендерными взрослыми [26]. Подавление полового созревания может не только повысить функциональность, но и уменьшить эмоциональные и поведенческие проблемы [29]. Необратимые хирургические операции обычно откладываются до тех пор, пока пациенты не смогут дать согласие (например, в возрасте 18 лет) [27].

Сохранение фертильности

- Фармакологическое и хирургическое лечение для трансгендеров разрушительно влияет на фертильность.
- В настоящее время рекомендуется обсуждение вопросов сохранения фертильности, но это должно стать стандартом медицинской помощи.

Как консервативное, так и хирургическое лечение для трансгендеров губительно для фертильности. Для детей в препубертатном возрасте, подростков и взрослых пациентов последствия для фертильности должны быть обсуждены конкретно для планируемого вмешательства [25]. Для некоторых трансгендерных девочек отсроченное назначение терапии агонистами ГнРГ в более позднем периоде полового созревания дает пациентам возможность банкирования сперматозоидов [23, 25]. Также важно консультировать трансгендерных мужчин по поводу криоконсервации ооцитов [15, 25]. Хотя эти обсуждения рекомендуются, они еще не были официально внедрены как стандарт медицинской помощи [15].

Препятствия на пути к медицинской помощи

- Трансгендерные пациенты сталкиваются со значительными препятствиями на пути оказания медицинской помощи, в основном из-за нехватки квалифицированных медицинских работников.
- Фармакологические и хирургические вмешательства могут улучшить качество жизни трансгендерных пациентов.
- Следует приложить усилия по обучению медицинских специалистов особенностям оказания медицинской помощи трансгендерным пациентам, поскольку нынешний менталитет может распространять ложное убеждение, что гендерная идентичность податлива.

Для трансгендерных лиц барьеры на пути получения медицинской помощи могут быть многогранными. Трудность в поиске квалифицированных медицинских специалистов является наиболее часто встречающимся препятствием для оказания медицинской помощи трансгендерным лицам [30]. Кроме того, отсутствие квалифицированных медицинских специалистов остается препятствием даже в случае расширения доступа к медицинской помощи [31]. Кроме того, получение медицинской страховки может стать серьезным препятствием для некоторых, в то время как для других проблема заключается не в том, что у них есть страховка, а в том, что страховка не покрывает трансгендерную гормональную терапию и/или гендерную хирургию [32].

Было показано, что фармакологическое и хирургическое вмешательство улучшает качество жизни трансгендерных пациентов [33]. Тем не менее трансгендерные люди, которые не имеют доступа к врачам, знающим о трансгендерной медицинской помощи, могут получать гормональные препараты из других источников [32]. Хотя возрастает интерес к обучению медицинских работников культурным навыкам для оказания медицинской помощи пациентам из группы лесбиянок, геев, бисексуалов и трансгендеров, одной лишь тренировки недостаточно для увеличения числа квалифицированных специалистов [31, 34–36]. Трансгендерная медицина традиционно не преподается в учебных программах медицинских школ. Хотя большинство медицинских школ сообщают о включении в свои программы обучения упоминаний о трансгендерных лицах, только в трети школ преподается о гормональном лечении, вариантах хирургического лечения или о том и другом [37]. Однако вопрос о том, достаточно ли этих материалов для обучения специалистов, квалифицированных в оказании трансгендерной медицинской помощи.

Нехватка образованных провайдеров не только приводит к появлению врачей, у которых нет инструментов для лечения трансгендерных пациентов, но также может привести к тому, что провайдеры будут распространять ошибочные убеждения. Результатом неудачи в обучении трансгендерной медицины является то, что некоторые врачи полагают, что трансгендерные пациенты страдают расстройством психического здоровья [38]. Предполагается, что гендерная идентичность податлива или пластична [37]. Когда есть понимание, что гендерная идентичность является устойчивым биологическим явлением, гормональные методы лечения для трансгендерных лиц становятся очевидными.

Заключение

- Гормональная терапия является наиболее эффективным лечением для трансгендерных пациентов.
- Медицинская помощь трансгендерным пациентам может стать более распространенной, если будут разработаны и доступны руководящие принципы лечения.

Вмешательство, направленное на то, чтобы привести внешность в соответствие с гендерной идентичностью, оказалось наиболее эффективным методом лечения для трансгендерных пациентов, и внимание к трансгендерной медицинской помощи улучшилось. Свидетельство эффективности и общих улучшений можно увидеть в резком росте количества трансгендерных пациентов, обращающихся за медицинской помощью [39]. Трансгендерные пациенты посещают клиники для гормональной терапии в более молодом

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

возрасте и с меньшей вероятностью приобретают гормоны из других источников. Крайне важно распространить обучение особенностям медицинского ведения трансгендерных пациентов среди медицинских работников, и данные свидетельствуют о том, что такие изменения не будут сложными. Опубликованные руководства по лечению трансгендеров обеспечивают основу для того, чтобы сделать лечение трансгендерных пациентов более обобщенным и доступным для всех поставщиков медицинских услуг.

Основная библиография

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed, Arlington, VA, 2013, American Psychiatric Publishing.

Eriksson SE, Safer JD: Evidence-based curricular content improves student knowledge and changes attitudes towards transgender medicine. *Endocr Pract* 22 (7): 837–841, 2016.

Feldman J, Brown GR, Deutsch MB, et al: Priorities for transgender medical and healthcare research. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 23: 180–187, 2016.

Flores AR, Herman JL, Gates GJ, et al: How many adults in the United States identify as transgender? 2016. Available at https://williamsinstitute.law. ucla. edu/wp-content/uploads/How-Many-Adults-Identify-as-Transgenderin-the-United-States.pdf.

Meyer-Bahlburg HFL: Gender identity outcome in female-raised 46,XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation. *Arch Sex Behav* 34: 423–438, 2005.

Monstrey SJ, Ceulemans P, Hoebeke P: Sex reassignment surgery in the female-to-male transsexual. *Semin Plast Surg* 25 (3): 229–244, 2011.

Reiner WG, Gearhart JP: Discordant sexual identity in some genetic males with cloacal exstrophy assigned to female sex at birth. *N Engl J Med* 350: 333–341, 2004.

Rosenthal SM: Approach to the patient: transgender youth: endocrine considerations. J *Clin Endocrinol Metab* 99 (12): 4379–4389, 2014.

Safer JD, Coleman E, Feldman J, et al: Barriers to healthcare for transgender individuals. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 23: 168–171, 2016.

Saraswat A, Weinand JD, Safer JD: Evidence supporting the biologic nature of gender identity. *Endocr Pract* 21 (2): 199, 2015.

Tangpricha V, Safer J. Transgender men: evaluation and management. In: Martin K, ed. Waltham, MA: UpToDate. (Accessed 19 December 2016).

Wierckx K, Elaut E, Van Hoorde B, et al: Sexual desire in trans persons: associations with sex reassignment treatment. *J Sex Med* 11 (1): 107e18, 2014.

Weinand JD, Safer JD: Hormone therapy in transgender adults is safe with provider supervision; a review of hormone therapy sequelae for transgender individuals. *J Clin Transl Endocrinol* 2 (2): 55–60, 2015.

World Professional Association for Transgender Health. Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender nonconforming people.7th ed; 2011. https://s3.amazonaws.com/amo_hub_content/Association 140/fi les/Standards%20of%20Care%20V7%20-%202011%20 WPATH% 20(2)(1).pdf.

Zhou JN, Hofman MA, Gooren LJG, et al: A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature* 378: 68–70, 1995.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World peace!

ГЛАВА 29

Гормон-чувствительные злокачественные новообразования

Майлз Браун
Лора Кэто
Ринат Йезельсон

Рак молочной железы

- Рак молочной железы является наиболее распространенным видом злокачественных новообразований у женщин.
- Рак молочной железы на основании молекулярных характеристик классифицируется как люминальный A, люминальный B, базальный и HER2 положительный рак молочной железы. Клинически рак молочной железы классифицируется как гормон-положительный, HER2-положительный или триплет-негативный. Большинство случаев рака молочной железы являются положительными по отношению к гормональным рецепторам.
- Несмотря на эффективное гормональное лечение, нацеленное на рецептор эстрогена (ЭР), устойчивость к этим видам лечения является серьезной клинической проблемой. Существует множество механизмов эндокринной резистентности. Ингибиторы CDK4/6 были недавно одобрены для лечения гормон-рецептор-положительного рака молочной железы.

Во всем мире рак молочной железы является наиболее распространенным раком, диагностируемым у женщин, и основной причиной смертности от рака у женщин. В Соединенных Штатах рак молочной железы является наиболее распространенным раком, диагностируемым у женщин, и второй по значимости причиной смертности от рака после рака легких. По оценкам, в 2017 г. зарегистрировано около 252 710 новых случаев инвазивного рака молочной железы и более 40 000 женщин умерло от рака молочной железы в Соединенных Штатах. За последние 30 лет был достигнут значительный прогресс в лечении рака молочной железы. С 1989 г. показатели смертности от рака молочной железы снизились, и это, вероятно, связано с программами скрининга для раннего выявления и улучшения методов лечения (см. Американское онкологическое общество: Cancer Facts and Figs. 2016 г.).

Факторы риска

Диетологические, экологические факторы и факторы образа жизни

Эпидемиологические наблюдения предполагают роль диеты с высоким содержанием жиров, алкоголя, физических упражнений и ожирения в развитии рака молочной железы [1–3]. В Японии частота рака молочной железы достигает пика в период менопаузы, но в Соединенных Штатах заболеваемость продолжает расти до возраста 90. Различия в периоде постменопаузы могут быть обусловлены увеличением частоты ожирения и связанного с этим увеличения количества ароматазы у женщин в Соединенных Штатах по сравнению с Японией. Этот различный уровень рака молочной железы, по-видимому, не является генетическим, поскольку у японских женщин, которые переезжают в Соединенные Штаты, наблюдается повышенный уровень рака молочной железы, который позднее приближается к таковому у женщин Северной Америки.

Гормональные факторы

Гормональные факторы и особенно эстрогены способствуют развитию рака молочной железы (см. главу 14). Введение экзогенных эстрогенов различным видам животных приводит к новообразованиям молочной железы [4]. Спонтанное развитие рака молочной железы у пожилых крыс можно предотвратить путем овариэктомии или введения ингибиторов ароматазы, чтобы блокировать выработку эстрогена. Как показано на *рис. 29.1*, в эпидемиологических исследованиях выявлено несколько гормональных факторов, связанных с повышенной заболеваемостью раком молочной железы.

Интенсивность воздействия эстрогена

Большинство факторов риска развития рака молочной железы связаны с продолжительностью или

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/
World peace!

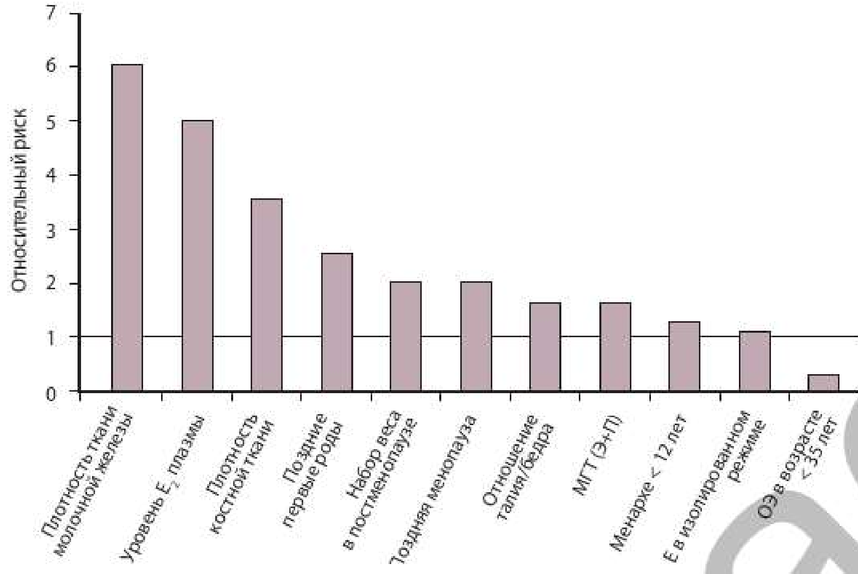


РИС. 29.1. Относительный риск рака молочной железы как функция нескольких факторов, связанных с длительным воздействием эстрадиола (E_2). Знак вопроса означает, что данные противоречивы, но столбец отражает мнение большинства. Е — эстроген; МГТ — менопаузальная гормональная терапия; ОЭ — овариэктомия; П — прогестин (Из: Santen R: Endocrine-responsive cancer. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonski KS, Larsen ПР, eds. Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed, Philadelphia, 2008, Saunders. Figure 42.2)

интенсивностью воздействия на женщину эндогенных или экзогенных эстрогенов (см. рис. 29.1). Ранняя менструация и/или поздняя менопауза увеличивают риск развития рака молочной железы [5]. Повышение уровня циркулирующего эстрадиола предсказывает риск развития рака молочной железы в течение последующих лет у женщин в постменопаузе (*рис. 29.2*) [6, 7]. Уровни эстрогена предоставляют информацию, независимую от других известных факторов риска [8]. Уровень эстрадиола в верхнем квинтиле может увеличить относительный риск (ОР) рака молочной железы в 3–5 раз (см. рис. 29.2) [6, 7, 9]. Индекс, взвешивающий несколько циркулирующих эстрогенов (E_1, E_2, E_3, E_1-S, E_2-S), обеспечивает более точную оценку риска, чем один эстрадиол [10]. Метаболиты эстрогена, которые не действуют через рецептор ЭР, также связаны с повышенным риском рака молочной железы. Например, средневзвешенные значения нескольких метаболитов

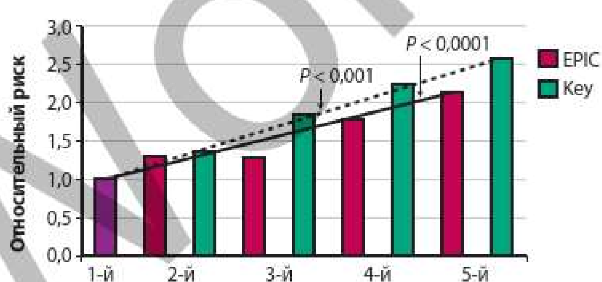


РИС. 29.2. Риск рака молочной железы по отношению к уровню свободного эстрадиола в плазме (т.е. эстрадиола, не связанного с белками) у женщин в постменопаузе. Относительный риск рака молочной железы связан с уровнями свободного эстрадиола в плазме, разделенного на квинтили (от первого до пятого квинтиля). *Сплошные* и *пунктирные линии* показывают анализ тенденций повышенного относительного риска по сравнению с квинтилем эстрадиола (Модифицировано из: Yager JD, Santen RJ: Mechanisms relating estrogens to breast cancer. *Transl Endocrinol Metab* 3[1]:75–93, 2012)

эстрадиола, включающих путь 4-гидроксилирования, предсказывают более точно риск рака молочной железы, чем уровни одного E_2 [11].

Косвенные маркеры длительного воздействия эстрогена, такие как плотность костной ткани, также являются прогностическими. У женщин в верхнем квартиле плотности костей риск развития рака молочной железы в 3 раза выше (см. рис. 29.1); указание на перелом или потерю роста в анамнезе снижают риск [12, 13]. Набор по крайней мере 20 кг веса увеличивает риск развития рака молочной железы в 2 раза, а потеря веса снижает риск [14, 15]. Увеличение соотношения талии и бедер приводит к аналогичному увеличению риска [16]. Комбинированный анализ нескольких исследований показывает, что употребление алкоголя может повысить риск развития рака молочной железы, возможно, за счет уменьшения клиренса эстрадиола [17]. Повышенное воздействие эстрадиола в утробе матери, как показано в исследованиях близнецов, может повысить риск развития рака молочной железы в 2 раза. Ранняя беременность и длительная продолжительность грудного вскармливания уменьшают риск [18]. Более драматичным является снижение риска на 75%, вызванное двусторонней овариэктомией до 35 лет или применением антиэстрогенов женщинами в пременопаузе и постменопаузе [19–22].

Источники эстрогена

Эстрадиол, присутствующий в ткани молочной железы, синтезируется в трех местах — в яичнике, внежелезистых тканях и в самой молочной железе. Прямая секреция яичником приводит к доставке эстрадиола в молочную железу по эндокринному механизму у женщин в пременопаузе. После менопаузы экстрагландулярная продукция эстрогена из яичниковых и надпочечниковых андрогенов в жировой ткани и мышцах обеспечивает второй источник эстрадиола. Сама молочная железа

Mohd peace!

может синтезировать эстрадиол посредством ароматизации андрогенов в эстрогены, расщепления эстрона-сульфата до свободного эстрона с помощью фермента сульфатазы и превращения эстрона в эстрадиол через 17β-OH-HSD. Классические исследования, включавшие введение меченных радиоактивным изотопом андрогенов и эстрогенов, дают прямые доказательства как продукции гормонов *in situ* в молочной железе, так и поглощения из плазмы [23]. Недавние исследования, связывающие уровни эстрогена в плазме с экспрессией эстроген-чувствительных генов в ткани опухоли молочной железы, позволяют предположить, что ЭР-опосредованное поглощение может преобладать над синтезом *in situ* [24]. Несколько факторов регулируют синтез эстрадиола *in situ*, но наиболее важным является степень ожирения, которая приводит к увеличению количества ароматазы в молочной железе и, следовательно, производства эстрадиола. Механизм индукции ароматазы, связанный с ожирением, включает в себя лептин, адипонектин и AMP-киназу, которые позволяют CRTC2 отделяться от белка 14–3-3 и проникать в ядро для усиления транскрипции ароматазы.

Маммографическая плотность

Плотность молочной железы представляет собой значимый фактор риска развития рака молочной железы (*рис. 29.3*) [26, 27]. Увеличение риска рака молочной железы от самой низкой до самой высокой категории плотности молочной железы составляет порядка 5 раз, в зависимости от возраста пациента (см. рис. 29.3), с наибольшим отношением рисков у пожилых женщин. Маммографическая плотность, когда она добавляется к факторам, используемым в прогностической модели Гейла, увеличивает мощность прогнозирования и, таким образом, не зависит от ряда других факторов риска [28, 29]. Маммографическая плотность соответствует более высокой доле стромы и эпителия относительно жировой ткани, и, таким образом, области повышенной плотности молочной железы содержат более высокие уровни ароматазы, чем менее плотные области, что указывает на роль увеличения выработки эстрогена *in situ* [30, 31]. Причина(ы) увеличения плотности молочной железы плохо изучены, но частично связаны с генетическими факторами, как показано в близнецовых исследованиях [31] и уровнями эстрогена, так как экзогенные эстрогены увеличивают, а антиэстрогены уменьшают плотность ткани молочной железы [32]. Только те женщины, у которых на фоне приема тамоксифена наблюдалось снижение маммографической плотности ткани молочной железы более чем на 10% принимало, демонстрировали значимый эффект в профилактике рака молочной железы, что также подтверждает биологическую значимость радиографической плотности [33].

Экзогенные гормоны и риск рака молочной железы

У женщин в пременопаузе использование оральных контрацептивов в течение 10 или более лет увеличивает ОР рака молочной железы на 10–20% [18, 34–36]. Это увеличение затрагивает очень мало женщин, поскольку абсолютное число случаев рака молочной железы

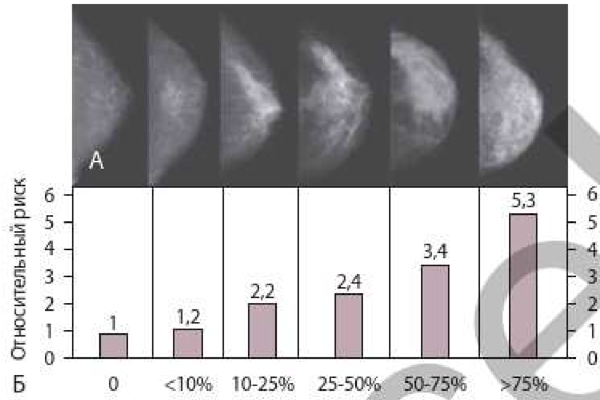


РИС. 29.3. Относительный риск развития рака молочной железы как функция степени маммографической плотности: А. Шесть категорий плотности молочной железы, как показано на маммограммах; **Б.** Относительный риск рака молочной железы для каждой категории плотности (Из: Boyd NF, Bying JW, Jong RA, et al: Quantitative classifi cation of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst* 87[9]:670–675, 1995)

у женщин, принимающих оральные контрацептивы, небольшое ввиду их возраста. Средний возраст в самом большом исследовании применения оральных контрацептивов составлял 26 лет [36]. На основании данных о заболеваемости населения (SEER) для женщин в возрасте от 25 до 30 лет (приблизительная частота 12/100 000 в год), использование оральных контрацептивов приведет к увеличению количества случаев рака молочной железы на 1,2–2,4 на 100 000 женщин в год.

Концепция, что МГТ в менопаузе повышает риск развития рака молочной железы, первоначально была спорной, так как она была основана на противоречивых данных обсервационных исследований [37, 38]. Однако большое совместное исследование, посвященное гормональным факторам при раке молочной железы (исследование CGHFBC), которое представляло собой метаанализ 51 исследования, опубликованный в 1997 г., помог прояснить некоторые из факторов, ответственных за различные выводы, как изложено ниже [38].

1. ОР развития рака молочной железы вследствие приема МГТ невелик, необходимы большие исследования с длительным периодом наблюдения, чтобы минимизировать статистические ошибки типа I и типа II.
2. Риск рака молочной железы возрастает линейно с продолжительностью использования МГТ. Соответственно, сравнение женщин, «когда-либо принимавших МГТ» и «никогда не принимавших МГТ», недопустимо, поскольку продолжительность использования эстрогена не учитывается.
3. Повышенный риск развития рака молочной железы, вызванный МГТ, исчезает в течение 4 лет после прекращения терапии. Следовательно, только женщины, использовавшие МГТ в период до 4 лет от момента исследования, могут быть подвержены повышенному риску.
4. Риск рака молочной железы также уменьшается в течение 4 лет после менопаузы, предположительно как отражение снижения уровня эстрогена

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

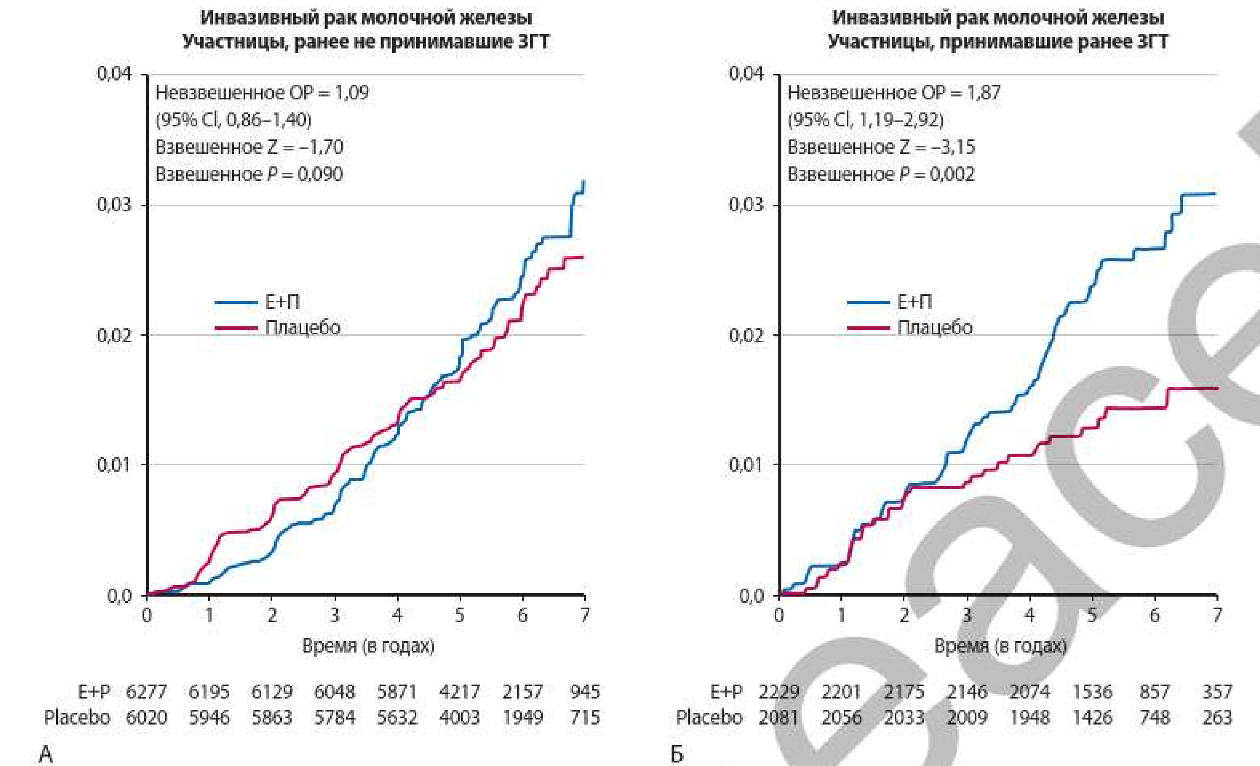


РИС. 29.4. Данные исследования «Инициатива во имя здоровья женщин», в котором сравнивались плацебо и гормональная терапия в группе женщин: А. Ранее никогда не применяли гормональную терапию; Б. Ранее применяли МГТ. ДИ — доверительный интервал; Е — эстроген; ОР — отношение рисков; П — прогестин (Модифицировано из: Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al: Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 55[2]:103–115, 2006)

и прогестерона. В результате анализ обсервационных исследований должен сопоставлять исследуемых в зависимости от времени после менопаузы.

5. Повышенный риск рака молочной железы от МГТ выше у женщин с более низким весом или ИМТ. При включении большой доли женщин с высоким ИМТ исследование может скрыть существующие связи между использованием МГТ и риском рака молочной железы.

Когда CGHFBC принял во внимание эти факторы, объединенные данные наблюдений были относительно сопоставимыми и свидетельствовали о повышенном риске рака молочной железы у женщин, использующих эстроген плюс прогестоген (P) в течение 5 лет или принимающих только эстроген в течение 10 или более лет [39].

Большое проспективное рандомизированное исследование «Инициатива во имя здоровья женщин» (WHI) у женщин в постменопаузе, впервые опубликованное в 2002 г., убедительно подтвердило данные наблюдений, касающиеся эстрогена и прогестагена (E + P) [40]. Почти 16 000 женщин в постменопаузе со средним возрастом 63, включенных в исследование WHI, принимали плацебо или конъюгированные эстрогены (0,625 мг) плюс медроксипрогестерона ацетат (МПА; 2,5 мг) в течение 5 лет. По окончании исследования через 5,2 года ОР составило 1,26 (ОР 1,26; 95% ДИ 1,00–1,59). Абсолютное увеличение риска было небольшим: 4 случая на 1000 женщин, получавших лечение в течение 5 лет.

В первоначальном отчете WHI было отмечено, что 74% участниц никогда ранее не использовали МГТ, 19,7% использовали ее в прошлом, а 6,4% были текущими пользователями. Среди тех, кто никогда ранее не принимал МГТ, риск рака молочной железы не повышался (ОР 1,09; 95% ДИ 0,86–1,40), что подтверждается статистикой в последующей публикации 2006 г. (*рис. 29.4*). В другом анализе было показано, что риск от применения МГТ был выше для женщин, которые начали лечение в течение 5 лет после менопаузы (короткий промежуток времени), в отличие от тех, кто начал после длительного промежутка времени (большой промежуток времени).

Влияние специфических прогестагенов и прогестерона

В исследовании WHI E + P использовался только один прогестаген (синтетический прогестерон) МПА и не рассматривалось, могут ли разные прогестагены оказывать меньшее влияние на риск рака молочной железы. В нескольких обсервационных исследованиях изучалось влияние различных типов прогестагена, а также различия между комбинированными непрерывными и последовательными схемами [40, 41]. Исследование «Миллион женщин» показало, что все типы прогестагена (МПА, норгестрел и норэтистерон) связаны с повышенным риском рака молочной железы и сочетание эстрогена и прогестагена было связано примерно в 4 раза с большим увеличением заболеваемости раком молочной железы, чем изолированный прием эстрогена. Однако есть данные, что сам прогестерон может быть связан с меньшим риском или отсутствием риска рака

молочной железы в сравнении с синтетическими прогестагенами. Исследования уровня циркулирующего прогестерона и риска развития рака молочной железы показали отсутствие связи или снижение риска [42, 43]. Кроме того, французское подразделение Европейского проспективного исследования рака и питания (EPIC) сообщило о 2354 случаях инвазивного рака молочной железы среди 59 216 французских женщин в постменопаузе, наблюдавшихся в среднем в течение 8,1 года.

Это исследование показало, что ОР составило 1,08 (ДИ 0,89–1,31) для эстрадиола в сочетании с микронизированным прогестероном [44]. В отличие от этого ОР для эстрадиола в сочетании с синтетическими прогестагенами в этом исследовании составило 1,69 (ДИ 1,50–1,91), что аналогично рискам, которые описывались в других эпидемиологических исследованиях.

Понимание физиологической основы ассоциации прогестагенов с раком молочной железы основывается на данных, свидетельствующих о том, что прогестагены являются митогенными факторами для ткани молочной железы в отличие от их антимитогенного воздействия на матку [45]. Хотя данные клеточных культур или исследований на животных противоречивы, на основании клинических данных, полученных от пациентов, можно предположить, что гестагены являются митогенными в молочной железе. Маммографические исследования демонстрируют, что комбинации эстрогена и прогестагена увеличивают плотность ткани молочной железы в большей степени, чем только эстроген или плацебо [46]. Гистологическое исследование демонстрирует усиление пролиферации клеток и долю железистой ткани в зависимости от продолжительности использования прогестагена [45]. Увеличение пролиферации ожидаемо увеличивает как инициацию, так и развитие рака молочной железы аналогично тому, что, как считается, происходит с эстрогенами [47].

Дополнительные факторы

Несколько комментаторов указали на факторы, мешающие интерпретации исследований WHI: 1) частота исключения (30%) и включения участников в исследования (7%, т.е. пациенты, рандомизированные в группу плацебо, которые затем решили принимать МГТ во время исследования); 2) исключительное использование МПА в качестве прогестагена; 3) средний возраст участников — 63 года; 4) 26,5% женщин ранее применяли гормональную терапию, а затем прошли процедуру вымывания (*wash-out*) до начала МГТ; 5) небольшое количество женщин с симптомами менопаузы; 6) только 3,5% женщин в возрасте от 50 до 54 лет, которые обычно рассматривают возможность начала применения МГТ; 7) ограничение, связанное с повышением риска рака молочной железы у женщин, которые ранее использовали МГТ, а затем прекратили до рандомизации (см. рис. 29.4). Несмотря на эти проблемы, WHI остается единственным крупным рандомизированным исследованием, и данные по взаимосвязи комбинации Е + П и риска рака молочной железы представляются достоверными. Кроме того, выводы согласуются с выводами большинства обсервационных исследований, как сообщается в метаанализе [45].

Инициатива во имя здоровья женщин, посвященная изучению эстрогена

Еще одна группа WHI сравнивала плацебо с конъюгированным эстрогеном (только эстроген) у женщин, ранее перенесших абдоминальную гистерэктомию [48]. По результатам наблюдения, длившегося 11,8 года (7 лет приема чистого эстрогена и 4,8 года последующего наблюдения), снижение риска рака молочной железы действительно достигло статистической значимости в общей группе (ОР 0,77; ДИ 0,62–0,95) и в еще большей степени у комплаентных пациенток (анализ чувствительности ОР 0,69; ДИ 0,49–0,95; *рис. 29.5*) [49]. Защитный эффект ограничивался теми, у кого в семье не было рака молочной железы или доброкачественных заболеваний молочной железы.

Обсервационные исследования, сообщающие о повышенном риске рака молочной железы при длительном применении эстрогена, и исследование WHI, свидетельствующие о сниженном риске, могут показаться парадоксальными [49–51]. Правдоподобным объяснением этого расхождения является временной фактор (т.е. продолжительность времени между наступлением менопаузы и началом МГТ). У женщин, начинавших МГТ через много лет после наступления менопаузы (т.е. «длительный период»), отмечалось значительное снижение риска рака молочной железы (ОР 0,58; ДИ 0,36–0,93), тогда как у женщин, начинающих МГТ сразу после менопаузы («короткий период»), не было значимого снижения риска (ОР 1,12; ДИ 0,39–3,21, в ранних расчетах; ОР 0,89; ДИ 0,66–1,20 в более позднем анализе) [49, 52]. Данные Исследования здоровья медицинских сестер показывают, что повышенный риск возникает только у женщин, использующих чистый эстроген более 10 лет, особенно у женщин с ИМТ менее 25 (*рис. 29.6*) [50, 51].

Доброкачественные заболевания молочной железы и риск развития рака молочной железы

Доброкачественные поражения молочной железы с повышенной скоростью пролиферации прогнозируют повышенную заболеваемость раком молочной железы в течение времени (*рис. 29.7*) [53]. Гиперпластические протоковые поражения часто оказываются мультилокусными, что свидетельствует о наличии какого-то базового нарушения, предрасполагающего к таким поражениям. Это называется *дефектом области* или *мутаторным фенотипом* [54]. Мультилокусная природа ассоциированных доброкачественных гиперпластических поражений наиболее очевидна в ткани молочной железы у женщин с раком. Исследование ткани, прилегающей к инвазивному раку молочной железы или в контрлатеральной молочной железе, выявляет одно или несколько дополнительных гиперпластических поражений примерно у 40% пациентов [55].

Основным фактором для женщин, имеющих проблемы с молочной железой, является наличие у них повышенного риска развития рака молочной железы. Определенные поражения молочной железы, такие как фиброзно-кистозные изменения, не связаны

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

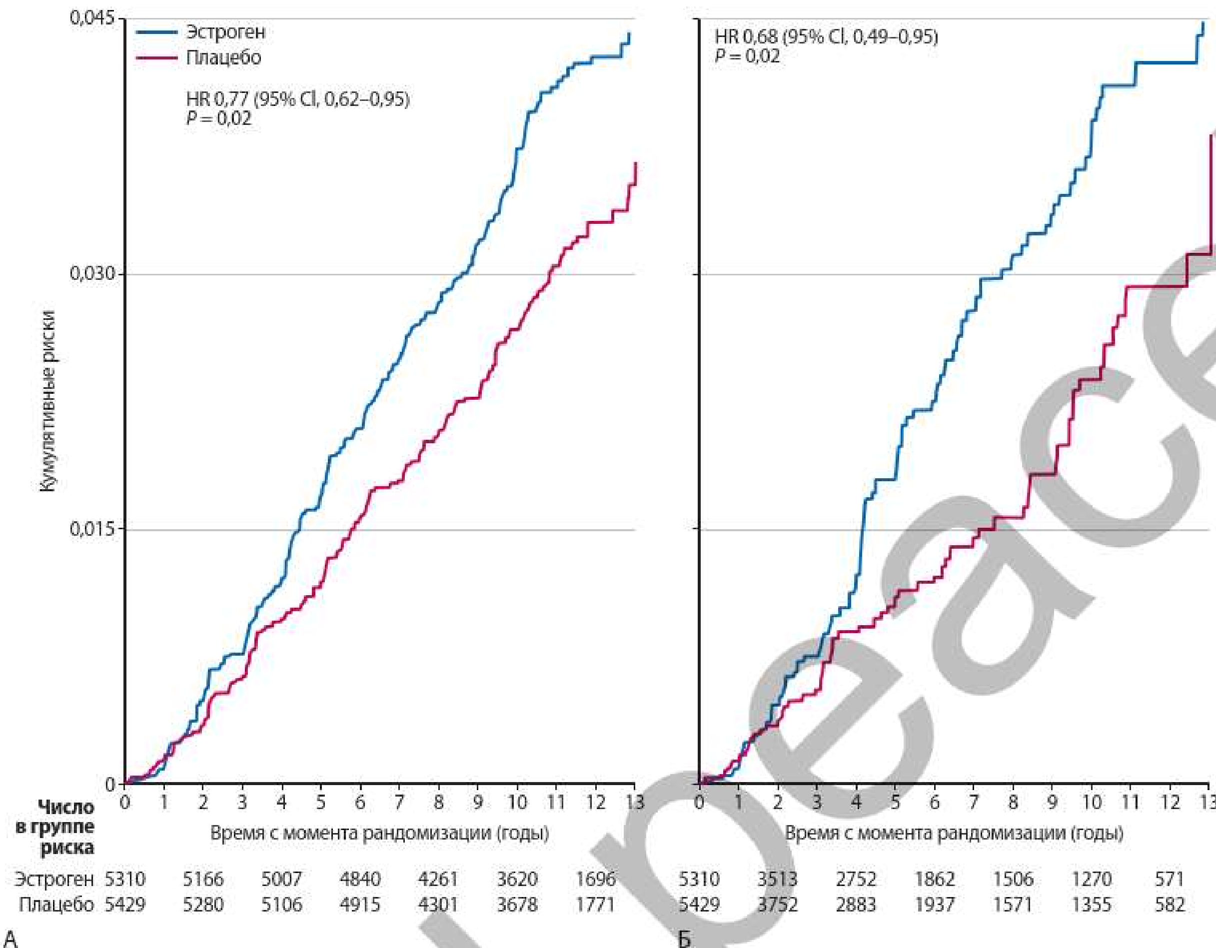


РИС. 29.5. Оценки Каплана–Мейера кумулятивных рисков инвазивного рака молочной железы в рандомизированном исследовании конъюгированного эстрогена. Инициатива во имя здоровья женщин (WHI) по принципу intention to treat (А) и с поправками на приверженность (Б). ДИ — доверительный интервал; ОР — отношение рисков (Воспроизведено с разрешения: Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, et al: Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow up of the Women ' s Health Initiative randomized placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 13:476–486, 2012)

с повышенным риском последующего рака молочной железы, в случае отсутствия семейного анамнеза. Другие поражения, характеризующиеся наличием повышенной клеточной пролиферации, такие как простая протоковая гиперплазия, удлиненные гиперпластические дольки и одиночные или множественные папилломы, вызывают небольшое (т.е. менее чем в 2 раза) относительное увеличение риска (см. рис. 29.7) [53, 54, 56]. При атипичной протоковой гиперплазии (АПГ) ОР составляет 3,88 в целом и 10,35 у пациентов с мультифокальными (т.е. 3 или более) поражениями с кальцификацией. У женщин более молодого возраста АПГ составляет 6,75 ОР (т.е. есть у женщин моложе 45 лет) [56]. ОР развития инвазивного рака увеличивается в 10–12 раз при наличии протоковой карциномы *in situ* (DCIS) и лобулярной карциномы *in situ* (LCIS).

Пролиферативные поражения могут прогрессировать до инвазивного рака, о чем свидетельствует увеличение ипсилатерального рака молочной железы у женщин, у которых имеются эти поражения. Тем не менее риск контралатерального рака молочной железы также увеличивается, когда период наблюдения длится более 10 лет, что указывает на базовый дефект, затрагивающий обе молочные железы. Исследование, проведенное в клинике Майо почти 15 000 женщин, показало, что только поражения с повышенной пролиферацией повышают риск развития рака молочной железы, если нет сильной семейной истории [53].

Оценка риска рака молочной железы

Модель Гэйла (и модифицированная модель Гэйла) была разработана для помощи в оценке риска рака молочной железы. Эта модель использует ответы на 7 вопросов для расчета 5-летнего и пожизненного риска развития рака молочной железы и используется для женщин 35 лет и старше, у которых нет мутации BRCA1/2, P53 или PTEN, которые не имеют значимого семейного анамнеза рака молочной железы, в анамнезе лучевой торакальной терапии в возрасте до 30 лет и LCIS [57]. Эта модель имеет признанные недостатки в том, что она не учитывает плотность ткани молочной железы, уровни эстрадиола в плазме, плотность костной ткани, ИМТ, прибавку в весе во взрослом возрасте, родственников второй линии с раком молочной железы, пролиферативные поражения молочной

World peace!

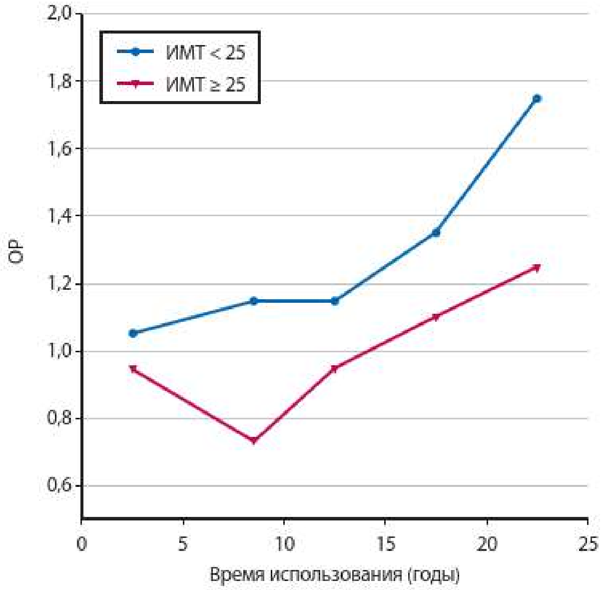


РИС. 29.6. Относительный риск (ОР) рака молочной железы, наблюдаемый в Исследовании здоровья медицинских сестер, как функция ИМТ. Один график представляет женщин с ИМТ менее 25 кг/м², а другой — женщин с ИМТ 25 кг/м² или выше. Каждая точка на линии представляет средний ОР рака молочной железы у женщин, принимающих только эстроген (Е) в качестве МГТ в течение от 2 до более 20 лет (Из: Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al: Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientifi c statement. *J Clin Endocrinol Metab* 95[supplement 1]:S1–S66, 2010)

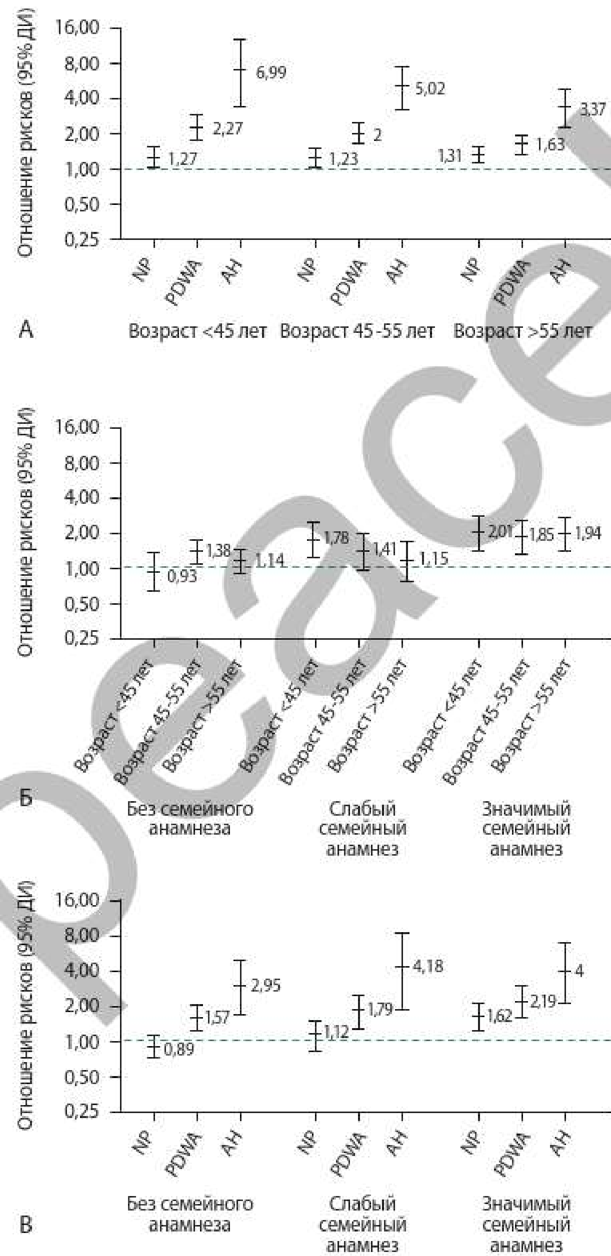


РИС. 29.7. Риск рака молочной железы, связанный с различными доброкачественными поражениями молочной железы и семейным анамнезом рака молочной железы. АГ — Атипичная гиперплазия; ДИ — доверительные интервалы; NP — непролиферативные; ППБА — протоковая пролиферация без атипии (Из: Hartman LC, Sellers TA, Frost MH, et al: Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 353[3]:229–237, 2005)

железы, кроме АПГ, употребление алкоголя или противозачаточных таблеток и использование МГТ [1]. Тем не менее несколько проспективных исследований подтвердили валидность модели Гейл в группах высокого риска (Национальное «Исследование адъювантной хирургии молочной железы» [NSABP]) и у женщин среднего риска (Исследование здоровья медицинских сестер). Отношение наблюдаемого к ожидаемому количеству раковых заболеваний с использованием этого инструмента составляло 1,03 ОР (95% ДИ, 0,88–1,21) у женщин с высоким риском и 0,94 ОР (95% ДИ, 0,89 до 0,99) у женщин со средним риском, причем оба показателя были статистически существенными. Этот инструмент риска доступен на веб-сайте Национального института рака.

Биологические подтипы рака молочной железы

В течение многих лет ВОЗ классифицировала рак молочной железы по 17 гистологическим подтипам. Однако эта классификация была ограничена, поскольку большинство видов рака молочной железы были классифицированы как инвазивная протоковая карцинома (IDC), не указанная иным образом, и опухоли в этом классе имели различное клиническое поведение и реакцию на лечение. Использование технологии ДНК-микрочипа привело к значительному прогрессу в понимании молекулярной гетерогенности рака молочной железы, и в этих исследованиях рак молочной железы был классифицирован по четырем подтипам [58, 59]. Эти подтипы включают в себя luminal A, luminal B, HER2-обогащенный и базальноподобный рак молочной железы. Рак молочной железы подтипа luminal A обычно положительный на ЭР, и рецептор прогестерона (ПР) имеет низкую степень и низкую пролиферацию. Рак подтипа luminal B является ЭР-положительным, обычно ПР-отрицательным, имеет более высокую степень и более высокий индекс пролиферации и менее чувствителен к эндокринному лечению. Опухоли HER2-обогащенные имеют усиление HER2 (*ERBB2*) и высокую степень злокачественности. Базально-подобные опухоли, как правило, не экспрессируют гормональные рецепторы или HER2, характеризуются экспрессией базальных маркеров, таких как CK5 и CK6,

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

и имеют высокую степень злокачественности и индекс пролиферации. Внутренняя подгруппа базально-подобных опухолей сама по себе является гетерогенным классом раковых заболеваний и может быть дополнительно классифицирована на шесть подтипов, включая два базальноподобных подтипа, иммуномодулирующий подтип, мезенхимальный стволоподобный подтип и подтип с люминальными андрогеновыми рецепторами [60]. Последующие исследования показали, что внутренние подгруппы могут быть упрощены, и набор из 50 генов, называемых PAM50, может использоваться для классификации опухолей по четырем внутренним подгруппам и применяться для прогнозирования риска рецидива на ранней стадии болезни [61].

В проекте по изучению генома рака (TCGA) были проведены полноэкзомное секвенирование (WES) более 800 первичных опухолей и дополнительный анализ подмножеств этих опухолей. Интеграция экспрессии WES и мРНК позволила выявить характерные специфические для подтипа мутационные паттерны. В целом, частота мутаций была самой высокой в базально-подобных и HER2-обогащенных опухолях и самой низкой в люминальных подтипах, но значительно мутированные гены были более разнообразными и рецидивирующими в опухолях люминальных типов по сравнению с базально-подобными и HER2-обогащенными. Наиболее распространенной мутацией в опухолях luminal A являются мутации *PIK3CA* (обнаруживаются в до 45% опухолей просвета А), за которыми следуют мутации в *MAP3K1, GATA3, TP53, CDH1 и MAP2K4*. Мутации *TP53* и *PIK3CA* являются наиболее распространенными мутациями при раке luminal B (по 29%). В базально-подобных опухолях наиболее частой мутацией был *TP53*, который был обнаружен в 80% случаев, а мутации *PIK3CA* встречались реже. Кроме того, было обнаружено, что потеря *RB1* характерна для базально-подобных опухолей. В целом, базальноподобный рак обнаружил много молекулярных сходств с серозным раком яичников высокой степени злокачественности. HER2-обогащенный подтип имел высокий уровень амплификации HER2, и наиболее распространенными мутированными генами в этой подгруппе были *TP53* и *PIK3CA* [62].

Геномный ландшафт при раке молочной железы открыл множество возможностей для прецизионной медицины, в настоящее время проводятся многочисленные исследования, тестирование целевых агентов на основе этой информации. Тем не менее клинически, вне рамок исследования, рак молочной железы рассматривается как ЭР- или ПР-положительный, HER2-положительный или триплет негативный (отрицательный по ЭР/ПР и HER2). Наиболее распространенным типом рака молочной железы является ЭР-положительный рак молочной железы, который также является основной причиной смертности от рака молочной железы.

Рецептор эстрогена

ЭР является транскрипционным фактором и членом суперсемейства ядерных рецепторов. ЭР регулирует транскрипцию сотен генов, в конечном итоге приводит к делению клеток и играет важную роль в развитии молочной железы и пролиферации клеток, что происходит во время беременности. При ЭР-положительном (ЭР+) раке молочной железы ЭР играет ключевую роль в онкогенезе, приводя к неконтролируемому делению клеток, что способствует возникновению и прогрессированию опухоли. Эндокринное лечение, нацеленное на ЭР, является первым классом таргетного лечения рака и основным лечением при раке молочной железы ЭР+.

ЭР состоит из нескольких консервативных функциональных доменов. Они включают N-концевой домен функции активации транскрипции (AF-1); внутри AF-1 находится ДНК-связывающий домен (DBD), который включает в себя домен цинковый палец, отвечающий за распознавание эстроген-чувствительного элемента (ERE), и второй цинковый палец, стабилизирующий взаимодействия белок-ДНК [63]. Вероятно, домены цинкового пальца играют роль в привязывании ЭР к неканоническим или несовершенным мотивам ДНК ERE. ЭР имеет шарнирную область между AF1 и лиганд-связывающим доменом (LBD), которая образует второй домен активации (AF-2). Структура ЭР LBD аналогична структуре суперсемейства ядерных рецепторов и включает α-спиральный карман, являющийся местом связывания эстрогена, а также его антагонистов, таких как тамоксифен. После того как эстроген связывается с ЭР, спирали 3, 4, 5 и 12 образуют бороздку, чтобы обеспечить взаимодействие с коактиваторами. Семейство коактиваторов pl60 является наиболее хорошо охарактеризованным из коактиваторов ЭР и включает SRC1, GRIP1 и AIB1 [64]. При раке молочной железы AIB1 амплифицируется примерно в 10% опухолей и сверхэкспрессируется в более чем 50% опухолей. Исследования на мышиных моделях продемонстрировали онкогенную активность AIB1, что указывает на роль в развитии рака молочной железы [65–67]. Кроме того, существуют также корепрессоры, такие как NCOR1 и SMRT, ингибирующие активность ЭР. Связывание ЭР с хроматином дополнительно регулируется доступностью хроматина, так как многие предсказанные ERE не соответствуют наблюдаемому связыванию ЭР. Белок foxhead box protein A1 (FOXA1) необходим для доступности хроматина и связывания с ЭР. Кроме того, FOXA1 диктует распределение ЭР-связывания клеточнозависимым образом [68, 69]. Имеются также доказательства лиганднезависимой активации ЭР рецепторными тирозинкиназами (RTK), такими как ЭФРР и HER2, приводящими к отчетливому привлечению ЭР, который обогащен сайтами, локализующимися совместно с AP1 [70].

Эндокринное лечение

Тамоксифен

У женщин в пременопаузе тамоксифен оказывает антиэстрогенное действие на молочную железу, аналогичное тому, которое индуцируется хирургическим удалением яичников с последующей эстрогенной депривацией. Проявления эстроген-агонизма тамоксифена у женщин в пременопаузе минимальны. У женщин в постменопаузе тамоксифен действует как антиэстроген на ткани молочной железы, но оказывает агонистическое

Wolly reace!

действие эстрогена на матку, влагалище, кости, гипофиз и печень [71–74]. По этой причине тамоксифен классифицируется как селективный модулятор ЭР, или SERM, как и его близкий родственник торемифен. Попытки определить механистические причины различного действия тамоксифена на различные ткани у женщин в пременопаузе и постменопаузе привели к лучшему пониманию сложности ЭР-опосредованной регуляции транскрипции. Тамоксифен связывается с ЭРα в лиганд-связывающем домене и приводит к конформационным изменениям в ЭР-связывающем кармане на спирали 12, которые препятствуют связыванию коактиваторов с ЭР и облегчают связывание корепрессоров. Считается, что постоянное присутствие корепрессоров в комплексе объясняет антиэстрогенные свойства тамоксифена. Относительные количества корепрессора и коактиватора в определенных тканях и наличие других факторов регулируют действие тамоксифена как агониста или антагониста. Например, повышение HER2 и AIB1, по-видимому, усиливает эстроген-агонистические свойства тамоксифена [75].

Дополнительные эстрогенные эффекты опосредуются инициируемыми мембраной (внеядерными) воздействиями на клеточную мембрану, а также присоединением ЭР к сайтам связывания на c-Jun, SP-1, ИФР-R, PI3-киназе, HER-2-Neu, c-Src [76, 77].

Ингибиторы ароматазы

Фермент ароматазы катализирует стадию, ограничивающую скорость превращения андрогенов в эстрогены [78]. Один стероидный ингибитор ароматазы, эксеместан, и два нестероидных препарата, анастрозол и летрозол, являются высокоэффективными и специфичными. Оба подкласса ингибитора снижают активность ароматазы до 1–2,5% от базовой активности у женщин в постменопаузе [79], а также существенно понижают уровни эстрадиола в плазме, подавляют концентрации этого стероида в тканях опухолей молочной железы и лишены агонистических свойств эстрогена. Только пациенты в постменопаузе извлекают выгоду из ингибиторов ароматазы, поскольку прерывание отрицательной обратной связи эстрадиола с ответным увеличением ЛГ и ФСГ приводит к преодолению блокады ароматазы у женщин в пременопаузе [80].

Эффективность этих препаратов в качестве адъювантных агентов была исследована в ходе испытаний, сравнивающих ингибиторы ароматазы (ИА) с тамоксифеном. В двух аналогичных крупных исследованиях Anastrozole and Tamoxifen Alone and in Combination (ATAC) и исследование Breast International Group (BIG)-98 сравнивалось влияние нестероидных ИА (летрозола или анастрозола) по сравнению с тамоксифеном по отношению ко времени до прогрессирования заболевания, времени до неудачи в лечении и общей выживаемости (ОС) [81–83]. В третьем исследовании использовался стероидный ИА — эксеместан [84]. Через 5 лет наблюдения все три исследования продемонстрировали абсолютное превосходство ИА примерно на 3%. В исследовании BIG-98 сообщалось о значительном увеличении на 18% (отношение рисков [HR] 0,82; 95% ДИ 0,70 до 0,95) общей выживаемости при применении летрозола [85]. Вместе с тем удлинение общей выживаемости не было отмечено в исследовании ATAC. Основываясь на этих данных, ИА являются препаратом выбора для адъювантного лечения женщин в постменопаузе в Соединенных Штатах.

Последовательное использование. В нескольких исследованиях сравнивалось последовательное использование ИА или тамоксифена во время адъювантной терапии [86–90]. Исследование IES (International Exemestane Study) сравнивало эффект 5-летнего приема тамоксифена с 2–3 годами тамоксифена с переходом на эксеместан через 2–3 года [91]. Исследование показало снижение числа новых случаев рака в группе ИА по сравнению с группой тамоксифена. Исследование ABCSG-ARNO было аналогичным, но в нем использовался анастрозол, а не эксеместан. Испытание BIG-98 проводилось в четырех группах, сравнивались 5-летний прием тамоксифена, 5-летний — летрозола и переход от одного к другому через 2–3 года. Расчетная частота безрецидивного течения для монотерапии летрозолом, летрозолом с последующим приемом тамоксифена и тамоксифена с последующим приемом летрозола составила 87,9, 87,6 и 86,2% соответственно. Данные свидетельствуют о том, что любая из этих последовательностей относительно эквивалентна (*рис. 29.8*) и не было статистически значимого эффекта по выживаемости для летрозола по сравнению с тамоксифеном. Тем не менее статистически незначительные тенденции благоприятствуют первоначальному использованию ИА у пациентов с поражением лимфатических узлов [92].

Фулвестрант. Фулвестрант является антиэстрогеном, который относительно лишен агонистических свойств, поэтому называется чистым антиэстрогеном. Он имеет два отдельных механизма действия: 1) ингибирует транскрипцию, опосредованную E_2, способствуя связыванию корепрессоров с комплексом ЭР; 2) увеличивает скорость деградации ЭР [95]. Из-за своего эффекта — уменьшения концентрации ЭР — фулвестрант в настоящее время называют понижающим регулятором рецептора эстрогена, или SERD.

Ранние клинические испытания фулвестранта показали сравнимую активность с ингибиторами ароматазы при распространенном раке молочной железы после прогрессирования при эндокринном лечении первой линии [96]. Кроме того, было показано, что фулвестрант обладает активностью при метастатическом заболевании после прогрессирования на фоне приема ИА [97]. В проспективном исследовании фазы II, в котором пациенты в постменопаузе получали фулвестрант после прогрессирования заболевания на фоне приема ИА, 30% пациентов продемонстрировали клинический эффект через 24 недели, а предыдущий ответ на ИА не предсказывал ответ на фулвестрант [98]. Совсем недавно исследование FIRST II фазы показало, что терапия первой линии с фулвестрантом в дозе 500 мг обладает более высокой активностью по сравнению с ИА [99]. В недавнем исследовании FALCON фулвестрант в дозе 500 мг сравнивался с анастрозолом в качестве терапии первой линии у пациенток в постменопаузе с метастатическим, гормон-рецептор-положительным

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

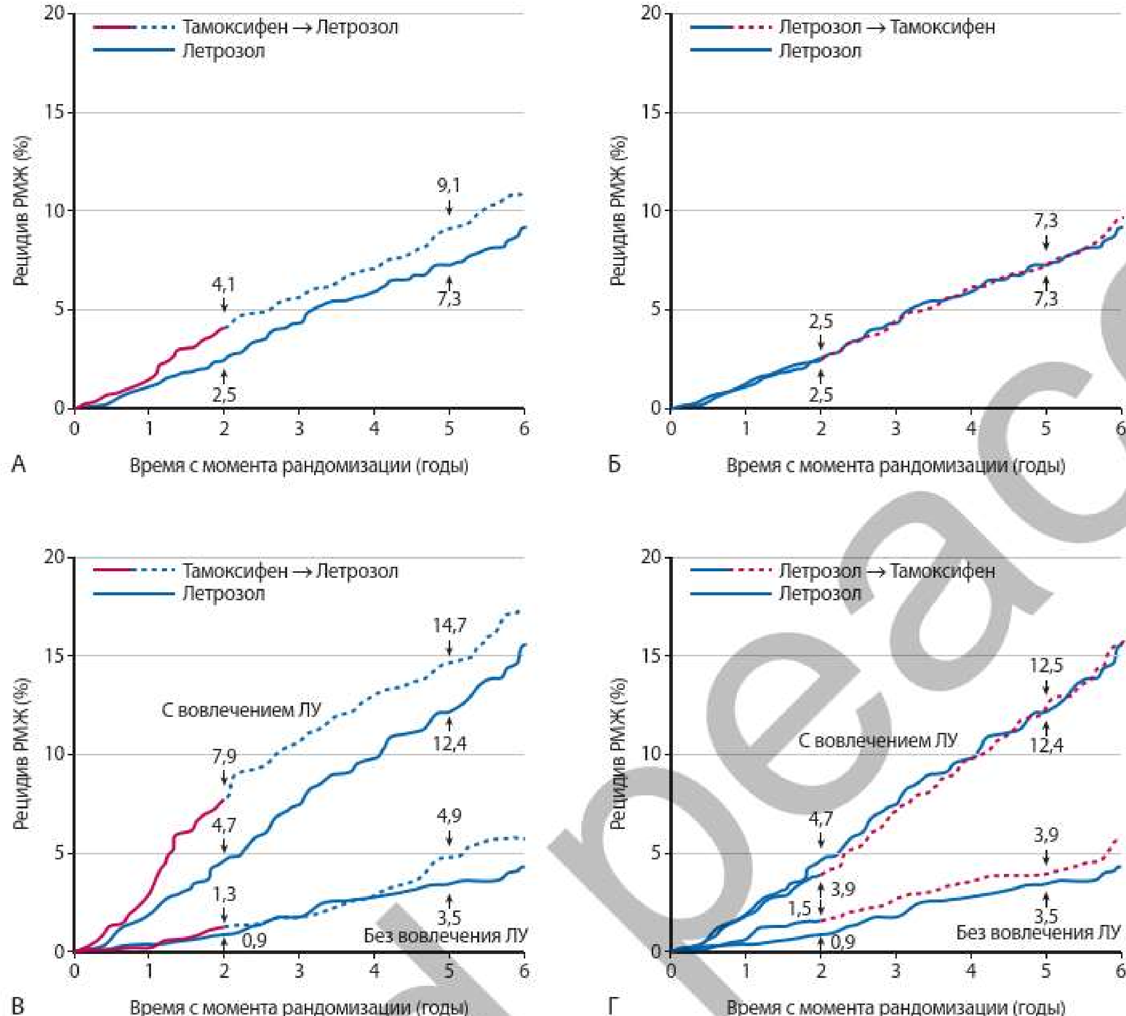


РИС. 29.8. Результаты исследования Breast International Croup 98 (BIG 98) с четырьмя группами: прием тамоксифена на протяжении 5 лет, прием летрозола на протяжении 5 лет, тамоксифена в течение 2 лет с переходом на летрозол и летрозола в течение 2 лет с переходом на тамоксифен. Графики **А-Г** иллюстрируют результаты (На основании данных группы The BIG-98 Colaborative Group: Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 361:766–776, 2009)

и HER2/*neu*-отрицательным раком молочной железы. Большинство из этих пациенток ранее не получали эндокринную терапию. Данные FALCON показали, что у пациенток, получавших фулвестрант, клинический эффект был сопоставим с таковым при приеме анастрозола. Тем не менее безрецидивный период был значительно более длительным в группе фульвестранта по сравнению с группой, принимавшей анастрозол (медианный интервал без прогрессирования = 16,6 против 13,8 месяца). Данные по выживанию были недостаточными, что требует проведения дополнительных исследований [100].

Устойчивость к эндокринному лечению

Несмотря на высокую эффективность эндокринного лечения, устойчивость к эндокринному лечению остается основным клиническим препятствием. В частности, в условиях метастатического заболевания только приблизительно 50% пациентов с ЭР+ заболеванием получат эффект от эндокринной терапии, и почти у всех пациентов с начальным эффектом от эндокринного лечения в конечном итоге развивается резистентность. Многие исследования были сосредоточены на изучении причин эндокринной резистентности, и сегодня известен ряд основных механизмов. Эти механизмы можно разделить на четыре основные группы, включая: 1) потерю экспрессии ЭР; 2) перекрестные влияния ЭР с другими сигнальными путями; 3) эпигенетические изменения, связанные с ЭР; 4) геномные аберрации *ESR1*.

Потеря экспрессии ЭР

Потеря экспрессии ЭР обнаруживается менее чем в 20% метастатических опухолей при сравнении с первичными опухолями [101]. Причина потери экспрессии ЭР не была достаточно хорошо изучена, но предполагаемые механизмы включают либо расширение ранее существовавшего ЭР-клона под селективным давлением эндокринных препаратов или транскрипционного подавления через эпигенетические механизмы. Недавнее исследование показало, что эпителиально-мезенхимальный переход и репрессор транскрипции Slug

World peace!

ингибируют транскрипцию ЭР, поддерживая последнюю теорию [102]. Генетическая делеция, вероятно, не является преобладающим механизмом, так как недавние исследования с использованием секвенирования нового поколения метастатического рака молочной железы не обнаружили значительное количество глубоких делеций *ESR1* [103].

Взаимодействие ЭР с сигнальными путями

Ряд доклинических и клинических данных выявил взаимодействие между ЭР и киназными сигнальными путями. Рецепторы тирозинкиназы (RTK), такие как ЭФРР и HER2, и передача сигналов ниже через PI3K и MAPK могут активировать альтернативные пути клеточной пролиферации и выживания, минуя ЭР-блокаду. Кроме того, эти сигнальные пути могут активировать ЭР путем посттрансляционных модификаций, таких как фосфорилирование ЭР, лиганднезависимым образом. Кроме того, ЭР может активировать транскрипцию рецепторов фактора роста и лигандов, образуя петлю положительной обратной связи. Таким образом, эти перекрестные взаимодействия подтверждают мнение о том, что при ЭР+ раке молочной железы необходимо нацеливаться как на путь ЭР, так и на пути передачи сигналов RTK [104, 105].

Эпигенетические изменения, связанные с ЭР

Этот механизм включает изменения в комплексах корегулятора ЭР и местах связывания генома ЭР (цистром ЭР). Одним из таких механизмов является регуляция коактиватора AIB1, который связан с эндокринной резистентностью в доклинических моделях и образцах тканей [106]. Аналогичным образом снижение уровня корепрессоров также связано с эндокринной резистентностью [107]. Кроме того, изменения в FOXA1 были связаны с эндокринной резистентностью, включая недавнее исследование, которое показало амплификацию FOXA1 при приобретенной эндокринной резистентности в доклинической модели [108]. Более того, ряд доклинических исследований и анализа образцов ткани опухоли показали, что устойчивость к эндокринной терапии может быть результатом перераспределения мест связывания ЭР, что приводит к измененной транскрипционной программе, и эта измененная программа может дополнительно способствовать эндокринной резистентности [109–111].

ESR1-геномные аберрации

Недавно опубликованные исследования показали, что повторяющиеся мутации в локусе *ESR1* обнаруживаются примерно в 20% образцов метастатических тканей, полученных от пациенток, которые ранее получали гормональное лечение. Эти мутации, обнаруженные в клинических образцах, были сгруппированы в точке внутри LBD. Наиболее распространенными мутациями были мутации в участках Y537 и D538. Доклинические исследования показали, что эти мутации связаны с усилением функции, которые приводят к лиганднезависимой активации ЭР [112–115]. Кроме того, эти мутации приводят к относительной устойчивости к тамоксифену и фулвестранту. Мутации Y537 и D538 находятся в спирали 12, ключевой структурной части AF2. Структурные исследования показали, что мутация Y537S ЭР стабилизирует спираль 12 в агонистической конформации, аналогично дикому типу (WT) ЭР, связанному с эстрогеном [116]. Моделирование и исследование кристаллографии мутантной структуры D538G показали, что эта мутация также стабилизирует спираль 12 в агонистической конформации в отсутствие E_2 [117]. Кроме того, исследования кристаллической структуры и имитационного моделирования тамоксифена, связанного с мутантами D538G и Y537S, показывают, что эти мутации придают измененную антагонистическую конформацию, способствующую устойчивости к антагонизму. Исследования аффинности подтверждают, что эти мутированные рецепторы имеют пониженную аффинность к тамоксифену и эстрогену [117]. Наконец, несколько исследований выявили повышенное связывание коактиватора с мутантным ЭР по сравнению с WT ЭР в лиганднезависимых условиях или в присутствии тамоксифена [112, 117].

Кроме того, был обнаружен ряд перестроек ESR1, включая перегруппировку, которая приводит к образованию белка ER-CCD170, в результате чего укороченный белок CCD170 транскрибируется с конститутивно активного промотора ESR1. Этот фьюжн-белок связан с раком молочной железы типа luminal B и в исследованиях клеточных линий вызывает эндокринную резистентность [118]. Другим таким белком является ER-YAP1, который был обнаружен в моделях ксенотрансплантатов, полученных от пациенток. Этот белок характеризуется потерей ER LBD и лиганднезависимой активностью [119].

Новые способы преодоления эндокринной резистентности

В течение последних 5 лет были одобрены два новых класса таргетных препаратов для лечения рака молочной железы ЭР+; к ним относятся ингибитор mTOR — эверолимус и ингибиторы CDK4/6 — палбоциклиб и рибоциклиб.

Обоснование нацеливания на путь PI3K/AKT/mTOR при ЭР+ раке молочной железы имеет два аспекта. Активация мутаций PIK3CA, которые часто встречаются при раке молочной железы ЭР+, являются ключевыми активаторами mTOR. Кроме того, как обсуждалось ранее, путь PI3K/AKT/mTOR является важным путем к спасению при эндокринной резистентности. Действительно, эверолимус, ингибитор mTOR, в сочетании с эксеместаном был одобрен для лечения метастатического ЭР+ рака молочной железы. Это одобрение было основано на исследовании BOLERO, в котором пациентки были рандомизированы либо в пользу одного эксеместана, либо эксеместана в сочетании с эверолимусом. Пациентки, получавшие комбинированное лечение, имели значительно улучшенную безрецидивную выживаемость со средним пролонгированием этого периода на 4,6 месяца [120].

В настоящее время есть два ингибитора CDK4/6, которые одобрены для лечения метастатического рака молочной железы. Ингибитор CDK4/6 палбоциклиб

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

был одобрен для лечения метастатического рака молочной железы ЭР+ в 2015 г., а недавно был одобрен рибоциклиб, второй ингибитор CDK4/6. CDK4/6 в комплексе с гиперфосфорилатом циклина DI Rbl обеспечивает прогрессию клеточного цикла в фазах Gl-S. Cylin DI является ключевым продуктом гена ЭР [121]. Таким образом, таргетирование активности циклин DI киназы является важным по отношению ко многим механизмам эндокринной резистентности, таким как мутации ESR1 LBD, сверхэкспрессия AIB1 и др. Палбоциклиб был одобрен в комбинации с ингибитором ароматазы после исследования PALOMA II, в котором пациенты были рандомизированы на получение летрозола или летрозола с палбоциклибом в качестве лечения первой линии для ЭР+ метастатического заболевания. Пациенты, которые получали комбинированное лечение, имели значительно более длительный безрецидивный период (24,8 против 14,5 месяца) [122].

Совсем недавно было опубликовано исследование PALOMA III, которое привело к утверждению комбинации палбоциклиба с фулвестрантом. В этом исследовании пациентки, ранее получавшие эндокринное лечение, были рандомизированы на прием фулвестранта или фулвестранта и палбоциклиба, и пациентки в комбинированной группе имели более длительный безрецидивный период (9,5 против 4,6 месяца) [123]. Рибоциклиб, ингибитор CDK4/6, был недавно одобрен для лечения первой линии ЭР+ метастатического заболевания в сочетании с ингибитором ароматазы. Одобрение основано на MONALEESA-2, в котором пациентки с метастатическим раком молочной железы ЭР+ без предшествующего лечения были рандомизированы на получение рибоциклиба с летрозолом или только летрозола. Пациентки в группе комбинированного лечения имели значительно более длительный безрецидивный период (ОР 0,55) [124].

Рак предстательной железы

- Рак предстательной железы является третьей по значимости причиной смерти от рака у мужчин в Соединенных Штатах и в основном обусловлен изменениями в регуляции и функции гормон-активируемого андрогенного рецептора (АР).
- Экспрессия сывороточного простат-специфического антигена (ПСА) используется в качестве биомаркера для оценки развития и прогрессирования рака простаты и информирования о возможных вариантах лечения. Тем не менее, поскольку рак предстательной железы более низкой стадии может быть индолентным и не иметь клинического значения, использование скрининга ПСА в последние годы подверглось тщательному изучению.
- Запущенная или метастатическая, гормонально-рефрактерная стадия рака предстательной железы, называемая кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КР РПЖ), остается смертельной и вызывается целым рядом механизмов, большинство из которых включают изменения самого АР. Значительные успехи были достигнуты в доступной терапии КР РПЖ, включая использование ингибитора синтеза андрогенов абиратерона и ингибитора АР энзалутамида.

Распространенность

Рак простаты является третьей по значимости причиной смерти от рака у американских мужчин после рака легких и рака толстой кишки и прямой кишки. Приблизительно 161 360 мужчин диагностированы и 26 730 мужчин умерло от рака простаты в Соединенных Штатах в 2017 г. [125]. За последние 2 десятилетия заболеваемость раком простаты экспоненциально возросла, при этом наблюдалось более постепенное увеличение числа связанных с болезнями смертей. Увеличение выявления отражает не только старение населения, но и использование более чувствительных методов скрининга, таких как измерение сывороточного простат-специфического антигена (ПСА) [126], впервые введенного в середине 1980-х годов. И наоборот, резкое снижение заболеваемости раком предстательной железы более чем на 10% ежегодно в период с 2010 по 2013 г. можно объяснить снижением количества обследований ПСА, вызванных растущей обеспокоенностью по поводу гипердиагностики и чрезмерного лечения [127].

Поскольку рак предстательной железы в более низкой стадии может не иметь клинического значения, скрининг с помощью ПСА подвергся значительному анализу, и для него были реализованы многочисленные варианты. К ним относится анализ соотношения свободного и связанного ПСА в кровотоке, скорректированного по возрасту ПСА и времени удвоения ПСА, результаты которого оказались противоречивыми [128–132]. Поэтому различные профессиональные общества предоставили рекомендации для скрининга ПСА, а также аргументы как за, так и против, но в настоящее время не существует общего согласия [133, 134]. Однако всплеск популярности подхода «динамического наблюдения» при лечении пациентов с раком предстательной железы низкого риска (определяется как клиническая стадия T1/T2a, сумма баллов по шкале Глисона 6 или менее, и уровень ПСА в сыворотке крови менее 10 нг/мл) был отмечен и коррелировал с улучшением клинического исхода у этих пациентов [135].

Мировая заболеваемость раком предстательной железы существенно различается; различия между странами могут отражать различия в факторах риска или использовании методов скрининга и диагностики. В Европе общий уровень заболеваемости в 2012 г. составил 92,1 на 100 000, при этом самый высокий стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости зарегистрирован в Норвегии (193,2 на 100 000 человек) и самый низкий в Албании (24,8 на 100 000 человек) [136].

Во всем мире рак предстательной железы является вторым наиболее распространенным раком у мужчин и четвертым наиболее распространенным раком в целом. Самая высокая заболеваемость в Австралии/Новой Зеландии и самая низкая в Южной и Центральной Азии, хотя это может частично отражать различное качество регистрации данных [137].

World peace!

Эндокринология рака предстательной железы

Андрогены

Гормональные факторы, в частности циркулирующие андрогены, играют важную роль в инициации и прогрессировании рака предстательной железы. У мужчин, перенесших хирургическую орхиэктомию в раннем возрасте (например, традиционно орхиэктомия выполнялась у евнухов, служивших у императора Китая или у итальянских певцов-кастратов [138]), в конечном итоге формируется непальпируемая или рудиментарная простата, и теоретически у них редко развивается рак предстательной железы, хотя последний трудно документировать в опубликованной литературе [139]. Самым важным достижением в нашем понимании взаимосвязи между гормонами и простатой, однако, является работа Чарльза Хаггинса, которая в итоге привела к присуждению ему Нобелевской премии в 1966 г. Новизна открытий Хаггинса заключалась в том, что мужские гормоны андрогены (наиболее известным из которых является тестостерон) стимулировали рост опухолей простаты и повышали выживаемость опухолевых клеток [140]. Хаггинс продемонстрировал, что орхиэктомия контролирует рост опухолей у мужчин с метастатическим раком предстательной железы, по крайней мере временно, и продлевает их выживание. Последующие исследования псевдогермафродитов Доминиканской Республики и других мужчин, у которых врожденно отсутствует фермент 5α-редуктаза типа II, участвующий в синтезе андрогенов, помогли подтвердить важность андрогенов в росте и развитии простаты [141, 142]. С тех пор общепризнанным является факт, что тестостерон и 5α-восстановленный продукт тестостерона, дигидротестостерон (ДГТ), связывает и контролирует функцию АР, гормон-регулируемого транскрипционного фактора, который служит основным регулятором нормального роста простаты и опухолей предстательной железы. Приблизительно 7000 мкг тестостерона ежедневно выделяется яичками, из которых 500 мкг превращаются в ДГТ в различных периферических тканях (*рис. 29.9*); дополнительно 5% от общего количества андрогенов вырабатывается надпочечниками. Эти андрогены включают тестостерон, а также преандрогены, такие как андростендион, дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и ДГЭА-сульфат, которые также превращаются в ДГТ в периферических тканях. Кроме того, большая часть ДГТ в доброкачественных и злокачественных тканях предстательной железы производится локально из циркулирующих предшественников. Поэтому приблизительно 40% внутрипростатического ДГТ происходит из стероидов надпочечникового происхождения.

Рецептор адрогена

В своем не связанном с гормонами состоянии АР локализуется в цитоплазме клеток-мишеней в комплексе с молекулярными шаперонами, такими как Hsp70, Hsp90 и иммунофилинами [143]. В присутствии андрогенов рецептор претерпевает ряд структурных изменений и перемещается из цитоплазмы в ядро, где он распознает и связывается со специфическими последовательностями ДНК, известными как элементы ответа АР (ARE). Связывание с ARE облегчается взаимодействием АР с рядом взаимодействующих факторов транскрипции и белков корегулятора и приводит к экспрессии специфических генов, некоторые из которых участвуют в росте клеток простаты (в том числе раковых). АР, как и другие члены семейства ядерных рецепторов, состоит из N-концевого домена, высококонсервативного DBD, карбоксиконцевого LBD и шарнирной области (которая соединяет LBD с DBD). Для большинства ядерных рецепторов трансактивация происходит через область в LBD, называемую функцией активации 2 (AF2), которая облегчает лигандзависимую активацию транскрипции [144, 145]. LBD состоит из 12 спиральных структур, и после связывания гормона 12-я спираль реорганизуется в конформацию агониста, создавая гидрофобную поверхность, называемую «карманом коактиватора» для тканеспецифического связывания коактиватора. Коактиваторы связываются с этой гормон-индуцированной конформацией посредством консервативной последовательности «LXXLL» для усиления транскрипционной активности рецептора [146–148]. Все клинически одобренные анти-андрогены, нацеленные на АР, для терапии рака предстательной железы (более подробно описано далее в этой главе) функционируют, конкурируя с эндогенными андрогенами для лиганд-связывающего кармана АР. Как ни парадоксально, большая часть трансактивирующей функции рецептора находится на N-конце АР, подразделенном на единицы трансактивации (τ1: аминокислоты от 100 до 360) и (τ5:аминокислоты от 360 до 528) [149]. Хотя нацеливание на N-конец АР исторически было сложным делом из-за отсутствия ферментативной активности или жестких связывающих участков в этом домене [150], недавно были сделаны определенные успехи.

Механизмы резистентности к эндокринной терапии

Несмотря на эффективность эндокринной терапии при раке предстательной железы, внутренняя и приобретенная резистентность остается клинической проблемой. Как правило, после первоначального ответа на антиандрогенное лечение опухоли будут прогрессировать, что обычно согласуется с увеличением уровня ПСА в сыворотке крови. Могут возникнуть вторичные реакции на блокаду надпочечниковых андрогенов, о чем свидетельствует снижение уровня ПСА на 50% или более, часто уменьшение боли и снижение утомляемости, но редко объективная регрессия массы опухоли или уменьшение поражения костей. Эта стадия рака простаты, резистентная к гормональной терапии, остается неизлечимой до настоящего времени и называется КР РПЖ. КР РПЖ вызывается множеством механизмов, большинство из которых включает в себя изменения самой АР. Например, АР может развивать гиперчувствительность к остаточным андрогенам или приобретать способность активироваться независимым от лиганда образом посредством мутаций

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

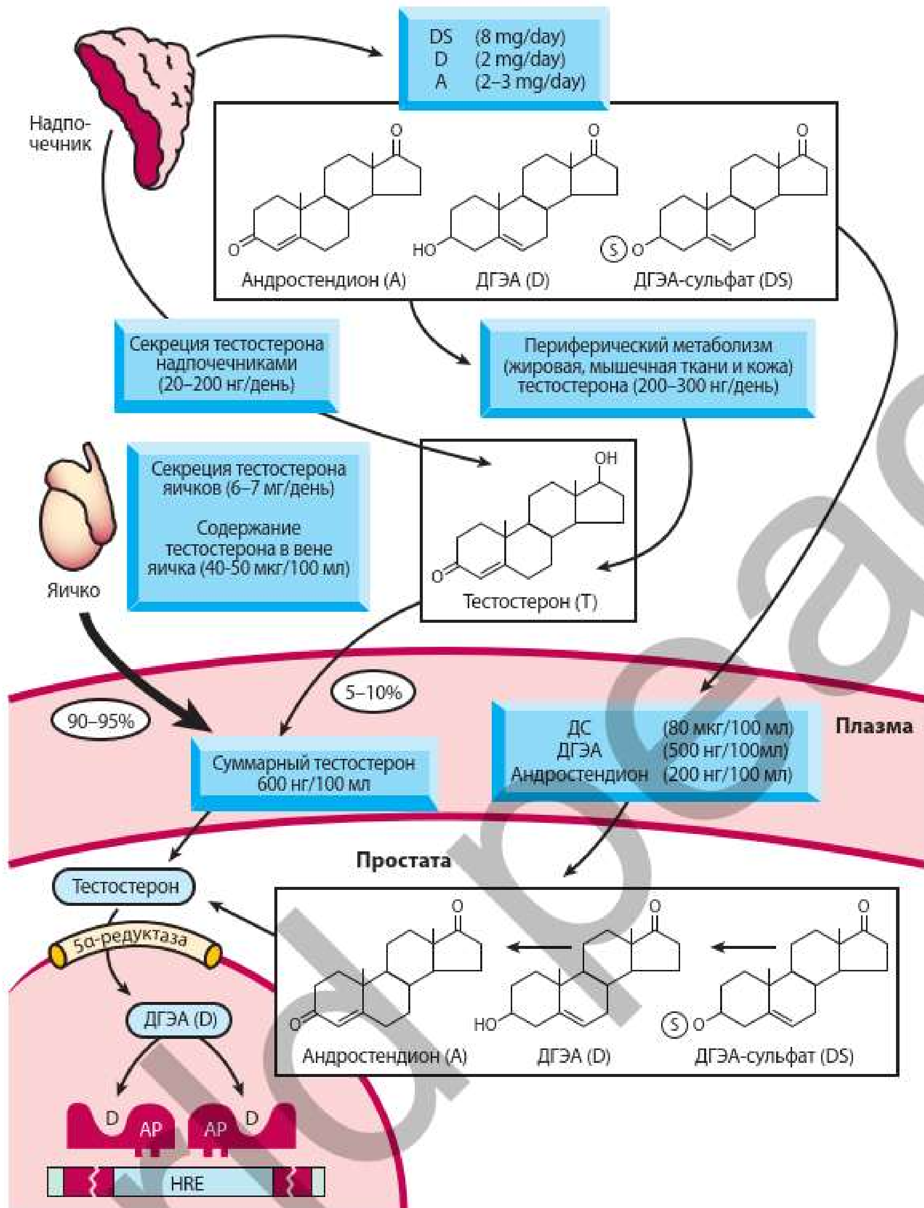


РИС. 29.9. Схематическое представление источников гормонов, доступных для ткани предстательной железы (Из: Santen R: Endocrine responsive cancer. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen ПР, eds. Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed, Philadelphia, 2008, Saunders)

или изменений ключевых сайтов фосфорилирования на рецепторе. Совсем недавно наблюдалось появление вариантов АР, в которых отсутствуют некоторые или большинство регуляторных доменов полноразмерного АР [152]. Эти варианты АР являются конститутивно активными и не реагируют на антиандрогенное лечение. Их значение остается неясным, хотя они были связаны с устойчивостью к гормональной терапии [153]. Кроме того, еще предстоит полностью понять, как и почему экспрессируются большинство из этих вариантов; гипотезы варьируются от изменений в экспрессии фактора сплайсинга до селективной амплификации или перестройки самого локуса гена *АР* [154].

Показано, что ряд путей факторов роста активируется при раке предстательной железы и также приводит к андрогеннезависимой активации АР [155]. Например, сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/AKT регулирует активность АР посредством фосфорилирования самого рецептора, а также нижестоящих мишеней, что приводит к устойчивости к апоптозу и увеличению выживаемости клеток [156, 157]. Кроме того, мутации или инактивация PTEN обычно обнаруживаются при распространенном раке предстательной железы. PTEN является фосфатазой, которая дефосфорилирует и инактивирует PI3K. С мутационной инактивацией PTEN происходит ассоциированная активация фосфорилированного активированного AKT, а также последующая активация mTOR. Это в свою очередь приводит к значительным изменениям пролиферации клеток. Другие общие генетические изменения при раке предстательной железы включают потерю NKX3.1 и повторяющиеся мутации в *MED12, FOXA1* и *SPOP*, хотя

точные механизмы, с помощью которых они приводят к прогрессированию рака предстательной железы, еще предстоит полностью понять [158].

Этиология и факторы риска

Первичные немодифицируемые факторы риска развития рака предстательной железы включают возраст, расу и семейный анамнез [159]. Регистр SEER сообщает, что частота возникновения рака простаты увеличивается с 9,2 на 100 000 в возрасте от 40 до 44 лет до 984,8 на 100 000 в возрасте от 70 до 74 лет [160]. Заболеваемость увеличивается среди афроамериканских мужчин с поправкой на возрастной коэффициент риска 1,73 (95% ДИ, 1,23–2,45). Их уровень смертности почти вдвое выше, чем среди мужчин европеоидной расы. Генетические факторы также важны; ОР для мужчины с одним родственником первой степени с раком предстательной железы увеличивается более чем в 2 раза, причем еще более высок риск с множественными родственниками первой степени [161, 162]. В целом, мужчины с раком простаты сообщают о положительном семейном анамнезе в 3,1–4,3 раза чаще, чем мужчины без рака предстательной железы, и исследования близнецов показали генетический компонент в 42% (95% ДИ, от 0,29 до 0,50) [163].

Генетические изменения

Последние полногеномные исследования выявили 46 локусов чувствительности при раке предстательной железы [164]. Гены-кандидаты, основанные на анализе сцепления, включают *BRCA2* [165]. *BRCA2*, но не *BRCA1*, также связан с раком предстательной железы у евреев-ашкенази, в то время как большинство исследований в общих популяциях не обнаруживают этой ассоциации [166]. Также часто наблюдаются мутации и изменения самого АР. Хотя частота мутаций АР при раке предстательной железы на ранней стадии довольно низкая [167, 168], она значительно увеличивается (до 40%) по мере прогрессирования рака [169]. На частоту и тип мутации, по-видимому, влияет избирательное воздействие, а именно то, которое оказывает антиандрогенное лечение. Например, у мужчин, получавших флутамид, наблюдается более высокий уровень мутаций (в основном в участке 877) по сравнению с мужчинами, не получающими антиандрогены [170]. В нескольких эпидемиологических исследованиях также сообщалось о корреляции между числом повторов полиглутамина (CAG) на АР и частотой возникновения рака простаты, но другие исследования не смогли подтвердить эти наблюдения [171].

Другие кандидатные гены, вовлеченные в развитие рака предстательной железы, включают металлзависимую гидролазу *ELAC/HPC2* [172, 173], *RNASEL* (эндорибо-нуклеазу), macrophage scavenger receptor 1 gene (*MSR1*), *CYP17A1* (фермент цитохрома P450, ответственный за 17-гидроксилирование стероидов) и *SRD5A2* (преобладающая форма 5α-редуктазы в простате) [171]. Кроме того, слияния между генами транскрипционных факторов семейства ETS (например, *EGR* и *ETV1*) и *TMPRSS2* обычно встречаются при раке предстательной железы (т.е. более чем в 90% из 57% опухолей, которые сверхэкспрессируют *EGR* или слияние между *TMPRSS2* и геном *ETS* [*ETV1*]) и могут играть этиологическую роль [158, 174].

Модифицируемые факторы риска

Модифицируемые факторы риска, которые были предложены, включают диету, ИМТ, курение и физическую активность. Значительные различия в стандартизированных по возрасту глобальных показателях заболеваемости дают убедительные доказательства того, что факторы риска, связанные с питанием и окружающей средой, играют главную роль в риске. Различные рационы с высоким содержанием жиров, красного мяса, зеленого чая или соевых продуктов дают потенциальные объяснения различий в уровне заболеваемости раком предстательной железы среди разных групп населения [175–177]. Некоторые исследования типа случай-контроль, изучавшие западную диету, продемонстрировали ее ассоциацию с риском развития рака простаты, но эти исследования не доказывали причинно-следственную связь [178–180]. Недавно было сообщено о корреляции между диетой и изменениями в эпигеноме рака простаты [181]. Другие полагают, что такие компоненты овощей, как ликопин или антиоксиданты, витамин Е и селен могут снизить риск рака простаты. Однако результаты изучения пищевых компонентов были неоднозначными, возможно, отчасти из-за трудностей с точной регистрацией истинного потребления витаминов и минералов. Удивительно, но исследования, в том числе исследование по профилактике рака и исследование диеты и здоровья Американской ассоциации пенсионеров и Национального института здравоохранения, показывают, что у принимающих поливитамины был более высокий риск смертельного рака простаты по сравнению с теми мужчинами, которые не принимали поливитамины [182, 183]. Одно исследование, а именно «Исследование по профилактике рака» с помощью альфа-токоферола и бета-каротина, в котором пожилые финские курильщики получали дополнительно альфа-токоферол (50 мг в день), продемонстрировало снижение риска рака простаты [184]. Тем не менее «Исследование по профилактике рака» с помощью селена и витамина Е, включившее более 35 000 мужчин, не обнаружило связи между риском рака предстательной железы и ни витамином Е, ни селеном [185]. Таким образом, проспективные исследования диетических факторов и добавок не подтвердили положительного влияния любого из этих компонентов [186, 187].

Воспаление

Хроническое или рецидивирующее воспаление может играть роль в развитии рака простаты. Простатит, диагностированный по симптомам, встречается у 9% мужчин в возрасте от 40 до 79 лет [171]. Воспалительные клетки выделяют оксиданты, которые могут привести к повреждению ДНК и выступать инициаторами рака простаты. В качестве предшественника интраэпителиальной неоплазии предстательной железы и рака предстательной железы было предложено поражение, называемое «пролиферативная воспалительная

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

атрофия» [188]. Хроническое воспаление связано с пролиферативной воспалительной атрофией и признаками молекулярного стресса, такими как высокий уровень глутатион-S-трансферазы A1 и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Эти наблюдения позволяют предположить, что воспаление усиливает окислительный стресс, в свою очередь вызывающий повреждения ДНК, которые затем могут способствовать развитию рака предстательной железы.

Профилактика

В большом рандомизированном контролируемом исследовании, посвященном профилактике рака предстательной железы (PCPT), была проверена гипотеза о том, что уменьшение образования ДГТ с помощью финастерида [189], ингибитора 5α-редуктазы II типа, может снизить частоту возникновения рака предстательной железы. Исследование, начатое в 1993 г. и включившее 18 882 мужчин в возрасте 55 лет и старше с нормальным результатом пальцевого ректальным исследования (ПРИ) и начальным ПСА 3,0 нг/мл или ниже, включило 9060 мужчин в окончательный анализ. Биопсию проводили в конце исследования (7 лет) или по клиническим показаниям (например, аномальное ПРИ или скорректированный ПСА 4,0 нг/мл или выше). По истечении 7 лет терапии для анализа были доступны 4368 мужчин, получавших финастерид, и 4692, получавших плацебо. В группе финастерида наблюдалось снижение диагноза рака простаты на 24,8% (95% ДИ, 18,6–30,6; P < 0,001). Тем не менее опухоли 7–10-й степени по шкале Глисона встречались на 15% чаще у мужчин, получавших финастерид (280 из 757 опухолей, или 37%), чем плацебо (237 из 1068 опухолей, или 22%; p < 0,001). Заболевание высокой степени злокачественности наблюдалось у 6,4% в группе финастерида и 5,1% в группе плацебо. Пять смертей из-за рака простаты произошли в каждой группе исследования. Побочные эффекты в группе финастерида включали снижение объема эякулята, эректильную дисфункцию, утрату либидо и гинекомастию (P < 0,001 по сравнению с плацебо), но относительный риск этих побочных эффектов составлял только от 1 до 13%. Эти результаты стимулировали множество последующих исследований, чтобы определить возможные причины увеличения числа поражений высокой степени. Одним из эффектов финастерида является уменьшение нормального объема простаты до 50% от исходного размера. Поэтому теоретически возможно, что биопсия более крупных простат (т.е. мужчин, получавших плацебо) приведет к меньшему количеству выявленных раковых заболеваний высокой степени и что истинная частота будет одинаковой в обеих группах. Примечательно, что подобный эффект был продемонстрирован в ретроспективных обзорах [190, 191]. Результаты могут быть обусловлены отбором андрогеннезависимых клонов, индуцированных более низким внутрипростатическим ДГТ, как это наблюдалось у гипогонадных мужчин с раком простаты [189, 192]. Полиморфизмы генов, участвующих в метаболизме эстрогена, которые связаны с повышенным риском рака простаты, также могут быть причиной [193]. Так как система классификации Глисона была создана на основе опухолей простаты, которые не подвергались лечению [194], финастерид мог повлиять на постановку диагноза рака высокой степени, модулируя влияние эпителия [195, 196]. Несмотря на доказательства того, что финастерид действительно снижает частоту возникновения рака предстательной железы низкой степени злокачественности, в настоящее время продолжается дискуссия о том, следует ли его использовать в профилактике рака предстательной железы. Анализ последствий для жизни, побочных эффектов (например, эректильной дисфункции, потери либидо и гинекомастии) и экономической эффективности не показал необходимости применения финастерида для профилактики рака предстательной железы [197].

Исследование по уменьшению случаев рака предстательной железы с помощью дутастерида (REDUCE) исследовало возможность того, что блокирование 5α-редуктазы I и II типа может быть лучше, чем блокирование только II типа [198]. Дутастерид, одобренный в 2002 г., блокирует как I, так и II подтипы 5α-редуктазы и предположительно может быть лучше для профилактики рака простаты. Дутастерид, по сравнению с финастеридом, вызывает большее снижение уровней ДГТ как в сыворотке (94,7 против 70,8%), так и в ткани простаты (более 90 против 68–86%) [199, 200]. В исследование REDUCE было включено 6729 мужчин со следующими характеристиками: возраст от 50 до 75 лет, начальный уровень ПСА от 2,5 до 10 нг/мл и отрицательная биопсия в момент включения в исследование. Среди мужчин, рандомизированных для получения 0,5 мг/сут дутастерида (n = 3305) или плацебо (n = 3424), 659 и 858 соответственно заболели раком простаты в течение 4-летнего периода исследования, продемонстрировав 22,8% (95% ДИ, 0,152 до 0,298) снижения ОР рака предстательной железы в группе лечения. Однако в отличие от исследования PCPT, в группе дутастерида не было отмечено повышенного риска возникновения рака высоких степеней [201]. Несмотря на то что отсутствие увеличения рака высокой степени в исследовании REDUCE, как и в PCPT, подтверждает, что результат был артефактом, эти исследования были разработаны по-разному. Самое главное, что участники исследования REDUCE проходили биопсию в начале исследования и были включены только в том случае, если биопсия была отрицательной. Таким образом, в исследовании PCPT у некоторых пациентов мог быть скрытый рак простаты, который не был обнаружен до начала исследования.

Эпидемиологические и вторичные данные о конечных точках указывают на то, что другие подходы, такие как добавление селена, витамина E и ликопена, могут предотвратить рак предстательной железы, но имеющиеся данные не поддерживают подобных заключений. Исследование по профилактике рака с помощью селена и витамина E (SELECT) рандомизировало 34 887 мужчин в возрасте 55 лет и старше (50+ лет для афроамериканцев) с нормальным ПРИ и ПСА= 4,0 нг/мл или менее для получения селена, витамина E, обоих агентов или плацебо [202]. Значительных различий в заболеваемости раком предстательной железы не наблюдалось, и исследование было остановлено в 2008 г.

Vollmer Verlag!

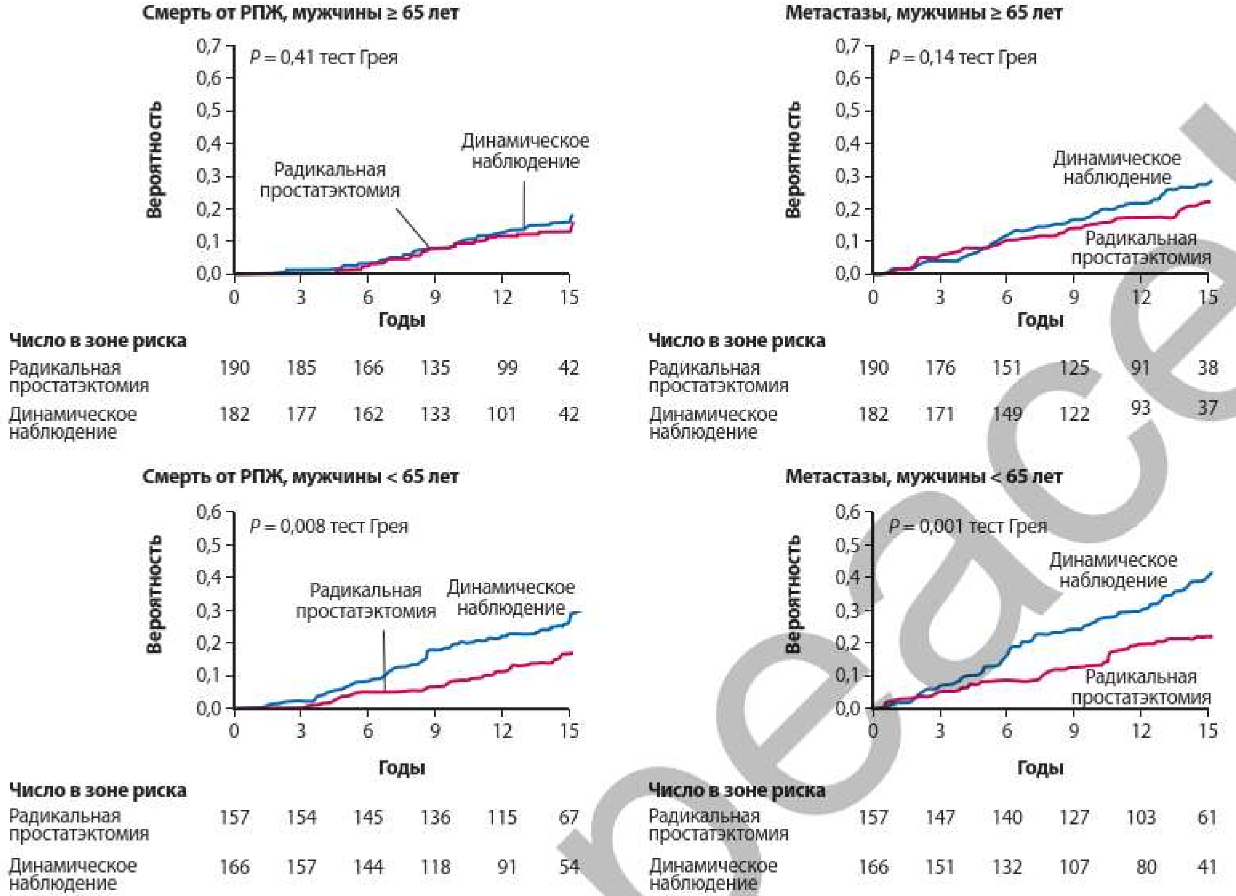


РИС. 29.10. Смерть от рака простаты у мужчин, которым была выполнена радикальная простатэктомия в сравнении с динамическим наблюдением. Панели с маркировкой, относящиеся к конкретным подгруппам (Из: Bill-Axelsen A, Holmberg L, Ruutu M, et al: Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 364[18]:1708–1717, 2011)

Примечательно, что длительное наблюдение до 2011 г. продемонстрировало фактически повышенный риск развития рака предстательной железы при применении витамина E [203].

Стратегии лечения при локализованном заболевании

Для лечения локализованного рака предстательной железы рекомендуются три конкурирующих стратегии: активное наблюдение, радикальная простатэктомия и лучевая терапия. Ключевой вопрос заключается в том, продлевает ли радикальная простатэктомия безрецидивную выживаемость (БРВ) и общую выживаемость по сравнению с наблюдением. Эта проблема была недавно исследована в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании, сравнивающем радикальную простатэктомию с наблюдением у мужчин с клинически локализованным заболеванием [204]: 695 мужчин с локализованным раком простаты, с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет, средний возраст 64,7 года, были рандомизированы и наблюдались в среднем 8,2 года (*рис. 29.10*). На момент первоначального исследования 83 мужчины в хирургической группе и 106 в группе наблюдения умерли (от всех причин) (P = 0,04). Смерть была вызвана раком простаты в 8,6% хирургической группы и 14,5% в группе наблюдения. Разница в показателях смертности стала больше за 10-летний период времени (5,3 процентных пункта), чем за 5-летний период времени (2,0 процентных пункта). Риск отдаленных метастазов был снижен до 1,7 с 10,2% с помощью хирургического вмешательства, а частота локальной прогрессии с 25,1 до 19,1%. Дальнейшее наблюдение в 2008 и 2011 годах подтвердило снижение смертности от рака простаты у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство [205, 206]. Хотя это исследование демонстрирует улучшение как ОВ, так и БРВ после операции, эффект довольно небольшой. Тем не менее снижение частоты метастазов и местного прогрессирования опухоли можно считать клинически значимым [204, 206].

Обсервационные исследования, проведенные в течение нескольких десятилетий, продемонстрировали эффективность лучевой терапии (как в обычном формате, так и в виде брахитерапии) в качестве окончательной терапии у мужчин с раком простаты и в качестве альтернативы хирургической простатэктомии. Недавние исследования касались того, повышает ли неоадъювантная или адъювантная терапия андрогенной деприваци общую эффективность терапии у мужчин с агрессивным заболеванием. Исследование онкологической группы по радиационной терапии (RTOG) 86–10

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

исследовало роль неоадъювантной эндокринной терапии до облучения. Частота локального прогрессирования через 5 лет составила 46% для пациентов с опухолями Т2–4, получающих адъювантную гормональную терапию, и 71% для тех, кто получал только радиацию (P = 0,001), но различий в ОВ не отмечено. Исследования, изучающие неоадъювантную гормональную терапию до простатэктомии, не демонстрируют изменений в выживаемости по конкретным причинам, но показывают более низкий риск положительного края резекции во время операции. В настоящее время проводятся текущие клинические испытания, посвященные изучению неоадъювантного абиратерона, необратимого ингибитора 17α-гидроксилазы/С17,20-лиазы (CYP17A1), который одобрен для лечения КР-РПЖ.

Лучевая терапия с сопутствующей (адъювантной) терапией андрогенной депривации была предметом двух рандомизированных исследований [207, 208]. В исследовании RTOG участвовали пациенты с заболеваниями T_3 и T_4, которым была назначена лучевая терапия с последующей медицинской кастрацией с помощью гозерелина, начиная с последней недели облучения [209]. 5-летняя БРВ составила 60% для группы гозерелина и 44% — в группе только радиации (P < 0,0001). Только подгруппа мужчин с опухолями 8–10 баллов по шкале Глисона получила выживаемость от 66 до 55% (P = 0,03). Тем не менее 10-летнее наблюдение продемонстрировало увеличение выживаемости для всех пациентов, получавших адъювантную гормональную терапию при многомерном анализе (ОР, 1,3; P < 0,001). БРВ также увеличилась (ОР, 2,2; P = 0,0003) [209]. В аналогичном исследовании EORTC 5-летняя БРВ составила 85% в группе, получавшей адъювантную гормональную терапию (гозерелин), против 48% в группе, получавшей только лучевую терапию (P = 0,001) Важно отметить, что ОВ была значительно увеличена в группе адъювантной гормональной терапии (79 против 62%; P = 0,001).

Большинство данных поддерживают использование адъювантной гормональной терапии у пациентов, подвергающихся лучевой терапии, в качестве окончательного лечения рака предстательной железы, но только для локализованного или местно-распространенного заболевания высокого риска [210, 211]. Анализ объединенных данных из неоадъювантных и адъювантных исследований RTOG показал, что ключевым соображением может быть необходимость долгосрочной, а не краткосрочной гормональной терапии в подходах неоадъювантной или адъювантной терапии [211]. У тех мужчин, которые получают кратковременную гормональную терапию (гозерелин и флутамид в течение 2 месяцев до и 2 месяцев после лучевой терапии), статистически значимые улучшения наблюдались в сроках выживаемости без отдаленных метастазов и без определяемого заболевания, но не общей выживаемости. Только длительная адъювантная терапия улучшила ОВ, и только в подгруппе мужчин с опухолями Глисона от 7 до 10 баллов. Эти выводы относительно долговременной и краткосрочной адъювантной гормональной терапии были дополнительно подтверждены нерандомизированным канадским исследованием [212].

Использование антиандрогенной терапии не показано для клинически локализованного заболевания. Программа раннего рака простаты (EPC) изучала использование 150 мг бикалутамида в дополнение к стандартному лечению (лучевая терапия, простатэктомия или наблюдение) для клинически локализованного заболевания (71% из 2285 пациентов) или местно-распространенного, но неметастатического заболевания (29%) [213]. При среднем периоде наблюдения 9,7 года БРВ была значительно улучшена в группе бикалутамида (ОР 0,85; P = 0,001), хотя не было значительного улучшения ОВ. Пациенты с местно-распространенным заболеванием, получавшие лучевую терапию, получили наибольшую пользу с точки зрения ОВ. Тем не менее пациенты с локализованным заболеванием не имели преимуществ ни по БРВ, ни по ОВ [213].

Терапия местно-распространенных или метастатических заболеваний

Депривация андрогенов представляет собой самую раннюю форму системной терапии местно-распространенного и метастатического рака предстательной железы, и обсервационные исследования продемонстрировали ее эффективность. Исторически использовались три метода: хирургическая кастрация, высокие дозы эстрогена и аналоги агонистов ГнРГ. Хирургическая кастрация, а также высокие дозы эстрогена в форме ДЭС, использовались в качестве лечения рака предстательной железы с 1940-х годов. В исследованиях VACURG 5 мг ДЭС снижали частоту рецидивов рака предстательной железы, но увеличивали смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. После этого наблюдения тщательные исследования доза-ответ показали, что 3 мг ДЭС ежедневно минимизируют риск прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний и максимизируют свой лечебный эффект на РПЖ. Гинекомастия и импотенция являются основными побочными эффектами. Однако ДЭС больше не доступен в Соединенных Штатах.

В настоящее время доступны аналоги суперагонистов или антагонистов ГнРГ, которые подавляют тестостерон до уровня кастрации и вызывают опухолевые реакции, эквивалентные реакциям, индуцированным кастрацией. Сравнение различных монотерапий было предметом метаанализа, включающего 10 отдельных испытаний, в которых был сделан вывод, что орхиэктомия [214], аналоги аГнРГ и ДЭС приводят к эквивалентной выживаемости у мужчин, и в настоящее время не существует различий между различными аналогами ГнРГ. Выбор между хирургической кастрацией и аГнРГ представляет собой серьезный вопрос. Хирургическая орхиэктомия вызывает быстрое снижение уровня андрогена в сыворотке; не требует длительного соблюдения пациентом режима и эффективен в индукции регрессии опухоли почти у 90% пациентов. Однако более половины мужчин в Соединенных Штатах предпочитают фармакологическую кастрацию в качестве средства, позволяющего избежать хирургического вмешательства, скорее всего из-за психологического воздействия кастрации.

Molui peace!

Высокоэффективные аналоги агонистов ГнРГ были одобрены для использования при раке предстательной железы и эффективно производят «фармакологическую орхиэктомию». Эти соединения парадоксальным образом ингибируют секрецию ЛГ гипофизом, подавляя выработку тестостерона в яичках. Первоначально назначение аГнРГ увеличивает ЛГ в 3–4 раза, а тестостерон — в два раза в течение 1–2 недель. После этого ЛГ резко подавляется, и уровень тестостерона в плазме падает с приблизительно 500 нг/дл до уровней кастрации 15 нг/дл. Гормональное торможение продолжается до 2 лет непрерывной терапии. Первоначальное повышение уровня тестостерона вызывает кратковременную вспышку заболевания у 5–10% пациентов, вызывая объективное увеличение размера опухоли примерно у 3% пациентов и субъективное увеличение боли в костях от метастазов у остальных. Хотя опухолевая вспышка обычно временная, у некоторых пациентов наблюдались тяжелые реакции, приводящие к компрессии спинного мозга или смерти. Исходя из этого необходимо вводить антиандроген, такой как бикалутамид, в течение первых нескольких недель терапии аГнРГ.

Более новые антагонисты рецептора ГнРГ были разработаны для блокирования взаимодействия ГнРГ с его рецептором в гипофизе, что приводит к немедленному и значительному снижению уровней ЛГ и тестостерона, не вызывая явления вспышки. В фазе III рандомизированное клиническое исследование дегареликса, одобренное FDA в 2008 г. для пациентов с запущенным раком предстательной железы, продемонстрировало равную эффективность по сравнению с лейпролидом по снижению уровня тестостерона до кастрационного уровня [215]. Примечательно, что дегареликс подавлял уровни тестостерона и ПСА значительно быстрее и ни у одного пациента не наблюдалось всплеска тестостерона по сравнению с 81% пациентов, получавших лейпролид.

Основное обоснование использования аГнРГ заключается в том, чтобы индуцировать кастрационные уровни тестостерона без необходимости хирургического удаления яичек. Уровень тестостерона и ДГТ у пациентов, получавших аГнРГ или орхиэктомию, снижается в одинаковой степени. Объективно регрессия возникают так же часто, как и при орхиэктомии, а метаанализ, включивший 10 рандомизированных контролируемых исследований с 1908 пациентами [214], предоставил доказательства того, что медицинская и хирургическая кастрация оказывают одинаковые клинические эффекты. Первоначально основной проблемой при лечении аГнРГ было требование ежедневного подкожного введения, что создавало возможность несоблюдения режима и неполного подавления андрогенов. В настоящее время доступны препараты третьего поколения, которые позволяют делать инъекции с интервалом от 3 до 6 месяцев или 1 раз в год устанавливать импланты. Эти биоразлагаемые препараты оказываются высокоэффективными, хорошо переносимыми и приемлемыми для пациентов. Поскольку некоторые андроген-чувствительные клетки остаются в опухолях предстательной железы после рецидива на фоне приема аГнРГ, рекомендуется долгосрочный (предпочтительно пожизненный) прием аГнРГ.

Гормональная терапия при местно-распространенном или метастатическом заболевании

Исторически примерно 25% мужчин страдали от метастатического или ЛУ+ заболевания. Тем не менее в настоящее время менее 5% мужчин имеют метастатическое заболевание [216]. Важным вопросом является решение о немедленном начале гормонального лечения у этих пациентов или откладывании до появления симптомов, особенно с учетом недавних данных, свидетельствующих о повышении уровня сердечно-сосудистых заболеваний и смертности с использованием терапии депривации андрогена [217–219]. Поскольку излечение гормонами невозможно, основные две цели лечения заключаются в увеличении продолжительности жизни и ослаблении симптомов. Если лечение было рекомендовано для бессимптомных пациентов, терапия должна увеличить продолжительность выживания пациента. Строго контролируемые серии исследований Совместной урологической исследовательской группы Администрации ветеранов (VACURG) в 1960-х годах показали отсутствие явных преимуществ по показателям выживаемости при применении эндокринной терапии у пациентов со стадией C или D на момент постановки диагноза.

Основываясь на этих выводах, стандартная практика обычно заключалась в отказе от гормональной терапии до появления симптоматического метастатического заболевания. Тем не менее два исследования предоставляют доказательства в пользу терапии сразу после обнаружения метастатического заболевания. Мессинг и его коллеги изучали мужчин с раком предстательной железы, у которых были обнаружены положительные тазовые лимфатические узлы во время радикальной простатэктомии [220]. В ходе исследования мужчины были рандомизированы либо в группу немедленной терапии (фармакологическая или хирургическая орхиэктомию), либо в группу, в которой мужчины динамически наблюдались до момента появления показаний к гормональному лечению. Смерть от рака простаты произошла у 3/47 мужчин в группе немедленного лечения и 16/51 в группе отсроченного ($P < 0,01$). При среднем периоде наблюдения 11,9 года в 2006 г. ранняя андрогенная депривация увеличивала периоды OS, DFS и CSS. В другом исследовании 934 мужчины с местно-распространенным раком предстательной железы или с бессимптомным метастатическим заболеванием были рандомизированы для немедленной или отсроченной гормональной терапии. Первоначальный отчет показал, что немедленная терапия привела к удлинению периода ОВ. В целом, 203 мужчины умерли от рака простаты в группе немедленной терапии и 257 в группе отсроченного лечения ($P = 0,02$). Однако при длительном наблюдении различия в ОВ перестали быть статистически значимыми. Несмотря на это, смертность от рака предстательной железы была снижена до 241 в группе немедленной терапии по сравнению с 287 в группе отсроченной терапии ($P = 0,0019$) [221].

WorldPeace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

В этой группе пожилых мужчин смертность от других причин происходила достаточно часто и на нее не влияло немедленное начало гормональной терапии. Тем не менее было меньше случаев компрессии спинного мозга (10 против 24), патологического перелома (14 против 22), внескелетных метастазов (47 против 62) и обструкции мочеточника (49 против 64) в группе немедленного лечения [221].

В другом исследовании [222] мужчины, не согласившиеся на выполнение радикальной простатэктомии, были рандомизированны на группы немедленной или отсроченной терапии, при этом не было обнаружено различий в общем безболевом периоде и состоянии работоспособности. БРВ, как правило, была дольше в группе немедленного начала терапии (P = 0,09), но ОВ была идентичной (P = 0,96). Другим доказательством эффективности ранней терапии являются нерандомизированные исследования, проведенные в клинике Мейо, которые продемонстрировали статистически значимое преимущество в выживаемости для ранней эндокринной терапии (кастрации) у мужчин с заболеванием D1 (TO-3, Nl-2, MO) [233]. 73 пациента перенесли либо радикальную простатэктомию, либо радикальную простатэктомию в сочетании с орхиэктомией. Преимущество немедленной адъювантной терапии было продемонстрировано, поскольку 5-летняя выживаемость составила 93% в группе немедленной орхиэктомии и 80% в группе отложенной орхиэктомии. В другом исследовании [224] преимущества наблюдались только у пациентов с диплоидными, а не у пациентов с тетраплоидными или анеуплоидными опухолями. Наконец, в исследовании RTOG №85–31 анализировалась группа из 139 мужчин с пенетрацией капсулы или вовлечением семенных пузырьков; 71 мужчина получал лучевую терапию + аГнРГ, а 68 мужчин получали только лучевую терапию [225]. Статистически значимое удлинение БРВ и отсутствие биохимического рецидива (т.е. роста ПСА) наблюдалось в группе ГнРГ. Тем не менее не было статистически значимых различий в ОВ у этой относительно небольшой подгруппы мужчин, наблюдавшихся в среднем только в течение 5 лет.

Систематический обзор в 2002 г. показал, что ранняя андрогенная депривационная терапия приводила к значительному снижению как БРВ, так и осложнений вследствие прогрессирования [226]. БРВ была значительно выше в точках 1, 2, 5 и 10 лет (отношение шансов 3,99, 4,79, 3,15 и 3,49 соответственно) у мужчин, получавших раннюю андрогенную депривацию, а ОВ через 10 лет также улучшилась (отношение шансов 1,5; 95% ДИ 1,04–2,16). Вместе эти данные позволяют предположить, что немедленная гормональная терапия может быть эффективной у бессимптомных мужчин с заболеванием с вовлечением лимфатических узлов. Тем не менее у пожилых мужчин с повышенным риском смерти от других причин отсроченная терапия представляется разумным выбором.

Американское общество клинической онкологии (ASCO) критически проанализировало эти данные и отметило, что все упомянутые ранее исследования проводились до рутинного использования теста ПСА. Считалось, что обзор ASCO ограничен вариабельностью вмешательств, а также стадиями рака у зарегистрированных пациентов. Из этого анализа в руководящих принципах сделан вывод о том, что текущие данные не дают убедительных доказательств того, что ранняя эндокринная терапия полезна для улучшения выживаемости пациентов с метастатическим заболеванием. До того, как будут сделаны окончательные выводы, необходимы более длительные и многочисленные дополнительные исследования [227, 228].

Мужчины, у которых наблюдается рост ПСА после первоначального снижения до неопределяемых уровней после выполнения радикальной простатэктомии, также могут рассматриваться в качестве кандидатов на назначение гормональной терапии. Данные указывают на то, что быстрый рост ПСА предполагает наличие метастатической болезни, тогда как медленный рост предполагает местный рецидив. В одном небольшом исследовании 68% мужчин прогрессировали до обнаруживаемого клинического заболевания при наблюдении в среднем в течение 19 месяцев. При адъювантной гормональной или лучевой терапии скорость прогрессирования до клинически выявляемого заболевания снизилась до 21% [229].

Фармакологическая или хирургическая кастрация вызывает резкое снижение уровня андрогенов, что приводит к приливам у 80% пациентов, 27% из которых сообщают об этом как о самом неприятном побочном эффекте. Плотность костной ткани у мужчин падает в ответ на снижение уровня андрогенов и их ароматизированных метаболитов эстрогенов, а риск переломов увеличивается, начиная с 1-го года после начала терапии. Либо памидронат, либо золедроновая кислота, являющиеся мощными внутривенными бисфосфонатами, могут полностью устранить последствия андрогенной депривации на кости. Значительная эректильная дисфункция возникла у 78,6 и 73,3% мужчин после орхиэктомии и терапии аГнРГ соответственно [230]. Другие метаболические эффекты, возникающие в результате терапии андрогенной депривации, включают снижение гемоглобина и мышечной массы, увеличение общей массы тела и жировой массы, повышения уровня холестерина и триглицеридов. Усталость и психологические расстройства, как правило, чаще встречаются у мужчин, получающих активную терапию, по сравнению с теми, кто предпочитает отложить лечение. Наконец, гинекомастия встречается у 1–16% мужчин, получающих терапию андрогенной депривацией.

Вторичная гормональная терапия при рецидиве заболевания

Заболевание, рецидив которого возникает после фармакологической или хирургической кастрации, можно лечить вторичной гормональной терапией. До эры ПСА клиницисту приходилось полагаться на рентгеновские снимки костей и изменения мягких тканей при документировании ответов, и они редко наблюдались. Следовательно, эффективность вторичной гормональной терапии была спорной. Совсем недавно клиницисты приняли снижение уровня ПСА на 50%

Табл. 29.1. Вторичная гормональная терапия при рецидивах

Режим	Ответившие на лечение	Общее количество пациентов	% успешности	Клиническая характеристика
Флутамид	23	100	23	Первый рецидив после фармакологической или хирургической орхиэктомии
Преднизон	21	101	21	Первый рецидив после фармакологической или хирургической орхиэктомии
Отмена флутамида	29	138	21	Рецидив после комбинированной блокады андрогенов или флутамида
Аминоглутетимид + гидрокортизон	14	29	49	После отмены антиандрогена
Гидрокортизон	16	82	20	После отмены антиандрогена
Кетокозназол гидрокортизон	43	72	60	После отмены антиандрогена
Мегестрола ацетат	17	119	14	После отмены антиандрогена
ДЭС	71	243	29	После отмены антиандрогена
Абиратерон	797	231	29 (ответ по данным ПСА); увеличение выживаемости 14,8 месяцев vs. 10,9 в группе плацебо ($p < 0{,}001$)	После отмены антиандрогена и доцетаксела

ПСА — простат-специфический антиген.

как отражение объективного ответа на терапию. Исследования показывают, что эта конечная точка ПСА предсказывает значительно более длительную срединную ОВ, объективную БРВ и время до прогрессирования боли [231]. Используя измерения ПСА, теперь можно было показать эффективность ряда вторичных гормональных терапий. Ответы на антиандрогены, такие как кетоконазол, абиратерон, энзалутамид, флутамид, бикалутамид, аминоглютетимид, ДЭС и глюкокортикоиды, колеблются от 14 до 60%. Попарное сравнение этих агентов недоступно, а относительную эффективность нельзя сравнивать (*табл. 29.1*) [232].

Отмена антиандрогенов

Экспериментальные исследования с клетками LNCaP *in vitro* обнаружили мутацию АР в этой клеточной линии, которая заставила его парадоксально реагировать на флутамид повышенной пролиферацией. В результате этого наблюдения в клинических исследованиях изучалось, могут ли опухоли у некоторых пациентов адаптироваться к флутамиду путем развития мутаций, позволяющих флутамиду вести себя как агонисту андрогенов. В подтверждение этой возможности примерно 40% мужчин, принимавших флутамид, испытывали регресс опухоли после отмены (так называемые реакции отмены). Эти данные свидетельствуют о том, что первым шагом для пациентов, получающих флутамид, либо в качестве части полной схемы андрогенной блокады, либо в качестве вторичной гормональной терапии, является прекращение приема флутамида. Эти реакции отмены происходят и с бикалетамидом, но они встречаются реже [233].

Другие вторичные гормональные терапии

До эры ПСА объективная регрессия, стабилизация и/или симптоматическое облегчение были зарегистрированы при использовании нескольких агентов (см. табл. 29.1). Они включали высокие дозы препарата ДЭС (стильфострол) и тамоксифена. Исследование с использованием высоких доз тамоксифена (160 мг/м^2 в день) показало только 3,3% частоты объективного ответа, основанного на ПСА, у мужчин, получавших ранее интенсивное лечение по поводу РПЖ [234]. Недавний акцент был сделан на блокаду андрогенов надпочечников, которые способствуют росту внутрипростатической концентрации ДГТ. Кетоконазол (агент, который блокирует комплекс 17α-гидроксилаза/C17,20-лиаза), в сочетании с глюкокортикоидной заместительной терапией первоначально использовался для этой цели. Более поздней разработкой был препарат ацетат абиратерона, который необратимо блокирует комплекс 17α-гидроксилаза/C17,20-лиаза. Абиратерона ацетат был одобрен FDA в 2011 г. после чрезвычайно успешного клинического испытания III фазы, в котором абиратерона ацетат плюс преднизон были связаны со средней выживаемостью 14,8 месяца по сравнению с 10,9 месяца в группе плацебо (позже пересмотренной как 15,8 против 11,2 месяца) [235]. Клиническое испытание было проведено у гормонально-рефрактерных пациентов после химиотерапии и продемонстрировало минимальные побочные эффекты.

Новые подходы к лечению рецидивов

Монотерапия антиандрогенами, как стероидными, так и нестероидными, обеспечивает альтернативу хирургической или фармакологической кастрации. Нестероидные агенты флутамид и бикалутамид связываются с АР и блокируют клеточные эффекты циркулирующего тестостерона и ДГТ на пролиферацию клеток. Прерывание системы андрогенной отрицательной обратной связи приводит к рефлекторному увеличению уровня ЛГ в сыворотке, уровня тестостерона и ДГТ. Предыдущие исследования с антиандрогенами предполагали, что эти агенты частично сохраняют эректильную функцию. Тем не менее данные свидетельствуют о том, что только 20% всех леченных мужчин сохраняют утреннюю эрекцию и сексуальную активность при применении антиандрогенной терапии. Когда рассматриваются только мужчины, имевшие до лечения способность к сексуальной функции, у 18% снижаются показатели сексуальной функции

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

при приеме бикалутамида и у 37% — после кастрации [236]. Побочные эффекты встречаются у 4–10% пациентов и включают приливы, гинекомастию, гепатотоксичность, неспецифические офтальмологические изменения и диарею (особенно при приеме флутамида) [236]. Плотность костной ткани улучшается у мужчин, получающих бикалутамид, что скорее всего связано с увеличением эстрадиола на 146% и тем фактом, что эстрадиол является основным медиатором плотности костей у мужчин.

Рандомизированные исследования сравнивали антиандрогены в качестве монотерапии с фармакологической или хирургической кастрацией. Первоначальные исследования показали, что 50 мг бикалутамида не так эффективны, как орхиэктомия [238]. В более поздних исследованиях использовалось 150 мг бикалутамида и сравнивалась фармакологическая или хирургическая кастрация с 150 мг бикалутамида у пациентов с местно-распространенным (Tl-4, N+, MO) и метастатическим заболеванием [239]. Бикалутамид был эквивалентен фармакологической или хирургической кастрации при локально распространенном, но не метастатическом заболевании [236]. Объединенные данные этих исследований показывают отсутствие разницы в выживаемости между бикалутамидом (150 мг в день) и хирургической кастрацией. Другие имеющиеся данные свидетельствуют о том, что бикалутамид не так эффективен, как кастрация [238]. Метаанализы исследований с участием 2717 пациентов, сравнивающих монотерапию различными антиандрогенами, показали, что соотношение риска рецидива было выше при монотерапии антиандрогенами, чем при фармакологической или хирургической кастрации, однако статистическая значимость не была достигнута (ОР 1,22, 95% ДИ 0,99–1,50) [240]. Даже несмотря на то что антиандрогенная монотерапия оказывается не такой эффективной, как кастрация, некоторые мужчины могут выбрать эту терапию, предпочтя ее динамическому наблюдению [239]. Рекомендации ASCO включают возможность обсуждения монотерапии нестероидным антиандрогеном как альтернативу хирургической кастрации или аГнРГ. Эта рекомендация была основана на данных, указывающих на меньшее негативное влияние на либидо и физическую работоспособность, но более короткий по сравнению с аГнРГ период до прогрессирования заболевания [227].

Более поздние достижения в разработке антиандрогенов создали высокоэффективные альтернативы лекарствам первого поколения. К ним относится антагонист АР энзалутамид. Первоначально одобренный FDA в 2012 г. для применения у пациентов после химиотерапии после испытания AFFIRM [241] энзалутамид был дополнительно одобрен для использования до химиотерапии в 2014 г. после испытания PREVAIL. Согласно исследованию PREVAIL 2014 г. было продемонстрировано как 30% снижение ОВ по сравнению с группой плацебо, так и рентгенографическая БРВ со снижением на 81% [242]. Кроме того, многочисленные исследования показали, что энзалутамид является гораздо более сильным и эффективным антиандрогеном по сравнению с ингибиторами первого поколения (такими как флутамид, нилутамид и бикалутамид). Также имеются данные, свидетельствующие о том, что в отличие от предыдущих препаратов энзалутамид не демонстрирует признаков гепатоксичности или повышения ферментов печени и в целом проявляет минимальные побочные эффекты.

Другие антиандрогены, которые в настоящий момент исследуются для лечения метастатического КР-РПЖ, включают EPI-506, который в отличие от другие антиандрогенов связывается с N-концевым доменом АР AF-1 [151]. Несмотря на то что он показал эффективность в доклинических испытаниях, еще неизвестно, как он будет действовать в фазе I/II клинических испытаний.

Как это ни парадоксально, введение сверхфизиологических уровней тестостерона, предположительно отчасти путем восстановления чувствительности к антиандрогенам, также показало многообещающие результаты при лечении метастатического КР-РПЖ. Пилотное исследование 16 бессимптомных пациентов с метастатическим КР-РПЖ, получавших быстрые циклические уровни высокого (надфизиологического) и низкого (почти кастратного уровня тестостерона в сыворотке) ципионата тестостерона, привело к снижению уровня ПСА и радиографической реакции [243]. Стратегия была названа биполярной андрогенной терапией, она показывает большие перспективы в лечении пациентов с КР-РПЖ, хотя для дальнейшей оценки требуются более масштабные исследования.

Карцинома эндометрия

- Рак эндометрия является наиболее распространенным из гинекологических злокачественных новообразований. Рак эндометрия возникает преимущественно после менопаузы и связан с ожирением.
- Рак эндометрия подразделяется на рак 1-го и 2-го типов. Тип 1, как правило, низкой степени злокачественности, тогда как 2-й тип объединяет более агрессивные гистологические подтипы.
- Рак эндометрия был классифицирован на четыре группы на основе частот и закономерностей замещения нуклеотидов, микросателлитной нестабильности и вариаций числа копий.

Рак эндометрия является наиболее распространенным из гинекологических злокачественных новообразований. Большинство случаев встречается среди женщин в постменопаузе, с небольшим процентом у женщин в пременопаузе и до 14% у женщин в возрасте до 45 лет [244]. Рак эндометрия в высокой степени связан с ожирением, заболеванием, которое значительно увеличивается в Соединенных Штатах [245]. Рак эндометрия можно разделить на типы 1 и 2 [246]. Рак эндометрия 1-го типа, связанный с избыточным воздействием эстрогена, часто имеет хороший прогноз. При хорошей дифференцировке (1-я степень) рак типа 1 обычно экспрессирует ПР. Напротив, рак 2 типа не связан с избытком эстрогена, имеет высокую степень злокачественности и может проявлять агрессивные

Табл. 29.2. Критерии классификации рака эндометрия на типы 1 и 2

Критерий	Тип 1	Тип 2
Факторы риска	Избыток эстрогена	Пожилой возраст
Степень	Степень 1	Высокая степень
Гистологическое строение	Эндометриоидное	Не эндометриоидное
Стадия	I/II	III/IV
Прогноз	Хороший	Плохой
Молекулярные характеристики	Мутации *PTEN* Микросателлитная нестабильность	HER2-neup53

PTEN — гомолог фосфотазы и тензина.

гистологические подтипы. Из соображений лечения необходимо проводить различие между опухолями 1-го и 2-го типа.

Стандарт лечения рака эндометрия — хирургический, с выполнением гистерэктомии и удалением маточных труб и яичников посредством лапаротомии, влагалищного доступа, лапароскопии или робот-ассистированной лапароскопии. В Соединенных Штатах гистерэктомии часто сопутствует хирургическое стадирование, включающее удаление тазовых и парааортальных лимфатических узлов (*табл. 29.2*). Поражения часто неоднородны (*рис. 29.11*). При выполнении хирургического стадирования и лучевой терапии частота излечения рака эндометрия, ограниченного телом матки (стадия I), составляет ≥ 80%, в зависимости от стадии, степени и гистологического подтипа. Рак 1-го типа в целом чаще встречается на ранней стадии и излечивается хирургическим путем.

Рак эндометрия 1-го типа чаще всего ограничивается телом матки на момент постановки диагноза. Данные программы SEER Национального института рака сообщают, что на момент постановки диагноза у 83% пациенток было заболевание, ограниченное телом и шейкой матки [247]. Несмотря на связь этого рака с хорошим прогнозом, от 10 до 15% пациентов будут иметь запущенные формы болезни. Кроме того, частота рецидивов у пациентов с «хорошим прогнозом» заболевания на ранней стадии может достигать 9% [248]. Адъювантная системная терапия часто требуется для пациентов с запущенным или рецидивирующим заболеванием. Гормональная терапия, вероятно, будет назначена в какой-то момент в ходе лечения рецидивирующего или персистирующего заболевания. В отношении заболевания 2-го типа гормональная терапия менее эффективна.

Эпидемиология

Рак эндометрия является наиболее распространенным из гинекологических злокачественных новообразований, седьмым наиболее распространенным раком у женщин во всем мире и четвертым наиболее частым раком, диагностируемым у американских женщин. Заболевание возникает после менопаузы в более чем 70% случаев [249]. Рак эндометрия в значительной степени связан с ожирением и в промышленно развитых странах, вероятно, с образом жизни и пищевыми привычками.

Факторы риска развития карциномы эндометрия

Несбалансированное воздействие эстрогена

Факторы риска развития рака эндометрия типа 1 включают любые клинические сценарии, которые могут приводить к длительному воздействию эстрогена без достаточного количества прогестерона. Этот эффект «избытка эстрогена» был отмечен в Соединенных

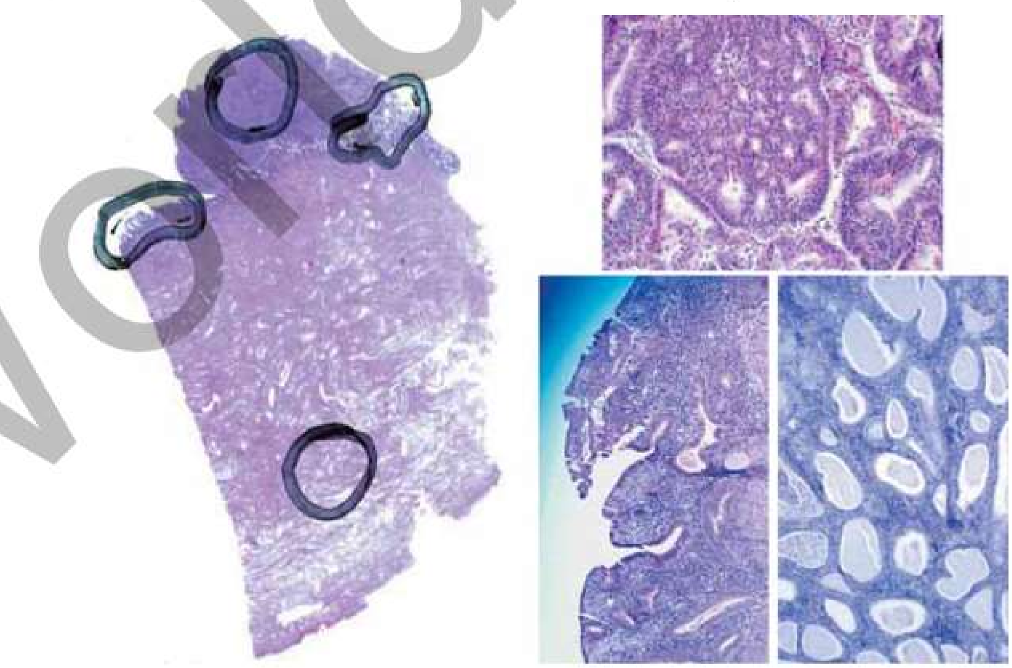


РИС. 29.11. Пример гетерогенности рака эндометрия в смежных областях. Маркировка разграничивает области неоднородности в одной и той же опухоли

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Штатах в конце 1970-х годов, когда было признано, что применение МГТ чистыми эстрогенами было связано с повышением риска развития рака матки в 2–12 раз [250–253]. Повышенный риск не проявляется в течение 2–3 лет, а более длительное использование связано с более высоким риском. Эффекты экзогенных эстрогенов являются наиболее сильными среди худых, нормотензивных, некурящих женщин, не страдающих сахарным диабетом [250–254]. Добавление прогестогена к экзогенному эстрогену как часть так называемой комбинированной менопаузальной гормональной терапии снижает или устраняет риск рака тела матки.

Риск эндометрия также повышается при использовании тамоксифена в результате его эстроген-агонизма у женщин в постменопаузе с раком молочной железы и интактной маткой [255, 256]. Ановуляторные менструальные циклы характеризуются недостатком секреции прогестерона в лютеиновую фазу, что приводит в результате к несбалансированному влиянию эстрогена на эндометрий с ассоциированным повышенным риском неоплазии эндометрия. Распространенным ановуляторным состоянием, связанным с карциномой эндометрия, является синдром поликистозных яичников (обычно с ассоциированным метаболическим синдромом). Резистентность к инсулину может также приводить к развитию рака эндометрия через инсулиновый рецептор фактора роста.

Ожирение

Экстрагландулярная продукция эстрогена катализируется ферментом ароматазой, которая увеличивается линейно вместе со степенью ожирения (*табл. 29.3*) [80]. Соответственно, уровни эстрогена в плазме увеличиваются пропорционально весу тела или ИМТ. Считается, что ожирение увеличивает риск рака эндометрия вследствие усиления стимуляции ткани эндометрия эстрогенами [258–261]. Увеличение выработки эстрогена приводит к избыточному запасу эстрона в жировой ткани и резервуару эстрогена, доступному для непрерывной доставки в ткани [257, 261]. Избыточная масса тела также связана с распространенностью ановуляции.

Ожирение было связано с увеличением риска рака эндометрия у женщин до и после менопаузы в 2–5 раз, и по оценкам на него приходилось 40% или более случаев заболевания раком эндометрия 1-го типа в развитых странах [262]. Хотя во многих исследованиях риск возрастал приблизительно линейно с увеличением ИМТ, в нескольких исследованиях был выявлен пороговый эффект, причем увеличение наблюдалось только среди

Табл. 29.3. Показатели ожирения у женщин с карциномой эндометрия в возрасте до 45 лет

Показатель	Duska[1]	Gitsch[2]	Solimen[3]	Итого
Число пациентов	92	17	79	188
ИМТ > 30	44	6	48	98
Ожирение (%)	48	35	62	52

[1]Duska LR, Garrett A, Rueda BR, et al: Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Cynecol Oncol* 83(2): 388–393, 2001.
[2]Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, et al: Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Cynecol* 85(4): 504–508, 1995.
[3]Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Cynecol* 105(3): 575–580, 2005.

тучных женщин с ИМТ 30 кг/м^2 или выше [262]. Эпидемиологические данные также предполагают определенный защитный эффект регулярной физической активности, возможно, за счет снижения ожирения или с помощью других механизмов [257].

Длительное воздействие эстрогена

Ранний возраст при менархе и поздний возраст при менопаузе являются факторами риска, которые могут отражать длительное воздействие эстрогена в присутствии ановуляторных циклов [263–265]. Другие факторы риска развития рака эндометрия, связанные с повышенным уровнем эндогенного эстрогена, включают высокие уровни андростендиона в сыворотке, субстрата для ароматазы и более низкий уровень сывороточного глобулина, связывающего половые стероиды (SHBG), который позволяет увеличить доставку эстрогена в ткани [266]. Снижение риска сопряжено с потреблением алкоголя и курением сигарет, возможно, из-за ослабления эндогенного эстрогена. Отсутствие родов в анамнезе увеличивает риск возникновения рака эндометрия, но точные механизмы неизвестны [263, 264].

Генетические факторы

В то время как большинство случаев рака эндометрия являются спорадическими, генетические факторы, такие как синдром Линча или наследственный неполипозный колоректальный рак, значительно увеличивают риск рака эндометрия. На самом деле, рак эндометрия является наиболее распространенным раком при синдроме Линча у женщин и может служить первым проявлением синдрома у некоторых пациентов [267].

Факторы окружающей среды и образа жизни

Уровень заболеваемости раком эндометрия в 10 раз выше в западных промышленно развитых странах, чем в Азии или сельской Африке. Увеличение показателей заболеваемости в ходе промышленного развития или миграции из районов низкого риска в районы высокого риска позволяет предположить, что рак эндометрия имеет сильные факторы риска, связанные с западным образом жизни [268]. Факторы образа жизни, вероятно, включают уровень физической активности и ожирения [269, 270].

Эпидемиологические данные, характерные для молодых женщин с раком эндометрия

Согласно ретроспективным отчетам, от 2 до 14% женщин с раком эндометрия моложе 40 лет [244, 271–279]. Большинство молодых женщин с раком эндометрия обращаются в связи с нарушениями менструального цикла. В исследовании Массачусетской больницы общего профиля (MGH) 29 из 91 женщины (32%) с раком эндометрия имели в анамнезе указания на меноррагию, и 39 из 91 (43%) имели нерегулярные менструации или менометроррагию [244]. Аналогично 26 из 32 женщин в исследовании Криссмана обращались за помощью в связи с ациклическими кровотечениями [273]. Другие исследования молодых женщин с раком эндометрия

World peace!

также сообщали о высокой частоте ациклических кровотечений в качестве первой жалобы [272–275, 278].

Ожирение также является фактором риска развития рака эндометрия у молодых женщин. Три крупнейших исследования, касающиеся ИМТ, показаны в табл. 29.3. Данные этих исследований показывают, что уровень ожирения у молодых женщин варьирует от 38 до 62% [244]. Интересно отметить, что эти показатели ожирения у молодых женщин выше, чем у пожилых женщин с раком эндометрия. В исследовании Gallup & Stock уровень ожирения у женщин моложе 40 лет с раком эндометрия составил 43,8% по сравнению с 18% в группе пациентов, проходивших лечение в том же учреждении, которые были старше 40 лет [274]. В исследовании из MGH 52% женщин моложе 40 лет с раком эндометрия имели нормальный вес (ИМТ < 30), а 43% имели ИМТ 25 или менее [244]. В этом исследовании была отмечена тенденция к заболеванию более высокой степени злокачественности и большей степени у женщин с нормальным весом, хотя различия не достигли статистической значимости. Schmeler и коллеги представили исследование женщин моложе 50 лет с нормальным весом, которые наблюдались в онкологическом центре MD Anderson [280]. Они предположили, что гормональные факторы, в частности СПКЯ, могут быть фактором риска развития рака эндометрия у женщин с нормальным весом. Ретроспективные данные показывают, что молодые женщины с нормальным весом не имеют более высокий риск низкой выживаемости, хотя во всех исследованиях эти цифры слишком малы, чтобы прийти к какому-либо заключению.

Бесплодие также связано с раком эндометрия у женщин в возрасте до 40 лет. В исследовании из MGH у 11 пациенток был диагностирован рак эндометрия случайно во время обследования по поводу бесплодия [244]. В исследовании Gallup и Stock 44% женщин моложе 40 лет с раком эндометрия были классифицированы как «бесплодные» [274]. Schmeler и коллеги сообщили о 17% распространенности бесплодия среди женщин в возрасте до 50 лет с раком эндометрия [280]. Связь между бесплодием и раком эндометрия может быть объяснена тем фактом, что бесплодие является результатом ановуляции из-за расстройств, подобных СПКЯ, что связано с высоким уровнем циркулирующего несбалансированного эстрогена. Наконец, рак эндометрия у молодой женщины может быть результатом эстроген-продуцирующей опухоли яичника, такой как гранулезоклеточная опухоль.

Сложная атипическая гиперплазия (САГ) является предшественником эндометриоидной аденокарциномы 1-го типа. Когда этот диагноз ставится при биопсии эндометрия, существует высокая вероятность того, что эндометриоидная аденокарцинома I степени будет сосуществовать и обнаружится при исследовании препарата после гистерэктомии. Kurman и Norris установили ретроспективно, что предоперационный диагноз САГ сопутствовал послеоперационному диагнозу аденокарциномы 1-й степени в 29% случаев [281]. Это исследование было впоследствии подтверждено группой гинекологической онкологии (GOG) [282, 283]. В исследовании GOG всем женщинам с предоперационным диагнозом САГ была выполнена гистерэктомия в течение 12 недель после постановки диагноза. Частота обнаружения рака в удаленной матке составила 43%. Из представленных здесь данных становится ясно, что диагноз САГ при биопсии эндометрия следует рассматривать так, как если бы присутствовала аденокарцинома 1-й степени.

Классификация рака эндометрия

На основании эпидемиологического, гистологического и молекулярно-патологического анализа можно выделить два типа опухолей эндометрия: тип 1 и тип 2 (см. табл. 29.2) [284]. Рак эндометрия типа 1 является гистологически эндометриоидным, составляет до 80% случаев рака эндометрия и, как правило, связан с САГ, также называемой эндометриальной интраэпителиальной неоплазией (EIN) [285–287]. Опухоли типа 1 имеют низкую степень (степень 1 или степень 2), часто обнаруживаются на ранней стадии (стадия I, ограниченная телом матки) и, как правило, излечимы с помощью одной операции или операции плюс лучевой терапии. Карциномы типа 1 связаны с мутациями в протоонкогене *ras* и в гене-супрессоре опухоли *PTEN* и могут проявлять микросателлитную нестабильность. Мутации в гене супрессора опухоли *p53* обычно отсутствуют. Исследовательские данные связывают эндокринные и диетические факторы образа жизни, включая ожирение, с риском возникновения опухолей типа 1, но не типа 2 [288].

Опухоли типа 2 включают три отдельных гистологических типа: эндометриоидные высокой степени (степень 3), серозный папиллярный рак или светлоклеточный рак. Предполагаемое предраковое поражение для опухолей типа 2 было названо эндометриальной железистой дисплазией [289]. Опухоли типа 2 могут развиваться из атрофической эндометриальной ткани у пожилых женщин [249, 286, 290]. В отличие от опухолей типа 1, эти опухоли, как правило, не считаются гормонально зависимыми, и большинство не экспрессирует ЭР или ПР. Большинство опухолей типа 2 имеют мутации *p53*, но почти никогда не имеют мутаций *PTEN* или MSI.

В последнее время злокачественные новообразования эндометрия были классифицированы по четырем группам на основе частоты и характера замены нуклеотидов, статуса MSI и вариаций числа копий.

1. Ультра-мутированння группа с повышенной трансверзией C > A. Все образцы в этой группе имели мутацию *POLE*. *POLE* участвует в репликации и репарации ДНК. Эта группа рака эндометрия имеет наилучший прогноз.
2. Гипермутированная группа с высоким уровнем MSI и низкой экспрессией *MLH*.
3. Группа с более низкой частотой мутаций и низкими изменениями числа копий, которая включала большинство микросателлитно устойчивых эндометриоидных опухолей.
4. Группа с большим количеством изменений числа копий с высокой частотой мутаций P53. Эта группа включает большую часть серозного гистологического типа и имеет худший прогноз [291].

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Рецептор-опосредованные эффекты

Роль ПР: развитие данных за последнее десятилетие подчеркнуло сложность роли ПР в опосредовании рака эндометрия в теле матки. Теперь мы лучше понимаем взаимодействие между двумя изоформами ПР: PRA и PRB. Две изоформы могут иметь различные ответы, и соотношения между изоформами, вероятно, имеет значение [292–296]. Некоторые кофакторы и корепрессоры могут влиять на действие, опосредованное ПР [297–302].

Наличие ПР в опухоли эндометрия не предсказывает ответ на прогестагены. Исследование Арнетта–Мэнсфилда и его коллег иллюстрирует сложность использования иммуногистохимии и наличия/отсутствия рецептора для прогнозирования ответа [303]. Авторы изучали ПР-изоформы в архивированной ткани рака эндометрия: 96% опухолей экспрессировали ПР, только 30% опухолей экспрессировали исключительно PRA, 42% экспрессировали обе изоформы и 28% экспрессировали только PRB. Опухоли, содержащие только PRB, имели низкие уровни ПР, и те опухоли, которые экспрессировали обе изоформы, имели тенденцию экспрессировать преимущественно PRA. Основываясь на своих данных, авторы предположили, что утрата PRB приводит к развитию рака эндометрия. Другие авторы поддерживают эти выводы [295].

Польза измерений рецептора прогестерона

Большинство эндометриоидных аденокарцином экспрессируют ПР [304]. Опухоли более низкой степени экспрессируют ПР чаще, а уменьшение экспрессии ПР связано с увеличением степени злокачественности опухоли [305–307]. Гетерогенность опухоли является важным фактором, который необходимо учитывать, поскольку терапия прогестероном может оказывать влияние лишь на некоторые области матки. Опухоли могут иметь как ПР+, так и ПР-области [308–311]. Поэтому наличие ПР по результатам иммуногистохимии не может надежно предсказать ответ на терапию прогестероном. Соответственно, молекулярные маркеры ответа прогестерона, которые можно измерить в фиксированной парафином ткани, будут необходимы в будущем для прогнозирования реакции отдельной опухоли на терапию прогестероном. Значение уровней ПР в участках САГ не было полноценно объяснено, но предполагается, что они чувствительны к прогестерону. Ретроспективные данные показали, что САГ имеет более высокую частоту ответов на терапию прогестероном, чем высокодифференциированная аденокарцинома, с частотой разрешения 70–90% и выше.

Лечение

Первичное лечение женщин моложе 40 лет, желающих сохранить фертильность

Большинство данных, поддерживающих первичную гормональную терапию рака эндометрия в целях сохранения фертильности, получены из небольших нерандомизированных ретроспективных наблюдений за женщинами, получавшими нестандартные схемы лечения. Данные нескольких обзоров и отдельных исследований обобщают имеющуюся информацию.

Ramirez и коллеги опубликовали ретроспективный обзор литературы о пациентах, получавших прогестины [312], и определили 27 исследований, описывающих 81 пациентку, получавшую гормоны при раке эндометрия. В целом, ответ на терапию прогестином составил 76% при среднем времени ответа 12 недель. Сведения относительно беременности были доступна для 20 пациенток, каждая из которых смогла зачать ребенка хотя бы 1 раз после лечения. Gotlieb с коллегами выполнили аналогичный и более полный обзор литературы и определили 101 женщину со средним возрастом 29 лет, получавшую гормоны при раке эндометрия с 71% начальной ответной реакцией, минимальным временем ответа 3,6 месяца и 56 живорождениями [313].

Существует несколько проспективных исследований терапии прогестинами у женщин в пременопаузе с целью сохранения фертильности. Японская группа сообщила о многоцентровом проспективном исследовании пациентов с РЭ и САГ в возрасте до 40 лет, которые получали 600 мг МПА в течение 26 недель: 45% получали лечение, частота полного ответа составила 55% среди пациенток с РЭ и 82% у пациенток с САГ [314]. В течение 3-летнего периода наблюдения было 12 беременностей и 7 живорожденных. Примечательно, что было также 14 рецидивов у 30 пациентов, что свидетельствует о высоком риске рецидивирующего заболевания после прекращения лечения.

Недавний обзор литературы и метаанализ всех проспективных и ретроспективных опубликованных исследований, касающихся молодых женщин, указывают на общую частоту ответа на терапию прогестином, достигающую 48% для рака эндометрия и 66% для САГ [315]. После полного ответа частота рецидивов составила 23% у пациенток с САГ и 35% у пациенток с РЭ, 41% пациенток с САГ и 35% пациенток с РЭ смогли забеременеть.

Эти и другие исследования предоставляют данные, подтверждающие, что большинство молодых женщин будут реагировать на гормональную терапию с общим уровнем ответа приблизительно 70%, когда РЭ и САГ объединены. Частота ответов для РЭ ниже, чем для САГ. Наличие ЭР и ПР не обязательно подразумевает ответ на гормональную терапию, и риск рецидива не является незначительным, с диапазоном от 8 до 66% [316].

Эти исследования дают основание для согласия среди большинства экспертов, что только женщины с опухолями 1-й степени, при которых отсутствует инвазия миометрия (по оценкам лучевых методов исследований), могут рассматриваться в качестве кандидатов для гормонального лечения в целях сохранения фертильности. Опухоли более высокой степени злокачественности и инвазивные опухоли следует лечить с помощью радикальной хирургии, поскольку прогрессирование заболевания и смерть от заболевания является реальным явлением, о котором сообщалось в литературе [317].

Не существует стандартизированного лекарственного средства, фармакологической формы или схемы дозирования для лечения женщин с раком эндометрия с целью сохранения фертильности с помощью гормонов. Большинство онкогинекологов выбирают

World peace!

мегестрола ацетат (МА) в качестве первого выбора, но дозы и схемы не стандартизированы. Сообщалось о дозах от 40 мг в день и до 160 мг 4 раза в день. Также были предложены пероральный МПА, депо-медроксипрогестерона ацетат и комбинация тамоксифена и прогестерона. В то время как некоторые авторы предлагают использовать циклическую терапию, чтобы вызвать ежемесячное кровотечение отмены, большинство специалистов рекомендуют непрерывное лечение, которое в конечном итоге приводит к атрофическому эндометрию. Поскольку многие женщины могут плохо переносить прогестин из-за частых жалоб на повышенную чувствительность груди и увеличение веса, вероятно, лучше всего использовать самую низкую дозу, которая также будет успешной для реверсии неопластического эндометрия. Примечательно, что эта самая низкая доза, вероятно, варьирует от женщины к женщине, и ее успех зависит от ИМТ пациента и индивидуальных характеристик опухоли.

Многим женщинам с раком эндометрия, которые получают прогестины, потребуется ВРТ для достижения беременности. Поскольку ВРТ связана с очень высоким уровнем эстрадиола в сыворотке, многие специалисты программ по фертильности (ЭКО) могут чувствовать себя некомфортно при ведении таких пациенток. Кроме того, многие из этих женщин находятся в более старшем диапазоне репродуктивного возраста и, следовательно, имеют более низкие показатели успеха при ЭКО, возможно, требуя многократных попыток индукции овуляции для достижения беременности. Эти риски должны учитываться при общем консультировании пациентов, когда они рассматривают гормональную терапию для сохранения фертильности.

Патологическая оценка терапии прогестином

GOG пытается понять молекулярную основу реакции на прогестин в нескольких текущих проспективных исследованиях. В исследовании GOG 211 женщины в постменопаузе, которым выполняется гистерэктомия по поводу эндометриоидной аденокарциномы, получали однократную внутримышечную дозу депо-медроксипрогестерона ацетата 400 мг в период от 21 до 24 дней до гистерэктомии. Как описано в предварительном резюме [318], 60 пациенток имели первичные биопсии и препараты после гистерэктомии, доступные для исследования. Был отмечен только один полный ответ, но 37 опухолей имели частичный ответ, чаще в опухолях более низкой степени. В то время как первоначально 90% опухолей были ЭР- и ПР-положительными, было отмечено, что как ЭР, так и ПР были значительно снижены после лечения прогестероном.

Альтернативные методы лечения

Некоторые авторы предложили использовать внутриматочное устройство с прогестероном (ВМС) в качестве средства лечения рака эндометрия с высокими дозами прогестерона без системных побочных эффектов. В исследовании, проведенном Montz и коллегами, женщинам с клинической стадией I рака эндометрия 1-й степени выполнялась гистероскопия и кюретаж с последующим введением ВМС с прогестероном и повторной оценкой состояния эндометрия каждые 3 месяца [310]. У 7 из 11 пациенток был выявлен полный ответ через 6 месяцев, а у 6 из 8 через 12 месяцев. Dhar и его коллеги провели аналогичное исследование с использованием ВМС, содержащего левоноргестрел [320]. Четыре женщины с аденокарциномой 1-й степени, у которых экспрессировался ПР, получали ВМС; только одна пациентка имела полный ответ спустя 6 месяцев.

Тем не менее это исследование не исключало инвазии миометрия до установки ВМС. В обоих исследованиях большинство пациентов находились в постменопаузе и проходили гормональное лечение, поскольку считалось, что они являются плохими кандидатами на хирургическое лечение. Таким образом, невозможно знать, будет ли подобный режим лечения у женщин в пременопаузе иметь аналогичный результат. Более того, сообщалось, что у двух женщин аденокарцинома развилась в перешейке матки при использовании ВМС, содержащего левоноргестрел, что свидетельствует о том, что полость матки не получает одинаковую дозу прогестина или что рак не одинаково восприимчив к лечению прогестероном.

Лечение рецидивирующего или персистирующего рака эндометрия

Препараты прогестинов

Использование этих агентов для успешного лечения пациентов с прогрессирующим или рецидивирующим раком имеет давнюю историю. Kelley&Baker сообщили об активности прогестинов в этих целях в 1950-х годах [321]. Они и другие продемонстрировали, что от 30 до 40% пациентов реагируют на терапию прогестином с продолжительностью ответа от 23 до 29 месяцев [322]. Более поздние исследования, используя стандартные критерии ответа, а также новые методы визуализации, показали, что частота ответов, скорее всего, будет в диапазоне от 10 до 15% [323, 324]. Тем не менее в течение многих лет наблюдается энтузиазм в отношении прогестиновой (гормональной) терапии при этом заболевании, особенно с учетом исторически низкого ответа на стандартные химиотерапевтические агенты и относительно низкой частоты побочных эффектов гормональной терапии. Ранние сообщения о лечении прогестином прогрессирующего или рецидивирующего рака эндометрия рассматривали внутривенное назначение прогестерона [325]. Впоследствии, после того, как было продемонстрировано, что концентрации МПА в сыворотке крови являются одинаковыми, независимо от того, вводятся ли парентеральным или пероральным путем, исследования начали фокусироваться на пероральных прогестинах [326].

Группа GOG выполнила многочисленные исследования гормонального лечения распространенного или рецидивного рака эндометрия (*табл. 29.4, 29.5*). В то время как наиболее часто использовались различные формы прогестина, GOG также изучал комбинированную терапию с тамоксифеном, ингибитором ароматазы анастрозолом и аналогами ГнРГ. К сожалению, многие

WorldPeace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 29.4. Исследование группы гинекологической онкологии «активных» гормональных агентов при распространенном или рецидивирующем раке эндометрия

Исследование	Препарат	Число пациентов	Частота клинического ответа
Thigpen[1]	Мегестрола ацетат 200 мг в день Мегестрола ацетат 1000 мг в день	145, 154	Полный ответ 17%, частичный ответ 8%, суммарный ответ 25%
Whitney[2]	Тамоксифена цитрат 200 мг *per os* дважды в день + Медроксипрогестерона ацетат 100 мг *per os* дважды в день в чередующиеся недели	58	Полный ответ 9%, частичный ответ 10%, суммарный ответ 15%
Lentz[3]	Мегестрола ацетат 800 мг *per os* в день	58	Полный ответ 11%, частичный ответ 13%, стабилизация заболевания 22%
Fiorica[4]	Мегестрола ацетат 80 мг *per os* дважды в день в течение 3 недель Тамоксифена цитрат 20 мг *per os* дважды в день в течение 3 недель	56	Полный ответ 22%, частичный ответ 5%, суммарный ответ 27%

[1]Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al: Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: dose-response study by the Gynecologic Oncology Group.) *Clin Oncol* 17(6): 1736–1744, 1999.
[2]Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, et al: Gynecologic Oncology Group study. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Onco* 92(1): 4–9, 2004.
[3]Lentz SS, Brady MF, Major FJ, et al. High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology G study. *Clin Oncol* 14(2): 357–361, 1996.
[4]Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, et al: Gynecologic Oncology Group Study. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tam in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92(1): 10–14, 2004.

Табл. 29.5. Исследование группы гинекологической онкологии «неактивных» гормональных агентов при распространенном или рецидивирующем раке эндометрия

Исследование	Препарат	Число пациентов	Частота клинического ответа
Podratz[1]	Тамоксифен 20 мг *per os* дважды в день	68	Полный ответ 4%, частичный ответ 6%, суммарный ответ 10%
Asbury[2]	Люпрон 3,6 мг п/к ежемесячно	40	Полный ответ 5%, частичный ответ 7%, суммарный ответ 11%
Rose[3]	Анастрозол 1 мг *per os* ежедневно	23	Ответ не достигнут. У двоих пациенток краткосрочная стабилизация заболевания
Covens, 2003[4]	Даназол 100 мг *per os* 4 раза в день	22	Ответ не достигнут. Стабилизация заболеваний у 27%
Covens, 2003[5]	Фулвестрант 250 мг в/м ежемесячно	53	Ответ не достигнут у ЭР-пациенток, суммарный ответ 16% у ЭР+ пациенток

[1]Podratz KC, O'Brien PC, Malkasian GD Jr, et al: Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 66(1): 106–110, 1985.
[2]Asbury RF, Brunetto VL, Lee RB, et al. Gynecologic Oncology Group. Goserelin acetate as treatment for recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Am Clin Oncol* 25(6): 557–560, 2002.
[3]Rose PG, Brunetto VL, VanLe L, et al. A phase II trial of anastrozole in advanced, recurrent, or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 78(2): 212–216, 2000.
[4]Covens A, Brunetto VL, Markman M, et al. Gynecologic Oncology Group. Phase II trial of danazol in advanced, recurrent, or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 89(3): 470–474, 2003.
[5]Covens AL, Filiaci V, Gersell D, et al: Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 120(2): 185–188, 2011.

из этих исследований показали, что эти препараты обладают активностью, которая не заслуживает дальнейшего изучения.

В табл. 29.4 и 29.5 представлены отдельные исследования GOG, которые были опубликованы с использованием гормональной терапии при распространенном или рецидивирующем раке эндометрия. В табл. 29.4 показаны те исследования, которые считались позитивными и заслуживали дальнейшего изучения. Детали отдельных исследований будут обсуждаться далее.

Протокол 48 GOG был одним из первых крупных исследований прогестина в современную клиническую эру [327]. В это исследование были включены 331 женщина с определяемым заболеванием, частота ответа на 150 мг МПА в день была 18%, а продолжительность ответа была короткой. Впоследствии был предпринят протокол 81 GOG, чтобы определить, приведут ли более высокие дозы прогестина к более высоким показателям ответа. В этом проспективном исследовании 324 женщины в период с 1985 по 1989 г. были рандомизированы на получение перорально 200 или 1000 мг МПА в день [328]. Определение наличия ЭР или ПР не требовалось для участия в исследовании, но данные были собраны при доступности. Интересно, что суммарные показатели ответа (полный плюс частичный; 25 и 16% для схем с низкими и высокими дозами соответственно) благоприятствовали режиму с низкими дозами. Грубые относительные шансы ответа на режим высокой дозы были 0,56. Когда в расчетах были учтены данные, полученные перед началом лечения, включая степень и стадию опухоли, возраст пациента и состояние работоспособности, величина клинического ответа все еще благоприятствовала низким дозам.

Неудивительно, что ответ на лечение прогестином был значительно связан со степенью злокачественности опухоли. У пациенток с раком 1-й степени регрессия опухоли чаще наблюдалась в ответ на лечение, чем у пациенток с опухолями высокой степени с частотой ответа 37% (22 из 59 пациентов), 23% (26 из 113) и 9% (12 из 127) для тех, у кого была 1-я, 2-я или 3-я степень соответственно. Статистически значимая тенденция продемонстрировала более высокие показатели ответа при увеличении дифференцировки опухоли. Аналогично опухоли с положительным статусом гормонального

World peace!

рецептора реагировали чаще, чем с отрицательным, с частотой ответов 37% (17 из 46) для пациенток, которые были положительными по рецептору прогестерона, и 8% (7 из 86 пациенток) для тех, кто был отрицательным. В среднем ОВ и БРВ были более длительными для тех, кому назначался режим с низкой дозой, чем для тех, кому назначался режим с высокой дозой. После того как в расчетах были учтены исходные состояния, уровень рецептора прогестерона, степень злокачественности опухоли и возраст, риск смерти был на 31% выше для тех, кто принимал высокие дозы, чем для тех, кто принимал низкие дозы. Точно так же риск прогрессирования или смерти был на 35% выше для тех, кто принимал высокие дозы. Пероральная прогестиновая терапия хорошо переносилась, тромбофлебит — наиболее частый побочный эффект наблюдался только у 5% пациентов.

GOG 121 расширил результаты GOG 81, используя другую форму прогестина [329]. В этом исследовании II фазы пациентки получали мегестрола ацетат в дозе 800 мг ежедневно в разделенных дозах. Хотя суммарный показатель ответа (ORR) составил всего 24%, следует отметить, что клиническая популяция была неоднородной: 47% пациенток имели гистологическое строение опухоли, соответствующее высокой степени злокачественности (степень 3) и только 50% пациенток имели эндометриоидное строение опухоли. Таким образом, менее половины пациенток имели рак эндометрия, который можно было бы отнести к типу 1 и который, вероятно, отвечал бы на гормональную терапию. Когда рассматривались только пациентки с заболеваниями 1–2-й степени (что исключает все гистологические типы высокого риска), частота ответа составила 37%. Побочные эффекты мегестрола ацетата были минимальными, при этом увеличение веса было наиболее распространенным побочным эффектом.

Потенциальным следствием лечения прогестином является снижение концентрации ПР, что приводит к относительно короткому ответу на лечение [330]. Было показано, что цитрат тамоксифена увеличивает ПР в животных моделях [331]. Целью протоколов GOG 119 и 153 было использование чередующегося назначения тамоксифена и МА, чтобы увидеть, будет ли тамоксифен уравновешивать подавление мегестролом ПР [332, 333]. В исследовании GOG 153 пациенты получали МА в дозе 80 мг 2 раза в день в течение 3 недель, а затем тамоксифена цитрат 20 мг 2 раза в день в течение 3 недель. Эту чередующуюся последовательность продолжали с 3-недельными интервалами до прогрессирования заболевания или нежелательных явлений. Было отмечено 21,4% полных ответов и 5,4% частичных ответов, с суммарной частотой ответов 27%. Частота ответов была самой высокой — 38% для опухолей 1-й степени. Прибавка в весе была наиболее частым нежелательным явлением, а тромбоэмболические были наиболее серьезными. Эти данные, хотя и не сравнивают результаты непосредственно с мегестрола ацетатом или МПА, не свидетельствуют о лучшем эффекте, чем при использовании одних прогестагенов.

GOG также оценил использование комбинации ежедневного тамоксифена и прерывистого еженедельного МПА в исследовании GOG 119: 33% пациенток имели клинический ответ (6 полных ответов и 13 частичных). Кроме того, было выполнено исследование в рамках GOG 119 для определения взаимосвязи ЭР и ПР с клиническим исходом [334]. Опухолевая ткань была получена до начала лечения от всех пациенток с метастатическим или рецидивным РЭ. Иммуногистохимию проводили для ЭР и ПР на парафиновых блоках, а также для ПР изоформ PRA и PRB на свежезамороженной ткани. Как и ожидалось, ЭР и ПР значительно снижались с увеличением степени злокачественности опухоли. ЭР до начала гормональной терапии была в значительной степени связана с клиническим ответом на ежедневный прием тамоксифена и прерывистой терапии МПА. Экспрессия ЭР сильно коррелирована с экспрессией PRA, но не PRB. За исключением ЭР, не было никакой корреляции между экспрессией рецептора и клиническим ответом.

Другие группы проводили гормональные исследования в популяции пациенток с запущенным или рецидивным раком с похожими результатами [335–336]. Были рассмотрены комбинации гормонов, а также гормонов и химиотерапии [337].

Основная библиография

Augello MA, Den RB, Knudsen KE: AP function in promoting metastatic prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 33 (2–3): 399–411, 2014.

Barbieri CE, Baca SC, Lawrence MS, et al: Exome sequencing identifi es recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. *Nat Genet* 44: 685–689, 2012.

Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al: Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 364 (18): 1708–1717, 2011.

Carroll JS, Meyer CA, Song J, et al: Genome-wide analysis of estrogen receptor binding sites. *Nat Genet* 11: 1289–1297, 2006.

Cancer Genome Atlas N: Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 490: 61–70, 2012.

de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 364: 1995–2005, 2011.

Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al: Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 28 (3): 509–518, 2010.

Hecht JL, Mutter GL: Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. [Review] [112 refs]. *J Clin Oncol* 24 (29): 4783–4791, 2006.

Jeselsohn R, Yelensky R, Buchwalter G, et al: Emergence of constitutively active estrogen receptor-alpha mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 20: 1757–1767, 2014.

Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS: Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. [Review] [247 refs]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11 (12): 1531–1543, 2002.

Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al: Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 7447: 67–73, 2013.

Leitzmann MF, Rohrmann S: Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol* 4: 1–11, 2012.

Lunderson CC, Fader AN, Carson KA, et al: Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. [Review]. *Gynecol Oncol* 125 (2): 477–482, 2012.

Osborne CK, Schiff R: Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. [Review]. *Ann Rev Med* 62: 233–247, 2011.

Sorlie T: Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. [Review] [31 refs]. *Eur J Cancer* 40 (18): 2667–2675, 2004.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

World peace!

ЧАСТЬ 3

РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

ГЛАВА 30

Медицинские подходы к стимуляции яичников при бесплодии

Барт С. Дж. М. Фаузер

Принципы стимуляции яичников

- Стимуляция яичников может использоваться в качестве лечения ановуляторного бесплодия (т.е. индукции овуляции) или терапии бесплодия женщин, имеющих овуляции.

Стимуляция яичников — это центральное звено во многих методах лечения бесплодия. В самом начале необходимо подчеркнуть, что существуют два различных варианта стимуляции яичников: индукция овуляции и собственно стимуляция яичников. Эти подходы различаются как по точке начала терапии (в зависимости от характеристик пациентки), так и по конечной точке (т.е. в зависимости от цели медицинского вмешательства). Дополнительную информацию по данной теме можно найти в главах 22 и 31.

Индукция овуляции

Строго говоря, под индукцией овуляции понимают запуск овуляции, а именно разрыв граафова пузырька и выход яйцеклетки. Однако в клиническом значении под индукцией овуляции подразумевается стимуляция яичников у женщин с ановуляторным циклом, направленная на восстановление фертильности благодаря созданию нормальных овуляторных циклов (т.е. воспроизведение физиологического процесса роста единственного доминантного фолликула и овуляции). Индукция овуляции является одним из наиболее общепринятых вмешательств при лечении бесплодия [1]. Ановуляция является одним из нескольких состояний при абсолютном бесплодии, однако в случае восстановления нормального менструального цикла можно достигнуть отличных показателей фертильности.

После исключения патологических процессов яичника (например, преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) развитие фолликула можно простимулировать различными фармакологическими средствами, в результате чего менструальный цикл часто восстанавливается. Это достигается с помощью надлежащего наблюдения за ответом яичника опытными специалистами. Ввиду различных едва уловимых патологических особенностей яичников у большинства таких пациенток, особенно у женщин с СПКЯ, наряду со значительными индивидуальными особенностями ответа яичника на стимуляцию, риски многоплодной беременности и синдрома гиперстимуляции яичника являются выраженными. Тем не менее частота этих осложнений может быть снижена до приемлемого уровня [2]. Длительность терапевтического окна для допустимого ответа яичника мала, при этом присутствуют значительные индивидуальные особенности ответа от цикла к циклу. Метод индукции овуляции гонадотропином заключается в медленном и осторожном преодолении индивидуального порога ФСГ для продолжающегося развития фолликула, о чем будет сказано далее.

Существуют и многие другие методы индукции овуляции. Они заключаются в нарушении обратной отрицательной связи эстрогена с помощью антиэстрогенов

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

или ингибиторов ароматазы, а также в использовании лапароскопических хирургических методов.

Стимуляция яичников

Этот метод лечения стал неотъемлемой частью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Цель ВРТ заключается в том, чтобы способствовать оплодотворению как можно большего количества половых клеток, в результате чего увеличивается вероятность беременности. Цель стимуляции яичников — индуцировать процесс развития множественных доминантных фолликулов и довести до зрелости ооциты для увеличения вероятности оплодотворения как *in vivo* (эмпирическая стимуляция яичников с внутриматочной инсеминацией (ВМИ) или без нее), так и *in vitro* с экстракорпоральным оплодотворением (ЭКО). Метод стимуляции, при котором происходит выбор единственного доминантного фолликула, обычно применяется у женщин с нормальной овуляцией. Хотя гиперстимуляция яичника может также быть применена и у женщин с ановуляцией, этот метод следует отличать от индукции овуляции. Физиологические принципы, лежащие в основе нынешних подходов к индукции овуляции и гиперстимуляции яичника, описаны далее в этой главе.

Принципы созревания фолликула, относящиеся к стимуляции яичника

- Снижение концентрации сывороточного ФСГ во время фолликулярной фазы нормального менструального цикла являются основой для селекции единственного доминантного фолликула у людей.

Инициация роста примордиальных фолликулов, также называющаяся первичным рекрутингом, происходит постоянно и в случайном порядке, а процесс созревания от примордиального до преовуляторного фолликула занимает несколько месяцев (см. главу 8) [3, 4].

Подавляющее большинство примордиальных фолликулов, вступающих в фазу созревания, подвергаются атрезии до достижения стадии антрального фолликула. Регуляция процесса созревания раннего фолликула и атрезии, а также степень, в которой ранние стадии развития фолликулов подвержены воздействию ФСГ, неясны, но есть доказательства, свидетельствующие о влиянии суперсемейства трансформирующего ростового фактора (ТРФ)-β и факторов, регулирующих апоптоз (т.е. запрограммированная клеточная смерть) [5, 6]. Только на более поздних стадиях созревания фолликулы становятся чувствительными к ФСГ и обретают возможность превращать субстрат андростендиона (АД), продуцируемый тека-клетками, в эстрадиол (E_2) под влиянием фермента ароматазы.

Из-за гибели желтого тела во время поздней лютеиновой фазы менструального цикла уровни E_2, ингибина А и прогестерона падают. Это приводит к увеличению частоты пульсовой секреции ударной ГнРГ, что стимулирует повышение уровня ФСГ в конце лютеиновой фазы [7, 8]. Несмотря на то что каждый растущий фолликул изначально имеет одинаковый потенциал для достижения полного созревания, продолжают расти и обретают зависимость от гонадотропина только те фолликулы, которые находились на более поздней стадии созревания в момент подъема уровня ФСГ (уровня, превышающего так называемый *порог* стимуляции яичников, *рис. 30.1*) [2]. Этот процесс называется *циклическим гонадотропинзависимым рекрутингом* в отличие от ранее упомянутого изначального гонадотропиннезависимого рекрутинга примордиальных фолликулов [4].

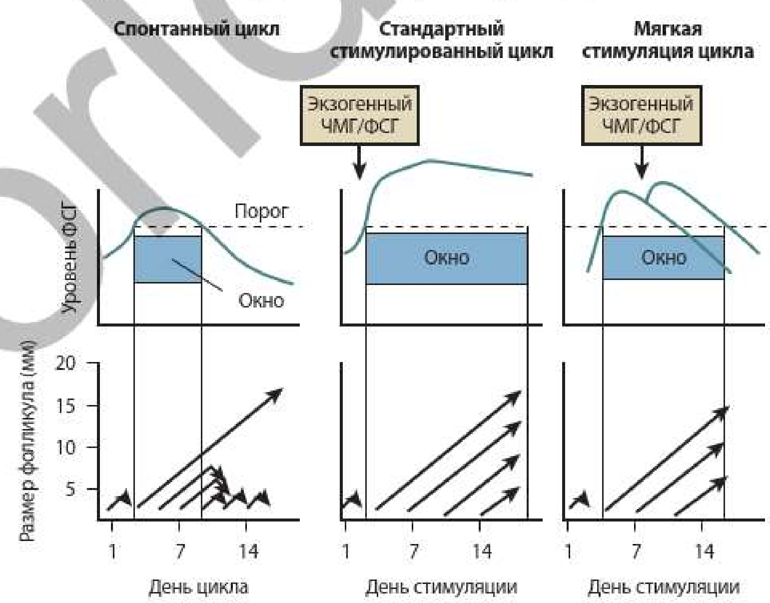


РИС. 30.1. Концепция порогового уровня и окна ФСГ для отбора одного фолликула *(левая панель)*, обычно применяемая для достижения развития множества фолликулов *(средняя панель)*. Каждая *стрелка* изображает развивающийся фолликул. *Правая панель* отражает идею расширения окна ФСГ с помощью введения экзогенного ФСГ в середине фолликулярной фазы с надпорогового уровня ФСГ, что сделает возможным созревание множества фолликулов. ЧМГ — человеческий менопаузальный гонадотропин (Из: Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC: The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev* 27[2]:170–207, 2006)

World peace!

Основываясь на косвенных наблюдениях, считается, что размер когорты здоровых ранних антральных фолликулов, рекрутированных во время перехода из лютеиновой фазы в фолликулярную, составляет около 10 на яичник [9, 10]. Во время последующей фолликулярной фазы уровень ФСГ находятся в стадии плато [11, 12], а впоследствии постепенно снижается под воздействием отрицательной обратной связи ингибина В [13] и E_2 [14]. Повышение уровня ингибина В происходит сразу после межциклового подъема ФСГ. Таким образом, можно предположить, что ингибин В ограничивает длительность подъема ФСГ. Дискриминационные уровни ФСГ во время фолликулярной фазы (существенно ограничивающие интервал, в котором уровень ФСГ остается выше пороговой величины, так называемое ФСГ-окно, см. рис. 30.1), по-видимому, имеет решающее значение для селекции одного доминантного фолликула из когорты [11]. Только один фолликул избегает атрезии ввиду повышенной чувствительности к стимуляции ФСГ и ЛГ [2]. Это важное представление о повышенной чувствительности доминантного фолликула к ФСГ было подтверждено исследованиями, демонстрирующими, что развивающиеся фолликулы имеют различную толерантность к прекращению воздействия гонадотропина, индуцированному антагонистом ГнРГ [15, 16]. С другой стороны, независимость ранних стадий развития фолликула от гонадотропинов подтверждается у женщин, перенесших удаление гипофиза, у которых появляются предовуляторные граафовы пузырьки в течение 2 недель после начала стимуляции яичников экзогенным гонадотропином [17].

Центральная роль ЛГ была также продемонстрирована при отборе и доминировании одного фолликула в нормальном овуляторном цикле [18–20]. Хотя клетки гранулезы ранних антральных фолликулов отвечают только на воздействие ФСГ, некоторые клетки зрелых фолликулов также содержат рецепторы ЛГ и, следовательно, становятся чувствительными и к ФСГ, и к ЛГ. Созревающий доминантный фолликул может стать менее зависимым от ФСГ из-за способности реагировать на ЛГ. Предполагается, что ведущий фолликул продолжает свое развитие благодаря воздействию ЛГ, тогда как меньшие фолликулы подвергаются атрезии из-за уменьшения концентрации ФСГ в конце фолликулярной фазы. Доминантный фолликул можно отличить методом УЗИ от других фолликулов благодаря их размеру более 10 мм в диаметре [10]. Концепция совместной эндокринной и аутокринной регуляции поддерживается несколькими другими наблюдениями, характеризующими доминантный фолликул, включая индукцию активности фермента ароматазы *in vitro* [21], морфологию яичников [22] и эндокринные изменения в фолликулярной жидкости [23] и сыворотке. Все эти наблюдения демонстрируют, что усиленный биосинтез E_2 тесно связан с преовуляторным созреванием фолликула.

Эти концепции развития и отбора фолликулов легли в основу современных подходов терапевтической индукции овуляции у женщин, страдающих ановуляторным бесплодием. Более того, возрастающее понимание процессов, опосредующих отбор одного фолликула, позволило разработать новые подходы к гиперстимуляции яичников для вспомогательной репродукции.

Препараты, используемые для стимуляции яичников

- История стимуляции яичников экзогенными соединениями насчитывает уже более 100 лет. Последовательно было разработано большое количество веществ и схем лечения.
- История этого вопроса представляет большой интерес, также известны несколько Нобелевских лауреатов, изучавших эту тему, однако сейчас требуются другие методы лечения пациентов.

Доказательства наличия эндокринной гипофизарно-гонадной оси возникли в начале XX в., когда было отмечено, что поражение передней доли гипофиза приводит к атрофии половых органов. Первые убедительные доказательства, подтверждающие наличие двух отдельно существующих гонадотропинов (первоначально называемые Пролан А и Пролан Б), были предоставлены Феволдом и Хисоу в 1931 г., когда и ЛГ и ФСГ были последовательно выделены и очищены. В 1928 г. Ашхайм и Зондек описали способность мочи беременных женщин стимулировать функцию половых желез. Концепция стимуляции функции яичников экзогенным введением препаратов гонадотропина интриговала исследователей на протяжении многих десятилетий. В 1938 г. Дэвис и Кофф описали способность очищенной сыворотки беременной кобылы индуцировать овуляцию людей при внутривенном введении. Тем не менее эти эксперименты пришлось остановить из-за видовых различий, приводящих к образованию антител, влияющих на эффективность и безопасность. В 1958 г. Гемзелл описал первое успешное использование для индукции овуляции гонадотропных препаратов, полученных из человеческого гипофиза. Вскоре после этого Луненфельд сообщил об использовании экстрактов гонадотропина, взятых из мочи женщины в постменопаузе (для исторического обзора см. Груна и Кейзера [24] и Луненфельда [25]).

Второе важное открытие, позволяющее стимулировать яичники в широких масштабах, — это прекрасный пример счастливой случайности. Первый антагонист эстрогена, протестированный у больных раком, оказался способен индуцировать овуляцию.

Кломифена цитрат

В конце 1950-х гг. первый нестероидный антагонист эстрогена (MER-25) был протестирован с целью оценки эффективности при кистозном мастите, раке молочной железы, гиперплазии эндометрия и эндометриозе. Некоторые из женщин с гиперплазией эндометрия были репродуктивного возраста и страдали от продолжительной аменореи, вызванной синдромом Штейна–Левенталя. К большому удивлению исследователей прием препарата привел к возобновлению менструальных циклов [26]. Вскоре после этого была обнаружена

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

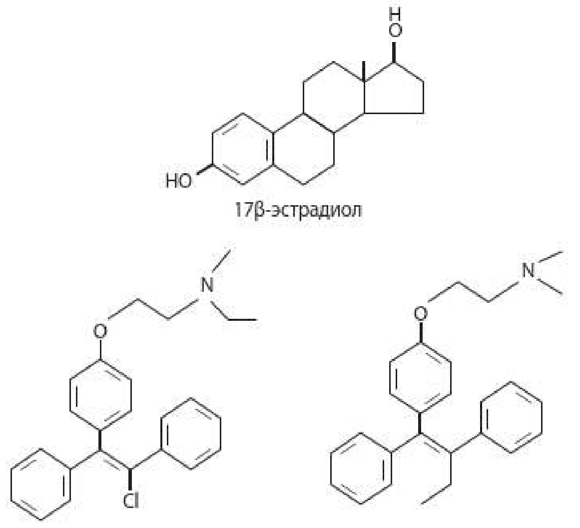


РИС. 30.2. Структура 17β-эстрадиола и антиэстрогенных производных трифенилэтилена КЦ и тамоксифена

способность к индукции овуляции у следующего поколения близких по структуре антиэстрогенов (MRL/41) и кломифена цитрата (КЦ) (*рис. 30.2*) [27]. Спустя полвека КЦ по-прежнему остается наиболее применяемым средством для лечения бесплодия во всем мире, объем назначений которого составляет 2/3 всех назначение препаратов для лечения бесплодия.

КЦ представляет собой рацемическую комбинацию двух стереоизомеров. Изомер энкломифена имеет относительно короткий период полувыведения, тогда как изомер цукломифена обладает увеличенным клиренсом. Два изомера демонстрируют разные модели агонистической и антагонистической активности *in vitro* [28]. Стимуляция функции яичников вызывается повышенной секрецией гипофизарного ФСГ благодаря блокировке кломифена цитратом обратной связи E_2. В целом, описывается повышение уровня ФСГ в сыворотке на 50–60% выше исходного уровня [29]. Точная природа механизма действия КЦ до сих пор неизвестна [30, 31]. Индуцированные изменения других систем, таких как инсулиноподобный фактор роста (ИФР), могут частично объяснить способность КЦ стимулировать яичник [30]. Однако антиэстрогенное действие на матку (образование цервикальной слизи и восприимчивость эндометрия), как полагают, лежит в основе наблюдаемого несоответствия между успешной овуляцией и частотой наступления беременности. Влияние сопутствующего подъема ЛГ при стимуляции яичников КЦ также не очевидно. КЦ считается относительно безопасным индуктором овуляции, так как он не влияет на отрицательную обратную связь стероидов. Возможность перорального приема и низкая стоимость препарата представляют собой дополнительные преимущества. КЦ был изначально разработан для клинического использования компанией Merrel в 1956 г. и до сих пор является стратегией лечения первой линии в большинстве случаев ановуляторного бесплодия. Кроме того, это соединение было основным препаратом на начальном этапе развития ЭКО [32, 33] и до сих пор часто применяется в качестве эмпирического лечения необъяснимых случаев бесплодия.

Препараты гонадотропина

Клинические эксперименты конца 1950-х гг. показали, что экстракты, полученные из гипофиза человека, могут быть использованы для стимуляции функции половых желез [34]. Впоследствии эксперименты, заключающиеся в извлечении двух гонадотропных гормонов ЛГ и ФСГ из мочи женщин в постменопаузе, привели к разработке препаратов, содержащих человеческий менопаузальный гонадотропин (ЧМГ). С начала 1960-х гг. эти препараты используются для стимуляции функции гонад у человека [35]. Вскоре стало ясно, что ЧМГ — это очень сильнодействующее соединение. Его способность напрямую стимулировать яичники сопровождалась неотъемлемым риском гиперстимуляции. Первоначальное использование в лечении ановуляции ассоциировалось с высокой вероятностью многоплодной беременности и синдрома гиперстимуляции яичников (СГСЯ). Вероятность возникновения опасных осложнений вызывала необходимость мониторинга реакции яичника и регулировки дозы. Недавно предложенные протоколы с использованием низких доз ЧМГ в сочетании с тщательным мониторингом реакции яичников значительно способствовали улучшению исходов лечения.

Первые попытки Edwards и Steptoe осуществить зачатие ребенка с помощью ЭКО также включали использование ЧМГ. Из-за ненаступления беременностей (предположительно из-за лютеиновой дисфункции) было решено предпринять ЭКО в естественном цикле. Это был нестимулированный цикл, который привел к появлению Луизы Браун, первого ребенка, зачатого в результате ЭКО и рожденного 25 июля 1978 г. [36]. Последующие беременности в результате ЭКО были достигнуты в Австралии после стимуляции яичников КЦ [32]. Более широкое использование ЧМГ при ЭКО началось в США [37]. В течение двух десятилетий препараты гонадотропина также широко применялись для стимуляции яичников у женщин с овуляцией для эмпирического лечения необъяснимого бесплодия. Целью такого лечения было увеличение месячных показателей плодовитости за счет увеличения количества ооцитов, доступных для оплодотворения *in vivo* (с дополнительным использованием внутриматочной инсеминации или без такового). Эти тенденции и быстрое расширение использования ЭКО являются причинами высокого всемирного спроса и продаж препаратов гонадотропина.

Ранние методы извлечения ЧМГ были очень грубыми, требующими около 30 л мочи для производства препарата в количестве, достаточном для одного цикла лечения. Соотношение биоактивности ФСГ к ЛГ в этих ранних препаратах составляло 1:1. Эти первые препараты содержали большое количество посторонних белков; менее 5% присутствующих белков были биологически активны. По мере совершенствования очистки

World peace!

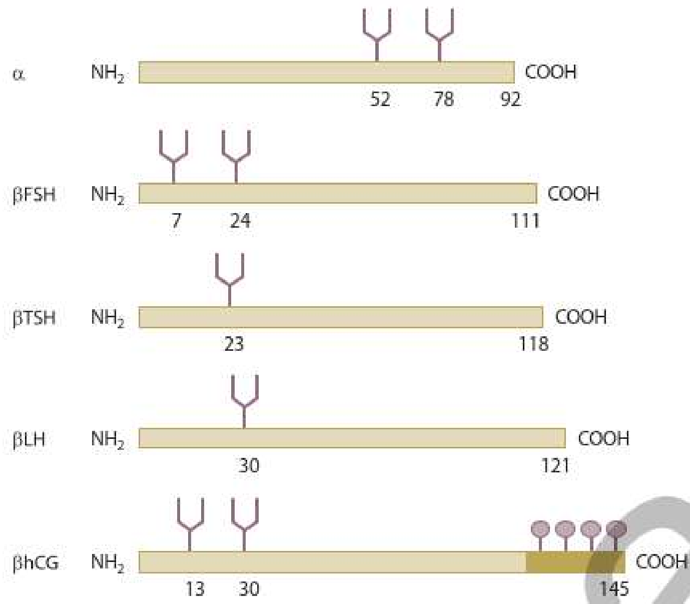


РИС. 30.3. Структура общей α-субъединицы и гормон-специфичной β-субъединицы гормонов гликопротеина человека: ФСГ, ТТГ, ЛГ и ХГЧ

препарата появилась необходимость в добавлении ХГЧ для поддержания соотношения, обеспечивающего биологическую активность [38]. Биоактивность препаратов гонадотропина продолжает оцениваться с помощью определения нарастания массы яичника крысы *in vivo* по методу Steehlmann и Pohley. Недостаток этой устаревшей техники заключается в том, что от партии к партии могут наблюдаться различия в биологической активности.

Улучшенная технология очистки белка позволила производить ЧМГ с уменьшенным количеством посторонних неактивных белков, что в конечном итоге позволило с конца 1980-х гг. наладить производство очищенных препаратов мочевого ФСГ с использованием моноклональных антител [39]. Доступные сейчас очищенные препараты уменьшают вероятность появления реакций гиперчувствительности и вызывают менее болезненные реакции на подкожное введение. Из-за возросшей всемирной потребности в препаратах гонадотропина спрос на постменопаузальную мочу значительно возрос, что может ограничивать объемы поставок препаратов. Кроме того, возникла обеспокоенность по поводу надлежащего качества препаратов из-за возможности загрязнения мочи [39].

С помощью технологии рекомбинантной ДНК и трансфекции генов человека, кодирующих общую α-субъединицу и гормон-специфическую β-субъединицу гормона гликопротеина (*рис. 30.3*) в клеточных линиях яичника китайского хомяка [40], была реализована широкомасштабная разработка человеческого рекомбинантного ФСГ (см. главу 2) [41]. Первые беременности в результате использования этого нового препарата для индукции овуляции [42] при ЭКО [43] были зарегистрированы в 1992 г. С тех пор проведены многочисленные многоцентровые исследования, демонстрирующие эффективность и безопасность препарата. Рекомбинантные препараты имеют высокую степень чистоты, стабильную биологическую активность и широко доступны. Благодаря своей чистоте, рекомбинантный ФСГ теперь может дозироваться по весу белка, а не по биологической активности, а так называемые *дозированные по массе препараты* [44] теперь доступны для клинического применения. Впоследствии были также разработаны и внедрены в клиническое применение рекомбинантный ЛГ и рекомбинантный ХГЧ [29]. Наконец, недавно, после подтверждения эффективности и безопасности в широкомасштабных исследованиях с участием клиник ЭКО всего мира, был рекомендован к применению агонист рекомбинантного ФСГ длительного действия (искусственный химерный гормон, образованный путем слияния карбоксиконцевого пептида ХГЧ и β-цепи ФСГ) [45–47]. Более того, недавно протестирован первый рекомбинантный ФСГ, продуцирующийся клеточной линией человека [4], а биологические аналоги рекомбинантного ФСГ поступили на рынок [49].

Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона

В 1971 г. Schally и Guillemin выделили небольшой декапептид ГнРГ и описали его структуру (*рис. 30.4*). Несколько лет спустя оба исследователя совместно получили Нобелевскую премию за это открытие. Путем замены аминокислот удалось определить значение конкретных участков для устойчивости, связывания с рецепторами и активации гонадотропных клеток. Этот декапептид периодически секретируется гипоталамусом в портальный кровоток, стимулируя гонадотропы гипофиза к синтезу и секреции ЛГ и ФСГ. Ранние исследования показали, что подавление функции гипофиза может быть вызвано продолжительным введением ГнРГ [50].

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

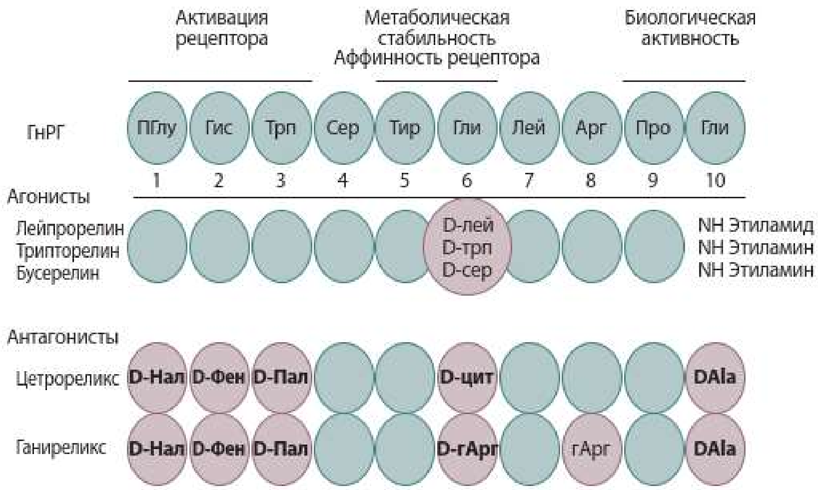


РИС. 30.4. Структура нативного декапептидного ГнРГ, а также модифицированных доступных агонистов и антагонистов ГнРГ. Арг — аргинин; D — правосторонний; DAla — D-аланин; D-цит — D-цитруллин; D-гАрг — D-гомоаргинин; D-Нал — D-нафтилаланин; D-Пал — D-пиридилаланин; D-Фен — D-фенилаланин; Гли — глицин; гАрг — гомоаргинин; Гис — гистидин; Лей — лейцин; ПГлу — пироглутамат; Про — пролин; Сер — серин; Трп -триптофан; Тир — тирозин

Клинически безопасные агонисты ГнРГ были разработаны относительно легко путем замены одной или двух аминокислот. Повышения мощности можно достичь, заменив глицин на D-аминокислоту в положении 6 и Gly-NH2 на этиламид в положении 10 [51]. Такие простые структурные изменения делают эти соединения более гидрофобными и устойчивыми к воздействию ферментов. Действие агонистов ГнРГ стимулирует высвобождение гонадотропина в течение 2–3 недель (так называемый *эффект всплеска*) с последующей десенситизацией вследствие блокады гипофизарных рецепторов ГнРГ.

Агонисты ГнРГ применяются с 1981 г. для индукции «химической кастрации» с целью лечения гормонально зависимых заболеваний, таких как миома и эндометриоз у женщин и рак простаты у мужчин. Первая статья, рассказывающая об использовании агонистов ГнРГ при ЭКО для предупреждения преждевременного подъема ЛГ, также появилась в начале 1980-х гг. [50]. Вскоре использование агонистов ГнРГ, таких как бусерелин, трипторелин или лейпрорелин, для подавления функции гипофиза перед введением гонадотропинов (стратегия, получившая название «длинный протокол») стало стандартным методом выбора. Недавнее внедрение антагонистов ГнРГ постепенно изменило тактику при ЭКО, и в настоящее время более чем в 50% циклах ЭКО при лечении также применяются антагонисты ГнРГ.

Потребовалось почти три десятилетия для разработки антагонистов ГнРГ с приемлемыми безопасными и фармакокинетическими характеристиками. Антагонисты первого поколения были разработаны путем замены аминокислот гистидина в положении 2 и триптофана в положении 3, но эти соединения обладали слабым действием. В соединениях второго поколения активность препаратов была увеличена путем включения D-аминокислоты в положение 6, однако широкое клиническое применение этих соединений было затруднено частыми анафилактическими реакциями из-за высвобождения гистамина. Благодаря дополнительным заменам в положении 10 были разработаны соединения третьего поколения [51, 52]. В последнее время препараты ганиреликс и цетротид продемонстрировали свою безопасность и эффективность при ЭКО. Антагонисты ГнРГ третьего поколения были зарегистрированы для использования при ЭКО в 2001 г. Немедленное подавление и восстановление функции гипофиза делает эти соединения подходящими для краткосрочного использования при ЭКО. Внедрение антагонистов ГнРГ в практику ЭКО происходило довольно медленно. Однако последний метаанализ подтвердил эффективность и безопасность использования антагонистов ГнРГ [53–55].

Исходы стимуляции яичников

- Стимуляция яичников является распространенным вмешательством при бесплодии.
- Стимуляция яичников может применяться у женщин с нормальными овуляциями как эмпирически, так и при внутриматочной инсеминации или ЭКО.
- Другой вид стимуляции яичников связан с лечением ановуляторного бесплодия с целью восстановления нормальной функции яичников.

Индукция овуляции

Аменорея у женщин с ановуляцией практически исключает возможность спонтанного зачатия, и только индукция овуляции может восстановить нормальную фертильность. Тем не менее полная имитация нормальных овуляторных циклов не всегда может быть достигнута, поэтому вероятность осложнений, таких как многоплодная беременность или СГСЯ, следует воспринимать всерьез, особенно у пациентов с диагнозом СПКЯ. У женщин с олигоменореей может возникать случайная спонтанная овуляция, и, следовательно, возможна спонтанная беременность. По понятным причинам специалисты наблюдают только женщин

World peace!

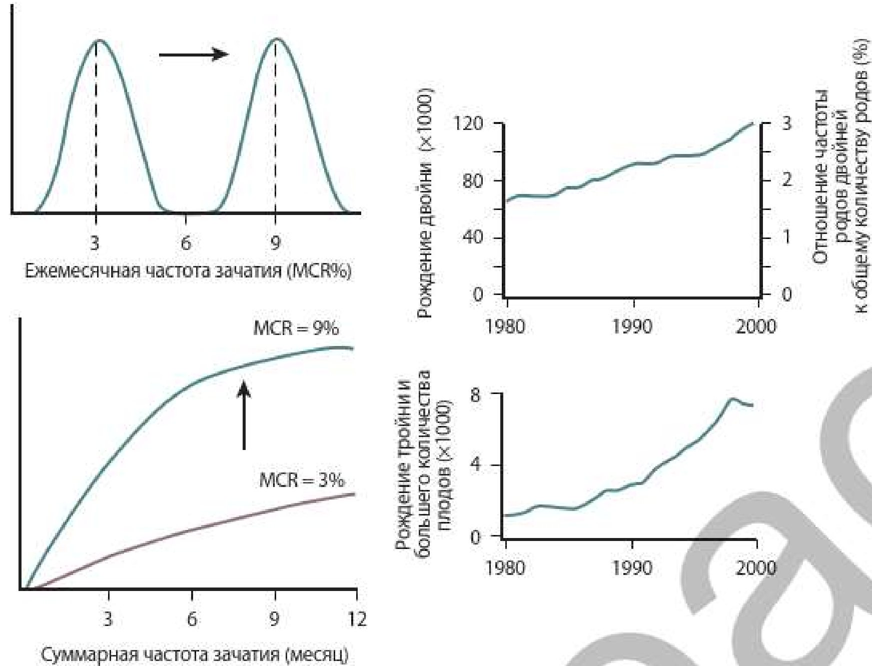


РИС. 30.5. Ежемесячная частота зачатий при бесплодии неясного генеза увеличивается с 3% до 9% на цикл благодаря стимуляции яичников, что в итоге повышает суммарную частоту зачатий за период в 12 месяцев *(слева)*; рост количества многоплодных беременностей (двойни, тройни и многоплодные беременности более высокого порядка) между 1980 и 2000 годами, связанный со стимуляцией яичников *(справа)* (Слева: из Stovall DW, Guzick DS: Current management of unexplained infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 5:228–233,1993; справа: из Rowland Hogue CJ: Successful assisted reproduction technology: the beauty of one. *Obstet Gynecol* 100:1017, 2002; and Jones HW: Multiple births: how are we doing? *Fertil Steril* 79:17–21, 2003)

с олиго-/аменореей, которые не смогли забеременеть, данные пациентки обычно хорошо поддаются индукции овуляции. Баланс между успешным вмешательством и возможными осложнениями, вызванными индукцией овуляции, зависит от многих факторов, в том числе от характеристик пациентки, типа используемых препаратов, гонадотропных препаратов и схем введения, интенсивности мониторинга реакции яичников на стимуляцию и готовности к отмене цикла в случае гиперстимуляции. Альтернативный вариант в этих условиях — перейти от индукции овуляции к ЭКО. Суммарная частота живорождений в результате индукции овуляции составляет от 75 до 80% [56, 57], вероятность многоплодной беременности составляет при этом около 10%, а риски возникновения СГСЯ — менее чем 2%.

СГСЯ является потенциально опасным для жизни осложнением, которое характеризуется увеличением яичников, высоким содержанием половых стероидов в сыворотке и накоплением внесосудистой жидкости, прежде всего в брюшной полости. В тяжелых случаях наблюдается гипотензия, могут возникнуть гиперкоагуляция, снижение почечной перфузии и олигурия. Нарушение функции печени, венозный и артериальный тромбоз, почечная недостаточность и респираторный дистресс-синдром у взрослых могут стать смертельными осложнениями [58]. Осложнения в виде СГСЯ очень редко встречаются при использовании КЦ, но могут появляться при использовании гонадотропина [59]. Вероятность возникновения легкой, умеренной и тяжелой формы СГСЯ после индукции овуляции гонадотропином составляет 20%, 6–7% и 1–2% соответственно [29]. Помимо СПКЯ, факторами риска развития СГСЯ являются молодой возраст и низкая масса тела [59]. Риск увеличивается при использовании адъювантной терапии агонистом ГнРГ [60].

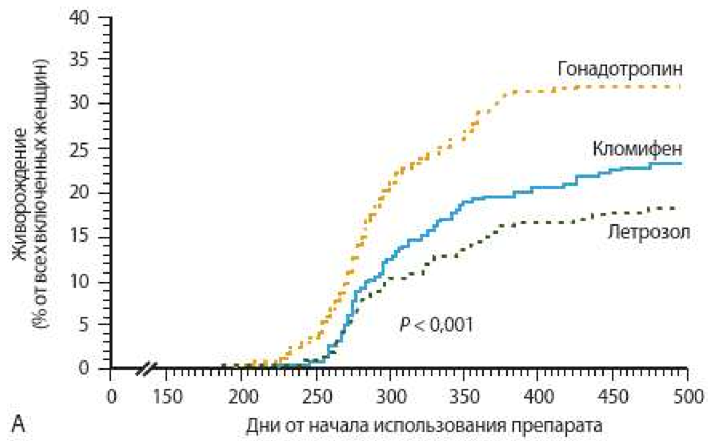
Индукция овуляции оказывает значительное влияние на вероятность возникновения беременностей тремя и более плодами [60, 61]. Было подсчитано, что 40% многоплодных беременностей в Соединенных Штатах являются следствием применения препаратов, вызывающих овуляцию, без применения технологий вспомогательной репродукции [62].

Стимуляция яичников

Как отмечалось ранее, цель стимуляции яичников заключается в том, чтобы путем только этой процедуры или в сочетании с ВРТ способствовать оплодотворению как можно большего количества половых клеток и тем самым повысить шансы на беременность. Стимуляция яичников без ВРТ может привести к повышению частоты наступления беременности в 2–4 раза. Связанный с этим риск СГСЯ и вероятность многоплодных беременностей зависят от интенсивности стимуляции яичников, надлежащего мониторинга за реакцией яичников и критериев, применяемых для отмены цикла при развитии большого числа фолликулов. Общая распространенность тяжелого СГСЯ, связанного с гиперстимуляцией яичников, составляет менее 5% [63].

Первоначальные исследования показали, что трехкратное увеличение ежемесячной вероятности наступления беременности может быть достигнуто эмпирической стимуляцией яичников при лечении

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/



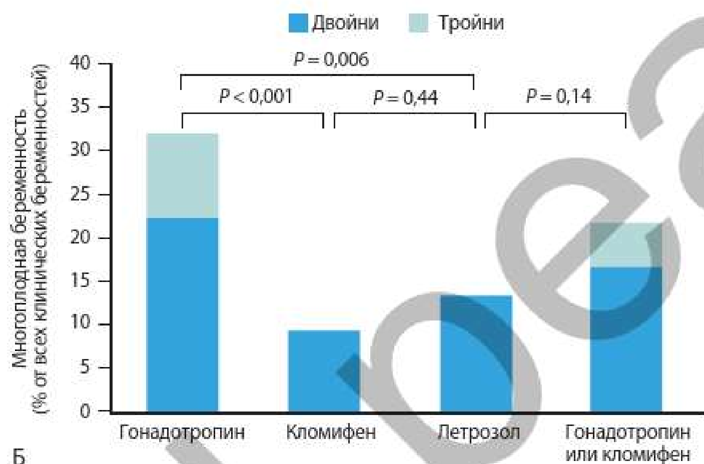


РИС. 30.6. Суммарная частота живорождений (А) и процент многоплодных беременностей (Б) при стимуляции яичников гонадотропинами, кломифеном или летрозолом при необъяснимом бесплодии (Из: Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al: Letrozole, gonadotropin, or clomiphene for unexplained infertility. *N Engl J Med* 373[13]:1230–1240, 2015)

бесплодия неясного генеза (*рис. 30.5*) [64]. Впоследствии большое многоцентровое исследование показало, что гиперстимуляция гонадотропинами и внутриматочная инсеминация оказывают независимое дополнительное влияние на вероятность наступления беременности. Суммарная вероятность беременности в результате применения комбинации этих двух вмешательств составила 33% в течение трех циклов, но ценой неприемлемо высокой частоты беременностей двойней (20%) и многоплодных беременностей более высокого порядка (10%) [65]. Было высказано предположение, что аналогичная суммарная частота наступления беременности может быть достигнута и при выжидательной тактике в течение 6 месяцев, очевидно, с гораздо более низкой вероятностью многоплодной беременности [66]. Недавнее рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее стимуляцию яичников при бесплодии неясного генеза гонадотропинами, ингибитором ароматазы — летрозолом и КЦ, продемонстрировало, что гонадотропины имеют наилучшие показатели в отношении частоты наступления беременности, однако при этом также увеличивается риск многоплодной беременности, составляя 32% (*рис. 30.6*) [67]. Менее интенсивная стимуляция яичников может снизить вероятность возникновения многоплодной беременности, но, вероятно, за счет снижения суммарной частоты беременностей.

На основании 2-летнего наблюдения в крупной клинике США, занимающейся бесплодием, за 3347 последовательными циклами стимуляции яичников (индукция овуляции в сочетании с гиперстимуляцией яичников), проведенными примерно у 1500 женщин, частота наступления беременности составила 30%. В 20% случаев это были беременности двойней, в 5% — тройней и в 5% случаев — беременности четырьмя или большим количеством плодов [68]. Самый тревожный вывод этого исследования заключается в том, что число крупных антральных фолликулов или уровень сывороточного E_2 во время поздней фолликулярной фазы имеют ограниченную прогностическую ценность в отношении развития многоплодных беременностей высокого порядка. Реальная вероятность развития многоплодной беременности в результате стимуляции яичников с внутриматочной инсеминацией или без нее остается неопределенной [69] по причине того, что результаты стимуляции яичников редко регистрируются.

World peace!

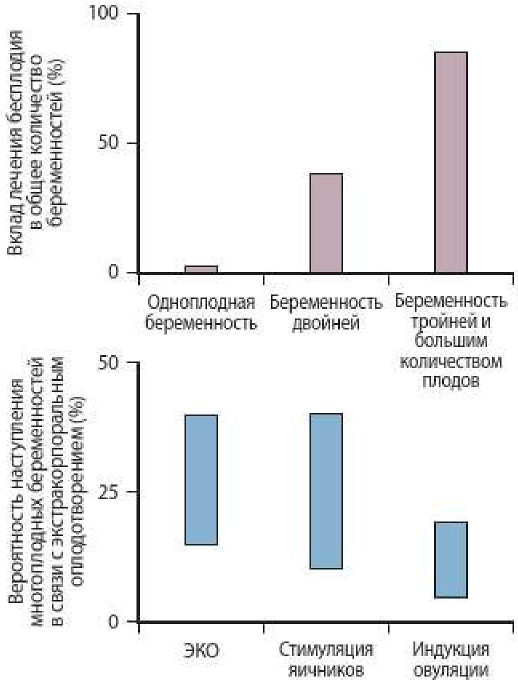


РИС. 30.7. Вклад лечения бесплодия в общее количество беременности *(верхняя диаграмма)* и частота многоплодных беременностей после ЭКО, стимуляции яичников и индукции овуляции (*нижняя диаграмма)* (Из: Fauser BC, Devroey P, Macklon NS: Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 365[9473]:1807–1816, 2005)

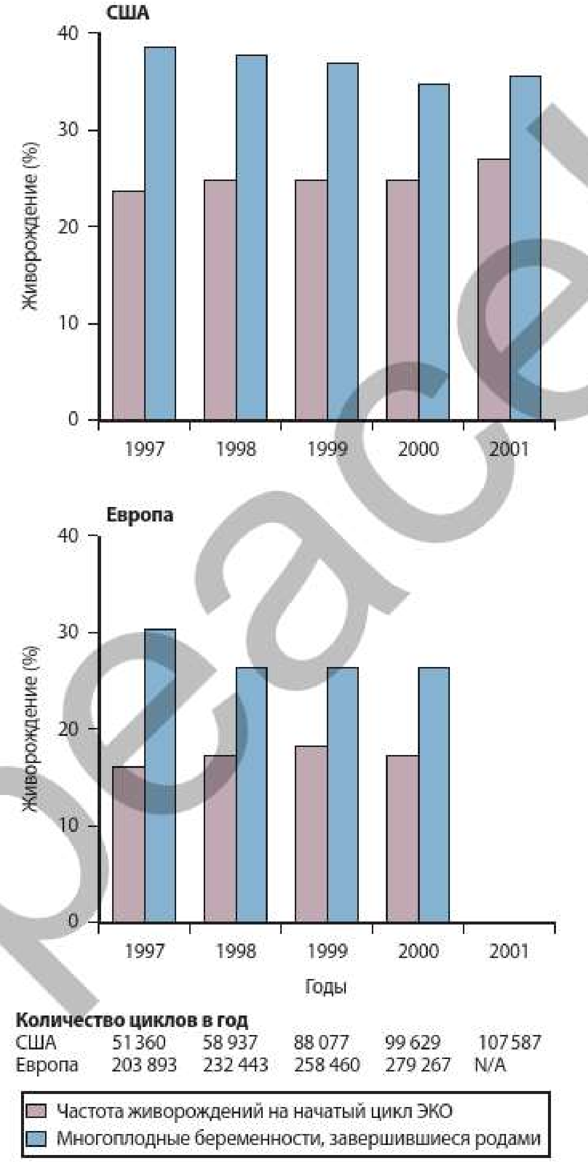


РИС. 30.8. Частота живорождений на начатый цикл ЭКО и многоплодных беременностей. *Н/П* — не применимо (Из: Fauser BC, Devroey P, Macklon NS: Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 365[9473]:1807–1816, 2005)

Недавнее заключение Европейского консорциума по мониторингу ЭКО, включающее данные по 34 странам и в общей сложности более 640 000 циклов лечения за 2012 г., сообщает, что роды двумя и более плодами произошли в 17,9% случаев [70].

Несколько лет назад было подсчитано, что стимуляция яичников с внутриматочной инсеминацией или без нее составляет около 30% общего количества многоплодных беременностей (*рис. 30.7*). Контролировать риск многоплодной беременности при ЭКО легче, потому что он в первую очередь зависит от количества перенесенных эмбрионов. Поэтому стимуляция яичников при ЭКО является одним, но не единственным (как при внутриматочной инсеминации) фактором риска. Неудивительно, что вероятность наступления многоплодной беременности после ЭКО без стимуляции яичников [71] или со стимуляцией в сочетании с переносом одного эмбриона (SET) близка к таковой при естественном зачатии [72, 73]. С течением времени количество эмбрионов, переносимых при ЭКО, уменьшилось, но перенос двух-трех эмбрионов все еще наблюдается в значительной части циклов ЭКО во многих странах мира.

На основании большого общенационального сбора данных в Соединенном Королевстве сообщалось, что количество перенесенных эмбрионов может быть уменьшено с трех до двух без сопутствующего снижения вероятности наступления беременности [74]. Стратегия переноса двух эмбрионов была принята многими крупными европейскими центрами ЭКО в течение 1990-х гг. Впоследствии было показано, что вероятность беременности двойней действительно выше у молодых женщин, подвергшихся переносу двух качественных эмбрионов, чем вероятность одноплодной беременности [75, 76]. Подавляющее большинство центров в Северной Европе в настоящее время приняло политику SET в отношении большинства пациенток с ЭКО. Частота многоплодных беременностей значительно снизилась, но удивительным образом суммарный показатель живорождений после переноса свежих и замороженных эмбрионов из одного «урожая» яйцеклеток не изменился [77–80]. В целом общие результаты ЭКО в Европе несколько ниже по сравнению с Соединенными Штатами, но зато характеризуются более низкой частотой многоплодных беременностей и преждевременных родов (*рис. 30.8*).

Учитывая риски, связанные со стимуляцией яичников, до начала эмпирической терапии бесплодия неясного

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 30.1. Гипотетическая модель суммарной частоты наступления спонтанной беременности в пяти категориях в зависимости от продолжительности бесплодия

Категория	Суммарная вероятность беременности после (%)				
	МКП (%)	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца	60 месяцев
Высокая фертильность	60	100	-	-	-
Нормальная фертильность	20	74	96	100	-
Умеренная субфертильность	5	26	43	71	95
Значительная субфертильность	1	6	11	21	45
Бесплодие	0	0	0	0	0

МПК — месячный коэффициент плодовитости. (Из: Evers JLH: Female subfertility. *Lancet* 360: 151–159, 2002.)

генеза пары должны быть проконсультированы относительно вероятности спонтанного зачатия (*табл. 30.1*). Эта вероятность часто недооценивается [81].

Многоплодная беременность оказывает серьезное влияние на перинатальную заболеваемость и смертность. Смертность выше в 4–7 раз у детей из двоен и в 20 раз — у детей из троен [61]. Дети, родившиеся от многоплодной беременности, имеют бóльшую вероятность развития перинатальных осложнений и последующих проблем со здоровьем, в основном связанных с недоношенностью и низкой массой тела при рождении [62]. Вероятность развития церебрального паралича повышена почти в 50 раз у детей, родившихся от беременности тройней [82]. Даже второй ребенок из двойни, рожденной в срок, обладает значительно повышенным риском смерти из-за осложнений влагалищных родов. Помимо неблагоприятных медицинских и эмоциональных аспектов, связанных с многоплодной беременностью, при выборе стратегии ЭКО следует учитывать и финансовые затраты. Акушерские и неонатальные расходы увеличиваются в 5–7 раз при многоплодных беременностях, а к 8 годам расходы на детей с низким весом при рождении увеличиваются в 8 раз [62]. Наконец, вероятность менее очевидных рисков для здоровья, которые могут дать о себе знать позднее, также должна быть принята во внимание.

Возможно, новая стратегия, которая может улучшить ситуацию, заключается в изменении критериев оценки успешности терапии бесплодия: вместо частоты наступления беременности на цикл лечения следует учитывать частоту живорождений здоровых детей на курс лечения (который может включать несколько циклов) в контексте стоимости, сложности лечения и частоты осложнений [84].

Индукция овуляции у женщины с ановуляцией

- Термин «индукция овуляции» подразумевает медикаментозное лечение ановуляторного бесплодия.
- Успех лечения в виде рождения живого ребенка в результате беременности одним плодом может быть достигнут опытным специалистом при надлежащем мониторинге ответа яичников.
- Существует настоятельная и срочная потребность в исследованиях, сравнивающих исходы индукции овуляции и ЭКО.

Принципы индукции овуляции

Цель индукции овуляции у женщин с ановуляцией — стимулировать развитие одного фолликула до преовуляторной стадии с последующей овуляцией. Как уже говорилось ранее, эту терапевтическую цель следует четко отличать от целей двух других форм стимуляции яичников. При первой из них женщины с овуляцией и бесплодием неясного генеза могут подвергаться стимуляции яичников с целью образования двух или трех фолликулов и увеличения вероятности оплодотворения в данном цикле. Этот метод лечения, который часто сочетается с внутриматочной инсеминацией, будет обсуждаться далее. При втором варианте стимуляция яичников может применяться у женщин с овуляцией, проходящих курс ЭКО, у которых развитие множества фолликулов необходимо для получения нескольких ооцитов.

Напротив, индукция овуляции имеет цель имитировать нормальный физиологический овуляторный цикл с ростом одного фолликула. Индукция овуляции характеризуется более ограниченными терапевтическими возможностями и необходимостью тщательного мониторинга и ведения для достижения успешного исхода без осложнений. Хирургические воздействия на яичник, такие как лапароскопический дриллинг, являются альтернативой терапевтическим методам. Целью хирургического лечения является установление овуляторных циклов с ростом и овуляцией одного фолликула.

На ановуляторные расстройства приходится около 25% причин бесплодия [85]. Эта пропорция может увеличиваться с увеличением распространенности ожирения. Ановуляция обычно проявляется как отсутствие менструаций (аменорея) или редкие менструации (олигоменорея). Хотя олигоменорея может сопровождаться эпизодическими овуляциями, вероятность зачатия после незащищенного полового акта в течение года крайне низка при отсутствии лечения. Многие варианты медикаментозного лечения были разработаны для достижения цели — индукции развития одного доминантного фолликула с последующей овуляцией. В последние годы возросло понимание патофизиологии дисфункции яичников, что позволило разработать клинические стратегии, направленные на имитацию гормональной регуляции нормальных овуляторных циклов. Достижение этого результата в узких терапевтических рамках стимуляции развития единичного, а

World peace!

не множественных фолликулов остается проблемой для врачей.

Второй семинар Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) и Ассоциации менеджеров репродуктивной медицины Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) по консенсусу относительно СПКЯ признали, что большое внимание следует уделять состоянию женщины (в том числе особенностей питания, образа жизни и курения), прежде чем начинать лечение путем какого-либо варианта индукции овуляции [86]. Такая периконцепционная стратегия подчеркивает общее наблюдение, что вероятность развития осложнений беременности у женщины и нарушений здоровья у детей напрямую связаны со состоянием здоровья до беременности (*вставки 30.1, 30.2*).

Вставка 30.1. Наиболее актуальные текущие проблемы, относящиеся к индукции овуляции

- Кломифен против летрозола в качестве терапии первой линии.
- Следует ли использовать дополнительные препараты вместе с КЦ, прежде чем начать лечение препаратами второй линии?
- Эффективность и безопасность гонадотропинов для индукции овуляции в повседневной практике.
- Краткосрочные и долгосрочные «за» и «против» хирургии яичников по сравнению с индукцией овуляции гонадотропинами.
- Исходы индукции овуляции по сравнению с результатами оплодотворения *in vitro* в качестве терапии первой линии с точки зрения успеха, стоимости, сложности лечения и осложнений.

Вставка 30.2. Наиболее актуальные текущие проблемы, связанные со стимуляцией яичников для оплодотворения *in vitro*

- Улучшает ли генерация большего числа ооцитов общие результаты ЭКО?
- Предпочтительно начинать лечение с ФСГ.
- Достаточно ли доказательств для индивидуализации дозы ФСГ?
- Полезность изменения дозы ФСГ при стимуляции.
- Полезность дополнительных препаратов (таких как кломифен, летрозол, андрогены, ЛГ/ХГЧ, гормон роста и др.).
- Интенсивность и способ мониторинга ответа яичников.
- Комбинированное лечение с агонистом/антагонистом ГнРГ.
- Предварительное лечение стероидами.
- Связана ли стимуляция яичников с нарушением рецептивности эндометрия?
- Наиболее подходящее вмешательство в случае слабого уровня ответа яичников.
- Мягкая стимуляция яичников.
- Запуск созревания ооцитов триггером-агонистом ГнРГ.
- Поддержка лютеиновой фазы.

Классификация ановуляции

Дисфункция яичников может быть легко классифицирована в повседневной клинической практике на основании оценки уровня сывороточного гонадотропина и эстрогена в периферической крови. Это подход, известный как классификация ановуляции ВОЗ, был разработан Insler и коллегами [87]. Аменорее может сопутствовать низкий или нормальный уровень E_2, тогда как для олигоменореи характерен только нормальный уровень эстрогенов. Низкий уровень эстрогенов в сочетании с низким уровнем гонадотропина указывает на центральное происхождение заболевания (нарушение гипоталамо-гипофизарной системы) [88]. Данная причина ановуляции встречается менее чем у 10% бесплодных женщин и относится к 1-му классу по системе ВОЗ. Низкий уровень эстрогенов в сочетании с высоким уровнем гонадотропинов предполагает нарушение собственно функции яичников, обычно связанное с ПНЯ или дисгенезией яичников. Эта причина ановуляции, относящаяся к 3-му классу по ВОЗ, встречается примерно у 5% бесплодных женщин и у около 1–2% общего женского населения. Тест на уровень АМГ может помочь выявить у женщин с ПНЯ некоторую остаточную активность яичников [89].

Большинство (от 80 до 90%) женщин с ановуляцией имеют нормальные уровни эстрогена и ФСГ. Уровень ЛГ может быть увеличен у этих женщин. У подавляющего большинства этих женщин имеет место СПКЯ с нормальными уровнями ФСГ и E_2. Недавно новые критерии для диагностики СПКЯ были поддержаны ASRM и ESHRE. Так называемые Роттердамские критерии шире, чем критерии Национального института здоровья США (NIH) прежде всего потому, что теперь туда включены поликистозные яичники. Заболеваемость СПКЯ, по Роттердамским критериям, увеличилась [90].

Дополнительной причиной ановуляции эндокринной этиологии может являться гиперпролактинемия, при которой наблюдаются как нормальные, так и пониженные концентрации гонадотропина и E_2. Такое состояние может рассматриваться как вариант 1-го класса по ВОЗ, потому что высокий уровень пролактина в сыворотке подавляет высвобождение ГнРГ гипоталамусом путем изменения стимуляции опиоидных рецепторов. Гиперпролактинемия может также сопровождаться нормальной концентрацией гонадотропина и E_2 и в этом случае может быть отнесена ко 2-му классу по ВОЗ. Патофизиология и лечение гиперпролактинемии подробно обсуждается в главе 3.

Препараты для лечения ановуляции

- Медикаментозное лечение ановуляции можно проводить с использованием разных препаратов.
- Предпочтения в выборе препарата должны основываться на легкости использования, стоимости, эффективности и возможных рисков.

Антиэстрогены

История вопроса

Наиболее широко используемый антиэстроген для лечения ановуляции — это КЦ, разработка и фармакология которого рассматривается во введении к этой главе. С точки зрения его относительной эффективности, безопасности, стоимости и простоты использования он остается основным препаратом уже более 50 лет после его внедрения в клиническую практику. Основным показанием к назначению КЦ является лечение ановуляторного бесплодия у женщин с интактной гипоталамо-гипофизарно-яичниковой осью. В этом случае он остается терапией первой линии для большинства врачей. Прием препарата внутрь в ранней и средней фолликулярной фазе вызывает повышение

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

уровня эндогенного сывороточного ФСГ на 50% [91], таким образом стимулируя рост фолликула. Рост ФСГ сопровождается аналогичным повышением уровня ЛГ в сыворотке. Ограничение продолжительности применения препарата 5 днями направлено на достижение снижения уровня ФСГ в поздней фолликулярной фазе для обеспечения возможности развития единичного фолликула и овуляции. Тем не менее повышенные уровни гонадотропина могут сохраняться у некоторых женщин в поздней фолликулярной фазе [92]. Изомер цикломифена (антагонист эстрогена), имеющий длительный период полувыведения, сохраняется и накапливается при последовательных циклах лечения [93]. Однако было показано, что итоговые концентрации значительно ниже таковых, при которых наблюдаются какие-либо эффекты *in vitro* и вряд ли имеют какое-либо клиническое значение.

Препараты и схемы лечения

Обычная начальная доза КЦ составляет 50 мг в день. Прием начинают на 2–5-й день менструального цикла и продолжают в течение 5 дней подряд. У женщин с нормогонадотропной аменореей лечение может быть начато после кровотечения, вызванного отменой прогестерона. Начало приема КЦ на 1-й или 5-й день, по-видимому, не влияет на результаты [94]. Если 50 мг в день не вызывает рост фолликула, то доза должна быть увеличена до 100 мг в день в последующем цикле с дальнейшим увеличением до 150 мг в день, что считается максимальной дозой, после которой следует перейти к альтернативным методам лечения. Рост уровня ЛГ происходит между 5-м и 12-м днями после последнего дня приема КЦ. Поэтому половые контакты рекомендуются в течение недели, начиная с 5-го дня после последнего дня приема КЦ. Некоторые исследователи выступают за применение ХГЧ в качестве замены подъема ЛГ как триггера овуляции и за следование четкому «графику» половых контактов. Однако недавние исследования не продемонстрировали улучшения исходов при такой тактике, несмотря на более тщательный мониторинг, необходимый для определения времени введения ХГЧ [95, 96].

Клинические исходы

У 60–85% женщин с ановуляцией овуляция восстанавливается при приеме КЦ, а у 30–40% наступает беременность [86]. В метаанализе, основанном на четырех плацебо-контролируемых исследованиях, у пациенток с олигоменореей отношение шансов при лечении КЦ составило 6,8 для достижения овуляции и 4,2 для беременности [97]. Не до конца ясно, почему некоторые женщины, относящиеся ко 2-му классу по системе ВОЗ, не отвечают на терапию КЦ. Возможно, это связано с особыми индивидуальными потребностями в ФСГ на уровне яичников, а также с местными эффектами аутокринных или паракринных факторов, нарушением экспрессии рецепторов ФСГ и полиморфизмом рецепторов ФСГ (см. главу 2). Ряд исследований указывают избыточный вес как на отрицательный фактор [98]. В многомерном анализе, направленном на обнаружение ряда факторов, позволяющих определить исходы индукции овуляции КЦ, индекс свободного андрогена (FAI), ИМТ, наличие аменореи (в отличие от олигоменореи) и объем яичников оказались независимыми предикторами овуляции [98].

Возникновение овуляции можно определить с помощью графиков температуры, измерения уровня прегнандиола в моче и уровня прогестерона в сыворотке крови [86]. Хотя результаты больших исследований показывают, что ультразвуковое исследование необязательно для обеспечения хороших результатов [86], во многих центрах принято контролировать первый цикл, чтобы иметь возможность регулировать дозу препарата при необходимости. Совокупная частота наступления беременности у женщин с овуляцией за 6–12 месяцев при лечении КЦ составляет около 70% [98], с частотой зачатия на цикл около 22% [86]. Почему некоторые женщины, у которых восстановилась овуляция после приема КЦ, не могут зачать? Причины заключаются в особенностях пациентки, используемом режиме и наличии других причин бесплодия. Антиэстрогенное действие КЦ на половые пути также играет роль. Было установлено негативное влияние на транспорт яйцеклетки по маточным трубам, количество и качество цервикальной слизи [29] и эндометрий [99].

Сообщается, что частота выкидышей составляет от 13 до 25%. Хотя эти цифры кажутся высокими, они не сильно отличаются от вероятности спонтанного выкидыша [100] и выкидышей, наблюдаемых у бесплодных женщин при ЭКО. В целом, не похоже, что вероятность возникновения выкидышей значительно выше у женщин, у которых проводилось лечение ановуляции с помощью КЦ.

Побочные эффекты и осложнения

Помимо приливов жара, которые могут возникать до 10% у женщин, принимающих КЦ, побочные эффекты встречаются редко. Возможны тошнота, рвота, незначительные кожные реакции, болезненность молочных желез, головокружение и обратимое выпадение волос, но менее 2% женщин сообщали о таких побочных эффектах. Мидриатическое действие КЦ может вызвать обратимое нарушение зрения, но так же редко [26]. Вероятность многоплодной беременности составляет менее 10%, а СГСЯ встречается еще реже [86]. Предполагаемый повышенный риск развития рака яичников при использовании КЦ в течение более 12 месяцев [101] привел к тому, что в некоторых странах разрешено применение КЦ только на протяжении 6 месяцев.

Тамоксифен, как и КЦ, является нестероидным селективным модулятором рецептора эстрогена (SERM). В отличие от КЦ тамоксифен содержит только цу-изомер и, по-видимому, оказывает меньшее антиэстрогенное воздействие на матку. Возможные преимущества тамоксифена перед КЦ включают агонистический эффект на эндометрий. Многие неконтролируемые исследования, изучавшие индукцию овуляции, предполагают, что тамоксифен может быть безопасной и эффективной альтернативой КЦ. Метаанализ четырех рандомизированных контролируемых исследования показал, что тамоксифен может быть столь

же эффективным, как КЦ при индукции овуляции. Однако, несмотря на теоретические преимущества, на практике вероятность наступления беременности не превышала таковую при лечении КЦ [102]. Таким образом, врачи должны выбирать метод лечения в зависимости от своего опыта применения того или иного препарата.

Лекарства, повышающие чувствительность к инсулину

История вопроса

Роль инсулинорезистентности в патогенезе дисфункции яичников у многих пациентов с СПКЯ привела к использованию инсулиносенсибилизирующих препаратов в качестве адъювантного или единственного метода для индукции овуляции. Наиболее изученный инсулиносенсибилизирующий препарат при лечении ановуляции — метформин. Метформин (диметилбигуанид) является перорально принимаемым препаратом, используемым для снижения концентрации глюкозы в крови у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом (NIDDM) [103]. Он оказывает антигипергликемическое действие и повышает чувствительность к инсулину за счет подавления синтеза глюкозы в печени и увеличения поглощения и утилизации глюкозы в мышцах. Эти действия приводят к снижению инсулинорезистентности, снижению секреции инсулина и снижению уровня инсулина в сыворотке.

Было опубликовано большое количество статей, говорящих об эффективности этого соединения для индукции овуляции. Отсутствие хорошо спланированных и правильно подготовленных исследований по этому вопросу не ослабило желания использовать метформин, и он был внедрен в клиническую практику. Недавно два больших, плацебо-контролируемых рандомизированных исследования, сравнивающих метформин с КЦ и метформин как дополнение к КЦ, не показали преимуществ метформина (*рис. 30.9*) [104, 105].

Препараты и схемы лечения

Первые исследования, сообщившие об использовании метформина в качестве агента для индукции, предположили, что метформин повышает чувствительность к инсулину, снижает уровень ЛГ и уровень как общего, так и свободного тестостерона, при этом повышая уровень ФСГ и глобулина, связывающего половые гормоны [106, 107]. Эти и последующие неконтролируемые исследования продемонстрировали, что коррекция гиперинсулинемии имеет благоприятный эффект у женщин с ановуляцией за счет восстановления нормального ритма менструаций, повышения частоты самопроизвольных овуляций и, соответственно, фертильности [108, 109]. Рекомендуется принимать метформин перорально в дозировке 500 мг/сут, повышая дозировку до 500 мг 3 раза в сутки в течение 7–10 дней [108]. В зависимости от ответа на лечение, доза может быть увеличена до 1000 мг при приеме 2 раза в день. Оптимальная продолжительность лечения остается неясной. Тем не менее большинство исследований

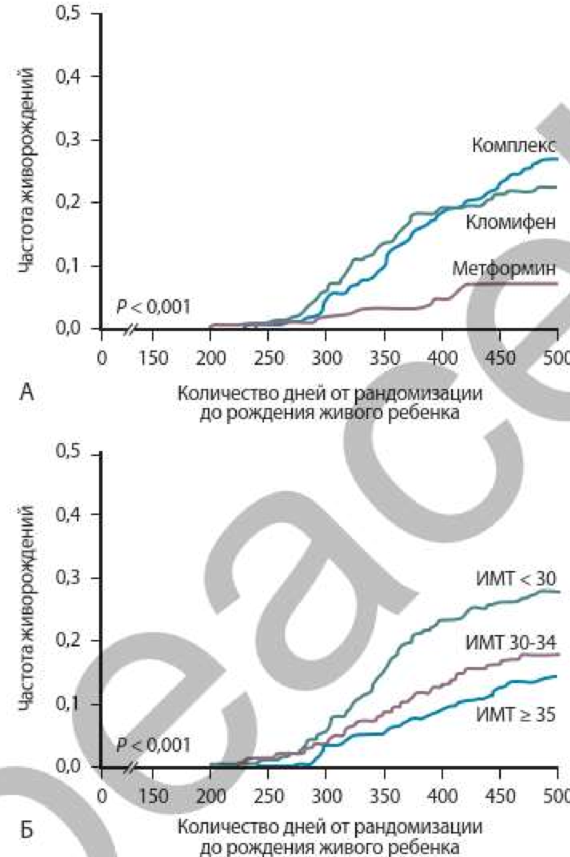


РИС. 30.9. Кривые Каплана–Мейера, оценивающие живорождения после индукции овуляции с помощью кломифена, метформина или при их комбинированном применении (А) и ИМТ (Б) (Приводится с изменениями из: Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al: Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 356:551–566, 2007)

сообщают о положительном эффекте от метформина в течение 2–4 месяцев [110, 111].

Клинические исходы

Большинство исследований, рассматривающих исходы лечения метформином, небольшие, неконтролируемые или же представляют собой описания серий клинических наблюдений [112]. Имеющаяся информация о восстановлении менструации после лечения метформином касается преимущественно женщин с гиперинсулинемией, страдающих ожирением и СПКЯ. Исследования, изучающие способность метформина вызывать овуляцию, были в первую очередь проведены у женщин с ожирением. В метаанализе 15 исследований с участием 543 участников с СПКЯ метформин был признан эффективным в достижении овуляции с коэффициентом вероятности 3,88 (CI 2,25–6,69) при сравнении метформина с плацебо, и 4,41 (CI 2,37–8,22) при сравнении метформина в комбинации с кломифеном с монотерапией кломифеном [113]. Однако недавно проведенное большое многоцентровое исследование прояснило роль метформина как альтернативного препарата выбора первой линии для индукции овуляции у женщин с СПКЯ [105]. В этом исследовании 626 женщин с СПКЯ были рандомизированы в три

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

группы: первая получала от 50 до 150 мг КЦ вместе с плацебо с 3-го дня цикла, вторая — пролонгированный метформин (7500–2000 мг) вместе с плацебо, третья — комбинацию метформина и КЦ. Лечение длилось в течение 6 месяцев. Ожирение не являлось критерием исключения. Результаты этого исследования обобщены на рис. 30.9. Частота живорождений составила 22,5% после лечения КЦ, а после лечения метформином — всего 7,2%. Комбинированная терапия метформином и КЦ привела к живорождениям в 26,8%, что существенно не отличается от лечения только КЦ. Значительная доля женщин, использующих метформин, прекращают лечение из-за побочных эффектов. Были проведены фармакогеномные исследования генов, кодирующих транспорт, действие и эффективность метформина при индукции овуляции, но результаты еще не интерпретированы для клинического применения [114, 115[. Было высказано предположение, что метформин может способствовать снижению частоты выкидышей, в отличие от КЦ. Однако в исследовании Legro и коллег частота выкидышей в первом триместре существенно не различалась между группами, получавшими тот или другой препарат, хотя это не входило в задачи исследования [105].

Лечение метформином было также предложено для того, чтобы помочь женщинам с СПКЯ и ожирением похудеть. Многие исследования уже изучили влияние метформина на ИМТ, и полученные данные весьма противоречивы. Тем не менее большинство наблюдательных исследований, изучавших возможность потери веса при использовании метформина, выявили снижение ИМТ на 1–4,3% [110]. Недавно двойное слепое рандомизированное исследование сравнило действие метформина в дозировке 850 мг при приеме дважды в день с действием плацебо у 143 женщин с СПКЯ с ИМТ более 30. После 6 месяцев лечения значительной разницы в потере веса или в частоте менструаций не обнаружилось. Напротив, изменение образа жизни способствовало улучшению регулярности менструаций за счет снижения веса.

В последние годы внимание было обращено на возможные преимущества и безопасность применения метформина во время беременности. Беременности при СПКЯ обладают большей вероятностью перинатальных и материнских осложнений, таких как гестационный диабет, преэклампсия и преждевременные роды (*вставка 30.3*) [116]. Появился ряд исследований, предполагающих, что метформин может быть использован для снижения риска этих осложнений. Однако были получены противоречивые результаты, так как большинство из этих исследований нерандомизированы или невелики [117, 118].

Вставка 30.3. Материнские и перинатальные риски, связанные с синдромом поликистозных яичников

Материнские факторы риска
- Сахарный диабет при беременности.
- Гестационная гипертензия.
- Преэклампсия.
- Родоразрешение путем кесарева сечения.

Факторы риска новорожденных
- Поступление в отделение интенсивной терапии новорожденных.
- Перинатальная смертность.
- Преждевременные роды.

Ингибиторы ароматазы

История вопроса

В последние годы было предложено использовать ингибиторы ароматазы для имитации эффектов КЦ [119]. Вместо того чтобы противодействовать обратной связи эстрогенов на уровне гипоталамо-гипофизарной оси, данный подход ориентирован на снижение объема синтеза эстрогенов. Ингибиторы ароматазы блокируют превращение AD и T в эстриол (E_3) и E_2 соответственно [120]. При этом увеличивается секреция гонадотропина, приводящая к стимуляции фолликулов яичника [119]. Ингибиторы ароматазы использовались более 20 лет, прежде всего при лечении пациенток в период менопаузы с тяжелыми стадиями рака молочной железы. Совсем недавно синтезированное третье поколение ингибиторов ароматазы характеризуется своей способностью ингибировать ароматазу без значительного ингибирования других ферментов стероидогенеза. Одно из веществ, входящих в состав препаратов третьего поколения, летрозол исследовался как потенциально возможное терапевтическое средство для индукции овуляции.

Клинические исходы

В ранней фолликулярной фазе летрозол уменьшает действие обратной связи эстрогена на гипоталамо-гипофизарную ось, вызывая последующее увеличение секреции гонадотропина. Это было продемонстрировано на обезьянах в экспериментах с целью стимуляции развития фолликула [12]. Небольшие клинические исследования с использованием дозы 2,5 мг в день с 3-го по 7-й день менструального цикла позволили предположить, что это может быть эффективным средством, стимулирующим овуляцию у женщин с резистентностью к КЦ [119]. Также предполагается местное действие в яичниках, вызывающее повышение чувствительности к ФСГ путем блокирования превращения андрогенов в эстрогены, поскольку накопление андрогенов в яичниках может увеличить экспрессию гена рецептора ФСГ [122].

Хотя концепция применения ингибиторов ароматазы в качестве альтернативы КЦ или в качестве адъювантной терапии при лечении КЦ или гонадотропинами кажется привлекательной, а предварительные данные по исходам беременности были обнадеживающими [123], недавний систематический обзор и метаанализ, включающий 13 рандомизированных контролируемых исследований, показали, что ингибиторы ароматазы в отсутствие качественных доказательств эффективности не следует назначать как препарат первой линии, индуцирующий овуляцию [124].

Большое рандомизированное контролируемое исследование, опубликованное в 2014 г., выполненное сетью репродуктивной медицины Национального института детского здоровья и развития человека США (NICHD), сравнивающее летрозол и КЦ в качестве

World peace!

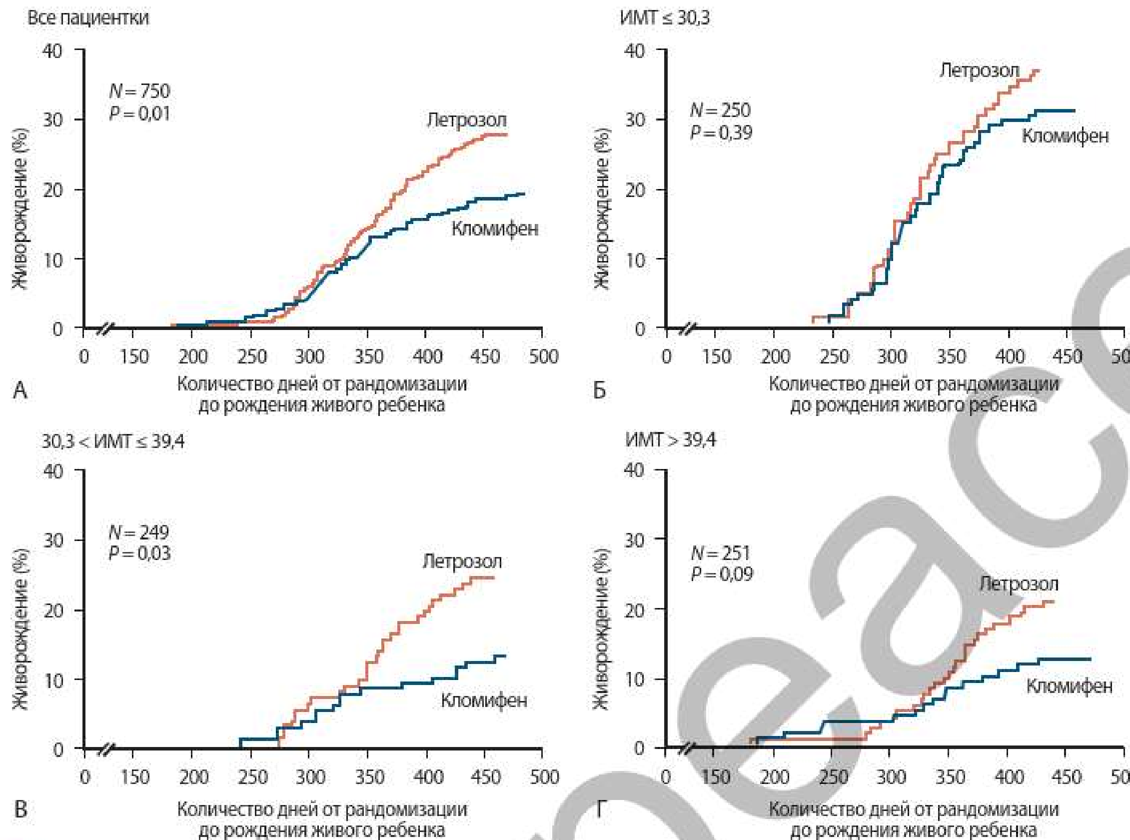


РИС. 30.10. Частота живорождений для всех женщин (и отдельно для разных весовых категорий), применявших либо летрозол, либо кломифен для индукции овуляции при синдроме поликистозных яичников (Из: Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al: Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 371[2]:119–129, 2014 Erratum in: *N Engl J Med* 317[15]:1465, 2014)

препаратов первой линии у 750 женщин с диагнозом СПКЯ, неожиданно сообщило о суммарной частоте живорождений, составляющей 28 и 19% соответственно (*рис. 30.10*) [125]. В целом, исходя из современных знаний, летрозол может считаться возможной альтернативой в качестве препарата первой линии для индукции овуляции при СПКЯ. Однако возможность экстраполяции этих выводов остается предметом обсуждения, так как исследование было выполнено у популяции, страдающей ожирением, вследствие чего, возможно, эффективность лечения КЦ оказалась намного ниже, чем сообщается в других источниках.

Неблагоприятные эффекты и осложнения

Хотя летрозол имеет период полувыведения, позволяющий веществу быстро элиминироваться после прекращения лечения в средней фолликулярной фазе, возможное влияние этого препарата на последующую беременность еще предстоит уточнить. Энтузиазм относительно проведения дополнительных клинических исследований угас, потому что была найдена связь между летрозолом и фетотоксичностью. Тем не менее более поздний анализ результатов обследования 911 новорожденных, зачатых после лечения КЦ или летрозолом, не выявил разницы в частоте более или менее значительных врожденных пороков развития [126].

Гонадотропины

История вопроса

Женщины, страдающие ановуляцией 2-го класса по системе ВОЗ, которые не могут достичь овуляции или забеременеть после индукции овуляции антиэстрогенами, могут успешно лечиться экзогенными гонадотропинами. Экзогенные гонадотропины широко используются для лечения бесплодных женщин с ановуляцией с 1958 г. [2, 25]. Улучшение методов очистки привело к увеличению относительных количеств активных веществ, и первый препарат, выделенный из мочи и содержащий только ФСГ, стал доступен в 1983 г.

Разработка и применение технологий производства на основе иммуноаффинной хроматографии с моноклональными антителами позволила создать высокоочищенный мочевой ФСГ. В 1980-х гг. технология рекомбинантных ДНК привела к созданию и позже к внедрению в клинику человеческого рекФСГ. Этот прогресс обеспечил не только неограниченную доступность, но и высокую степень чистоты и качества по сравнению с веществами, выделенными из мочи.

Создание рекомбинантных гонадотропинов также предоставило возможность пролить свет на физиологию синтеза E_2 в яичнике. Во время дальнейшего фолликулогенеза ЛГ имеет синергическое действие с ФСГ. ЛГ стимулирует тека-клетки для превращения

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

холестерина в AD и тестостерон оксидазами расщепления боковой цепи цитохрома P450 и 3β-гидроксистероиддегидрогеназой. Активность ароматазы в клетках гранулезы индуцируется ФСГ и влияет на преобразование AD и тестостерон в эстрон и E_2. Участие двух типов клеток (клетки гранулезы и тека-клетки) и двух гормонов (ЛГ и ФСГ) для производства эстрогенов из холестерина привело к концепции «две клетки, два гонадотропина». Помимо стимуляции ароматазной активности ФСГ также индуцирует рецепторы ЛГ и увеличивает образование рецепторов ФСГ на клетках гранулезы, стимулируя синтез ДНК и белка клеткой [127]. Клинические наблюдения, полученные при лечении женщин с ановуляцией, поддержали эту концепцию.

При лечении ановуляции 1-го класса по ВОЗ (гипогонадотропной гипогонадной) у женщин с нормальной функцией гипофиза можно использовать ГнРГ в пульсовом режиме для восстановления периодического выделения ФСГ и ЛГ. Лечение женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом одним только ФСГ приводит к развитию фолликулов, но не к беременности [17]. Для лечения этой формы ановуляторного бесплодия требуется применение экзогенного ЛГ. До последнего времени ЧМГ был единственным источником экзогенного ЛГ для этой группы пациенток. Теперь рекЛГ или рекХГЧ обеспечивают возможность более сложного подхода к лечению.

Недавние исследования продемонстрировали безопасность и надлежащую дозировку, необходимую для развития фолликула и последующей беременности. Было установлено, что базовый уровень, по крайней мере, 0,5–1 МЕ ЛГ должен быть достаточным для максимальной стимуляцию тека-клеток [128]. В исследовании женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом, проходящих лечение рекФСГ и рекЛГ, 75 МЕ ЛГ в день было достаточно, чтобы привести к развитию фолликулов и наступлению беременности. Тем не менее дальнейший подъем ЛГ выше порогового уровня, необходимого для получения ответа, не приводил к более значительной стимуляции яичников [129].

Препараты и схемы лечения

В дополнение к препаратам ФСГ, полученным из мочи, рекФСГ доступен с 1996 г. в форме фоллитропина-альфа и фоллитропина-бета. Совсем недавно препарат пролонгированного действия рекФСГ (корифоллитропин-альфа), рекЛГ и рекХГЧ были разрешены для использования при стимуляции яичников.

Для достижения развития одного доминантного фолликула с помощью экзогенных гонадотропинов необходимо специфическое лечение и наблюдение. Наиболее часто встречающаяся тактика, описанная в литературе и использующаяся в клинической практике, — это тактика повышения дозы. Первоначально был предложен протокол со стартовой дозой ФСГ 150 МЕ в день [130]. Однако эта тактика была связана с высокой частотой осложнений. Сообщалось о частоте многоплодных беременностей до 36%, а СГСЯ в 14% циклов лечения. В результате эта тактика больше не используется.

Согласно концепции порогового уровня ФСГ, предложенной Brown [131], концентрация ФСГ должна превысить определенный уровень, прежде чем начнется развитие фолликула (см. рис. 30.1). Как только этот уровень достигнут, для нормального роста фолликулов потребуется лишь незначительное превышение этого порога. Воздействие чрезмерных концентраций сывороточного ФСГ может привести к чрезмерному развитию фолликулов. Эта концепция формирует теоретические основы схем индукции овуляции. Концепция низкой стартовой дозы с последующим повышением, разработанная для постепенного достижения порогового уровня ФСГ, теперь стала наиболее широко используемой тактикой, снижающей риск чрезмерной стимуляции и развития множественных преовуляторных фолликулов. Рекомендуемая начальная доза ФСГ составляет 37,5–50 МЕ в день [86]. Доза увеличивается на 50%, если ответ не наблюдается при УЗИ в течение 14 дней (также в зависимости от сывороточного E_2). Появление реакции яичников является показанием продолжать использовать текущую дозировку до тех пор, пока не настанет время применить ХГЧ, чтобы вызвать овуляцию. При равных суточных дозах ФСГ с начала фолликулярной фазы устойчивое состояние концентрации ФСГ в сыворотке крови достигается через 5–7 дней [132]. При применении схем с повышением дозы увеличение концентрации ФСГ в сыворотке крови может произойти во время поздней фолликулярной фазы, что мешает созреванию единственного доминантного фолликула. Предыдущие предположения, что повышение дозы ФСГ не оказывает влияния на отрицательную обратную связь эстрогена, не были подтверждены научными данными.

В отличие от концепции порогового уровня ФСГ, на котором основывается принцип повышения дозы, концепция «окна» ФСГ подчеркивает значимость длительности пребывания ФСГ выше порогового уровня, а не степень повышения уровня ФСГ для выбора одного доминантного фолликула [133]. Этот принцип обосновывается тем, что кратковременное повышение уровня ФСГ значительно выше порогового в ранней фолликулярной фазе не увеличивает количество доминантных фолликулов [134]. Наоборот, когда в нормальном цикле физиологическое снижение ФСГ предотвращается введением ФСГ в конце фолликулярной фазы, повышенная чувствительность к ФСГ позволяет нескольким фолликулам стать доминантными (*рис. 30.11*) [135]. Как было продемонстрировано ранее на модели обезьяны, если отрицательное влияние E_2 на выработку гонадотропина подавляется введением антиэстрогенов, отбор преовуляторных фолликулов невозможен [136]. Дальнейшие исследования процесса отбора доминантного фолликула в нормальном цикле продемонстрировали, что на протяжении цикла при трансвагинальном УЗИ можно наблюдать до 10 недоминантных фолликулов (диаметром от 2 до 10 мм). Сам доминантный фолликул может быть идентифицирован, как только он достигает диаметра более 9 мм [10]. Уровни E_2 в сыворотке крови [11] и фолликулярной жидкости [23] начинают расти только после появления доминантного фолликула. Вышеупомянутые первоначальные результаты

Not for sale! World Peace!

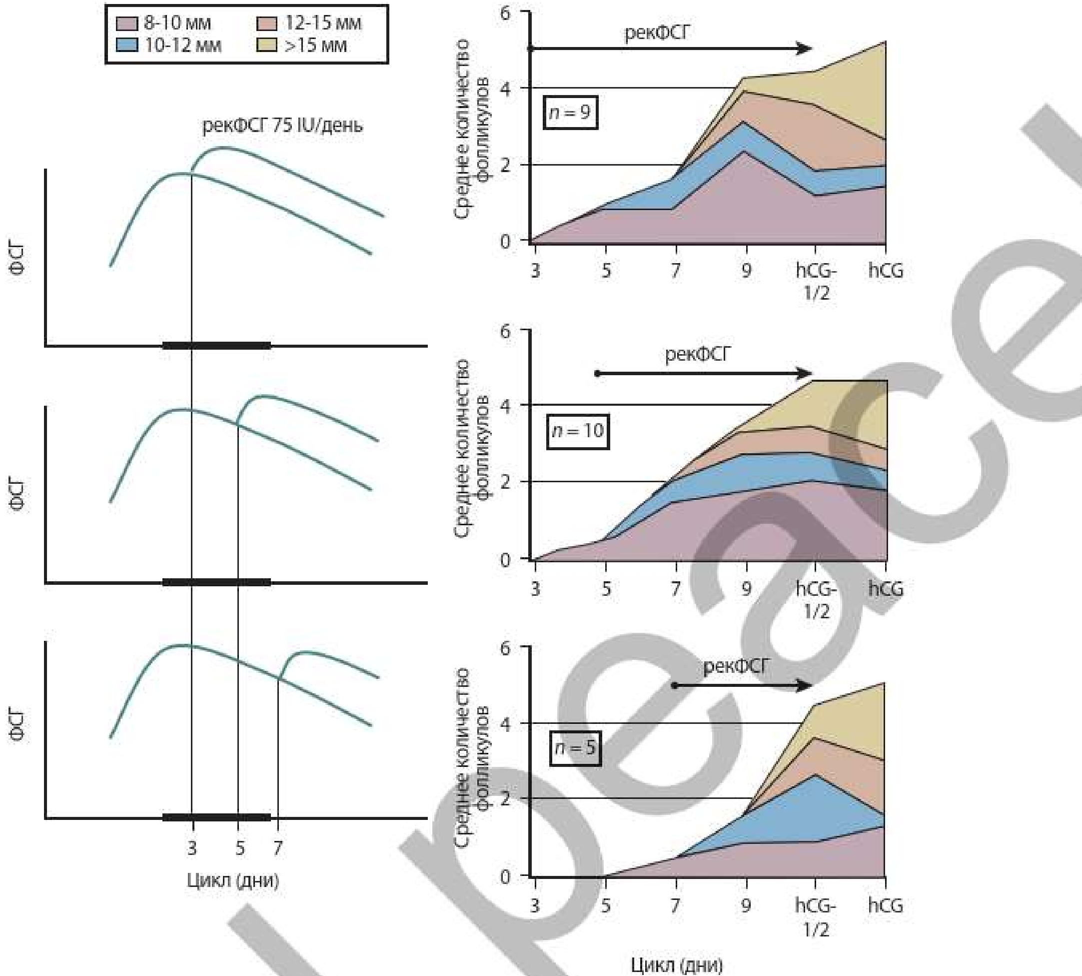


РИС. 30.11. Наблюдения, подтверждающие концепцию «окна» ФСГ у людей. Рост большого числа доминантных фолликулов можно наблюдать у женщин с нормальной овуляцией, ежедневно получающих низкие дозы экзогенного ФСГ, начиная с 3-го, 5-го или 7-го дня цикла. рекФСГ — рекомбинантный ФСГ (Из: Hohmann FP, Laven JS, de Jong FH, et al: Low dose exogenous FSH initiated during the early, mid or late follicular phase can induce multiple dominant follicle development. *Hum Reprod* 16:846–854, 2001)

исследований обеспечили теоретическую основу для разработки и мониторинга при индукции овуляции путем снижения дозы.

Клинические исходы

В одном из крупнейших исследований, описывающих результаты применения метода повышения дозы у 225 женщин с СПКЯ, сообщалось о частоте овуляций и беременностей 72 и 45% соответственно [137]. Исследования, направленные на дальнейшее уменьшение стартовой дозы, сообщают о целесообразности начала приема препарата с 50 МЕ или 37,5 МЕ.

В рандомизированном исследовании, сравнившем результаты применения проколов с повышением и понижением дозы, преимущество более физиологичного протокола выразилось в высокой частоте циклов с ростом одного доминантного фолликула (88%), что предположительно снижает риск наступления многоплодной беременности и гиперстимуляции, по сравнению с 56% таких циклов у женщин, получавших терапию с повышением дозы [138].

Степень, в которой конкретный тип используемого соединения ФСГ может повлиять на результаты индукции овуляции, остается дискуссионным вопросом. Два метаанализа, сравнивавших эффективность применения мочевого ФСГ и ежедневного введения ХГЧ для индукции овуляции у женщин с СПКЯ, у которых КЦ оказался неэффективен, не обнаружили различий в частоте наступления беременности на цикл лечения. Тем не менее женщины, получавшие ФСГ, имели меньшую вероятность развития СГСЯ со среднетяжелым или тяжелым течением [60]. Общая дозировка необходимого рекФСГ и продолжительность лечения были меньше, а частота осложнений была одинаковой. В последующем метаанализе рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих действие рекФСГ с мочевым ФСГ для индукции овуляции у женщин с СПКЯ с резистентностью к КЦ, значимых различий в вероятности достижения овуляции обнаружено не было (ОШ 1,19; 95% ДИ 0,78–1,8). Кроме того, отношение шансов для частоты наступления беременности (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,64–1,41), выкидышей (ОШ 1,26; 95% ДИ 0,59–2,7), многоплодных беременностей (ОШ 0,44; 95% ДИ 0,16–1,21) и СПКЯ (ОШ 1,55; 95% ДИ 0,5–4,84) не выявило существенных различий между рекФСГ и мочевым ФСГ [139]. С точки зрения

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

стоимости, недавнее исследование продемонстрировало, что для достижения одних и тех же результатов необходима более низкая общая доза рекФСГ, чем высокоочищенного мочевого ФСГ. Это привело к снижению стоимости рекФСГ на 9,4% [140].

Успешность применения чистого препарата ФСГ без ЛГ, продемонстрированная в ранних клинических исследованиях, позволила предположить, что избыток ЛГ вреден для развития ооцитов и уменьшает вероятность наступления беременности после лечения. Тем не менее ряд недавних клинических исследований, основываясь на растущем понимании роли, которую играет ЛГ в созревании ооцитов, способствовали переосмыслению значения ЛГ как терапевтического агента при ановуляторном бесплодии. При нормогонадотропной ановуляции концентрация эндогенного ЛГ обычно не требует дополнительного введения ЛГ. Наоборот, при ановуляции такого типа важной задачей является предотвращение потенциальных вредных эффектов, связанных с чрезмерной концентрацией ЛГ [141]. Однако благодаря недавнему наблюдению, что ЛГ поздней фолликулярной фазы имеет важное значение для оптимизации развития доминантных фолликулов, дискуссия о роли ЛГ в индукции овуляции возобновилась [19]. Усиление воздействия ЛГ может быть полезным в некоторых случаях для ускорения развития доминантного фолликула и, следовательно, сокращения продолжительности лечения [142]. Более того, работа Zeleznik и его коллег [18] показала возможность потенциальной роли ЛГ в стимуляции одного фолликула, как части последовательного протокола стимуляции яичников, начинающегося с введения рекФСГ. Эта концепция была поддержана в исследовании, в котором женщины с ановуляцией и хорошим ответом на лечение рекФСГ были рандомизированы на тех, кто продолжил лечение с применением ЛГ, и тех, кто вместо получал плацебо [143]. У женщин, получавших ЛГ, наблюдалась тенденция к образованию меньшего количества преовуляторных фолликулов. По мере того как благодаря доступности рекомбинантных гонадотропинов улучшается понимание процессов развития и отбора фолликулов, ожидается дальнейшее совершенствование эффективности и безопасности индукции овуляции.

Побочные эффекты и осложнения

Осложнения индукции овуляции гонадотропинами в первую очередь связаны с чрезмерной стимуляцией яичников. Несмотря на то что целью терапии является рост единичного фолликула, возможно развитие большого количества фолликулов, приводящее к возникновению СГСЯ. Кроме того, развитие нескольких фолликулов повышает риск возникновения многоплодной беременности. Чтобы увеличить вероятность успешного лечения и снизить риск возникновения осложнений, необходим тщательный контроль лечения. Реакция яичников на терапию гонадотропином контролируется с помощью измерения диаметра фолликулов при УЗИ. Измерения, как правило, выполняющиеся каждые 2 или 4 дня, должны быть направлены на выявление фолликулов среднего размера; ХГЧ (от 5000 до 10 000 МЕ подкожно или внутримышечно) вводят в тот день, когда, по крайней мере, один фолликул достигает размера более 18 мм. Если наблюдается более трех фолликулов размером более 15 мм, стимуляцию следует прекратить, отменить ХГЧ и использовать барьерную контрацепцию для предотвращения развития многоплодной беременности и СГСЯ. Измерения сывороточного E_2 также могут быть полезны. Стимуляция яичников гонадотропинами не связана с долгосрочными рисками. ФСГ, полученный из мочи, возможно, может привнести в организм прионы. Тем не менее риск заражения считается минимальным и не является причиной назначать рекФСГ вместо мочевого ФСГ [145].

Недавно было продемонстрировано, что высокой частоты одноплодных живорождений (80%) при частоте многоплодных беременностей 14% можно достичь, используя КЦ в качестве препарата первой линии и ФСГ в низкой дозировке в качестве индуктора овуляции второй линии при СПКЯ (*рис. 30.12*) [56, 57]. Женщин с СПКЯ и плохим прогнозом при индукции овуляции, которым рекомендуются альтернативные стратегии лечения, такие как ЭКО, можно определить по возрасту, продолжительности бесплодия и массе тела.

Пульсовой режим гонадотропин-рилизинг-гормона

История вопроса

У женщин с нормальной овуляцией пульсовой характер стимуляции ГнРГ меняется в зависимости от фазы менструального цикла и обусловливает дифференцированный синтез и секрецию гонадотропина [146]. Во время перехода от лютеиновой фазы к фолликулярной выбросы происходят каждые 90–120 минут. Такой редкий пульсовой режим в присутствии низкой концентрации E_2 и ингибина А способствует выработке ФСГ. В средней фолликулярной или поздней фолликулярной фазе частота выброса ГнРГ возрастает, способствуя секреции ЛГ [147]. В лютеиновой фазе выработка прогестерона увеличивает гипоталамическую опиоидную активность, таким образом замедляя пульсовую секрецию ГнРГ. Это снова способствует секреции ФСГ при переходе от лютеиновой фазы к фолликулярной.

Применение ГнРГ в пульсовом режиме считается эффективной, надежной и безопасной альтернативой гонадотропной терапии для лечения этой формы ановуляции [148]. Благодаря сохранности системы обратной связи яичников и гипофиза во время лечения ГнРГ концентрации сывороточного ФСГ и ЛГ остаются в пределах нормы, уменьшая вероятность развития множественных фолликулов и СГСЯ. Таким образом, наблюдение за ответом яичника можно ослабить.

Внутривенное введение препарата, по-видимому, имеет преимущества перед подкожным [149]. Для имитации нормального пульсового высвобождения ГнРГ применяют дозы 2,5–10 мкг с интервалом 60–90 минут. Изначально должна использоваться более низкая доза, чтобы свести к минимуму вероятность многоплодной

World peace!

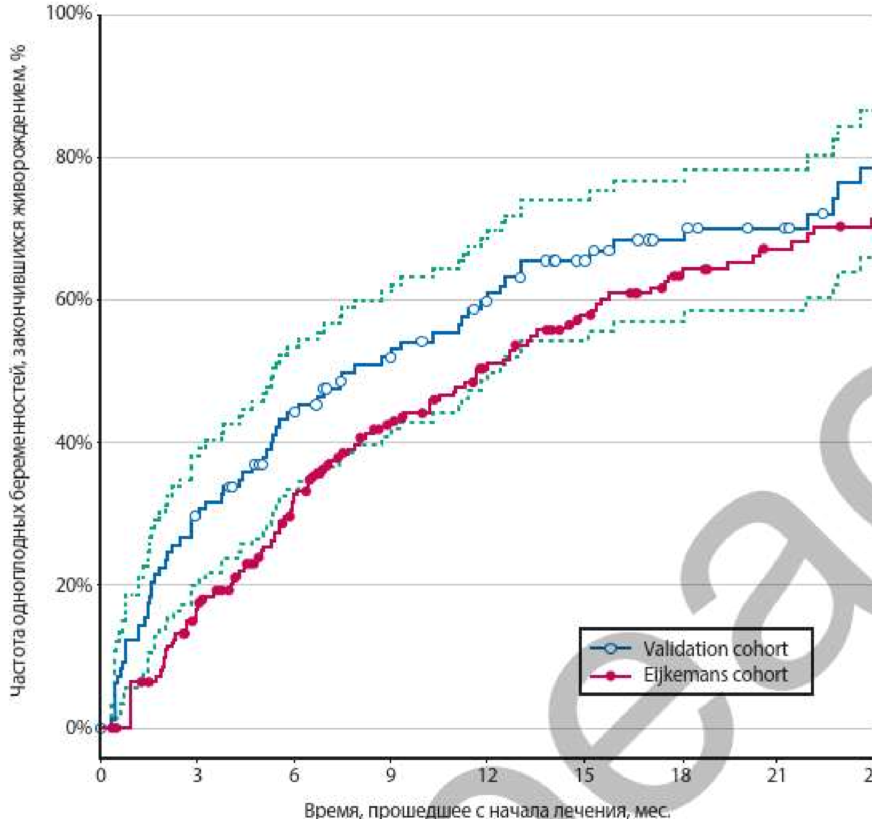


РИС. 30.12. Суммарная частота одноплодных беременностей, закончившихся живорождением, при СПКЯ (Приводится с изменениями из: Veltman-Verhulst SM, Fauser BC, Eijkemans MJ: High singelton live birth rate confirmed after ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome: validation of a prediction model for clinical practice. *Fertil Steril* 98:761–768, 2012)

беременности [150]. Доза должна быть увеличена до минимально необходимой для индукции овуляции. Пульсовой режим введения ГнРГ может продолжаться в течение всей лютеиновой фазы до менструации или положительного теста на беременность. Кроме того, введение может быть прекращено после овуляции и начала поддержки желтого тела ХГЧ [151].

Клинические исходы

Применение ГнРГ в пульсовом режиме в первую очередь показано женщинам с гипогонадотропной гипогонадной ановуляцией (1-й класс по ВОЗ) с нормальной функцией гипофиза [152]. У таких пациенток частота наступления беременности составляет 83–95% после проведения шести циклов, тогда как частота наступления многоплодной беременности составляет от 3 до 8% [150, 153]. Худшие показатели овуляции и беременности наблюдались у женщин с ановуляцией 2-го класса по ВОЗ, включая женщин с СПКЯ [154]. Это может быть связано с тем, что ановуляция при СПКЯ отчасти отражает влияние постоянной частой стимуляции гипофиза, приводящей к повышению уровня ЛГ и тестостерона [147]. Недавний метаанализ четырех исследований, сравнивающих действие пульсового режима лечения ГнРГ с гонадотропинами для индукции овуляции у женщин с СПКЯ, показал, что малое число пациенток, включенных в исследование, и слишком короткий период наблюдения не позволили авторам сделать выводы об эффективности такой тактики лечения [155].

Регулярные менструации, происходящие примерно каждые 4 недели, указывают на то, что у женщины возникают овуляции. В таком случае УЗИ и измерение сывороточного прогестерона не нужны для наблюдения за лечением. При внутривенном введении могут возникать местные осложнения, такие как флебит. Чтобы избежать этого, дозы ГнРГ можно вводить подкожно. Такое введение препарата значительно проще, чем внутривенное [156]. Однако фармакокинетические исследования, сравнивающие эти два типа введения, показали, что уровень ГнРГ в плазме и биодоступность ниже при подкожном введении. Тем не менее более удобное подкожное введение используется бóльшим количество врачей. Способы введения, которые были бы более комфортными для пациенток, все еще разрабатываются.

Антагонисты опиоидов

История вопроса

Было доказано, что эндогенные опиоидные пептиды играют важную роль в регуляции пульсовой секреции гонадотропинов благодаря ингибированию участка гипоталамуса, управляющего секрецией ГнРГ [157]. Введение антагониста опиоидных рецепторов налоксона ведет к повышению уровня ЛГ в сыворотке при

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

введении в конце фолликулярной фазы и лютеиновой фазе цикла [158].

Клинические исходы

Несколько групп исследователей использовали антагонист опиоидных рецепторов налтрексон для лечения нарушения овуляции с различной степенью успеха. Более раннее наблюдение того, что половые стероиды усиливают опиоидную модуляцию секреции гонадотропина, использовали для объяснения неспособности двух групп продемонстрировать увеличение секреции гонадотропина или восстановление овуляции у женщин с ановуляцией 1-го класса по ВОЗ [159]. Тем не менее другие исследователи наблюдали восстановление менструального цикла [160]. В неконтролируемом исследовании у 19 из 22 женщин с ановуляцией, не поддающейся лечению КЦ, овуляция восстановилась при лечении налтрексоном (иногда в сочетании с КЦ), и у 12 наступила беременность [161]. Введение препарата в дозировке 25 мг дважды в день начиналось в первый день спонтанного или прогестерон-индуцированного цикла и продолжалось до положительного теста на беременность или в случае отсутствия ответа на протяжении 21 дня. Другие использовали дозы до 100 мг в день [162]. Однако выводы относительно эффективности, оптимального режима и безопасности антагонистов опиоидных рецепторов для индукции овуляции пока делать преждевременно. Нет рандомизированных контролируемых исследований, демонстрирующих их ценность, поэтому антагонисты опиоидных рецепторов остаются в лучшем случае препаратами второй линии, альтернативной основным препаратам.

Агонисты допамина

Эти вещества в основном используются при лечении ановуляции при гиперпролактинемии. Лечение гиперпролактинемии, а также препараты, доступные для лечения, подробно рассматриваются в другой главе (см. главу 3).

Кисспептин

Препараты, влияющие на систему пре-ГнРГ белка кисспептина, в настоящее время проходят тестирование на возможность их использования как для стимуляции яичников, так и для подавления функции яичников.

Адъювантная терапия

Дексаметазон

Глюкокортикоиды были предложены в качестве полезного адъюванта для индукции овуляции как КЦ, так и гонадотропином у женщин с СПКЯ с целью снижения уровня андрогенов в яичниках, улучшения овуляторной функции и снижения устойчивости к препаратам, индуцирующим овуляцию [163]. Хотя источником высокой секреции андрогенов у ановуляторных женщин с СПКЯ являются главным образом яичники, у 50–70% пациенток также наблюдается повышенная концентрация надпочечниковых андрогенов.

Для нормализации (без подавления) функции надпочечников применяли непрерывное ежедневное лечение дексаметазоном (0,25–0,5 мг) или преднизолоном (5–10 мг). Несмотря на широкое применение необходимость использования кортикостероидов в качестве адъюванта при индукции овуляции остается неопределенной. При исследовании с участием женщин с СПКЯ вероятность овуляции после подавления уровня андрогенов надпочечников глюкокортикоидами не была подтверждена ни базальным, ни сниженным уровнем дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-SO_4), а положительное влияние на овуляцию было весьма скромным [164]. Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное среди 80 женщин с резистентностью к КЦ и нормальным уровнем ДЭА-SO_4 в сыворотке крови, продемонстрировало значительно бóльшую частоту овуляций и беременностей, когда дексаметазон в дозировке 2 мг в день был добавлен на 2–12-й день цикла к КЦ в дозировке 100 мг [163].

В то время как серьезные осложнения от адъювантного применения низких доз глюкокортикоидов встречаются редко, увеличение веса является распространенной проблемой. Другие наблюдаемые побочные эффекты включают непереносимость глюкозы и остеопороз. Учитывая возможные побочные эффекты, использование этих препаратов должно оставаться в качестве терапии второй линии с дальнейшим их изучением.

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона

Адъювантное применение агонистов ГнРГ также было предложено с целью улучшить результаты овуляции и уменьшить осложнения, возникающие при индукции овуляции. Ранние неконтролируемые исследования показали, что применение агониста ГнРГ одновременно со стимуляцией яичников безопасно и улучшает результаты лечения больных с СПКЯ [165]. Дальнейшие исследования показали, что преждевременную лютеинизацию можно предотвратить, используя агонисты ГнРГ, однако различий в частоте наступления беременности выявлено не было [166]. Хотя метаанализ пяти проспективных исследований [167] показал, что при использовании агонистов ГнРГ можно добиться увеличения частоты наступления беременности при сходной частоте овуляций, более поздний систематический обзор доказал, что использование агонистов ГнРГ вместе с ФСГ и ЧМГ не повышает вероятность наступления беременности и не снижает риск СГСЯ, поэтому их использование в качестве стандартного лечения для этой группы пациенток не рекомендовано [168].

Противоречивые данные о влиянии на вероятность достижения овуляции и беременности в сочетании с сообщениями о развитии тяжелой формы СГСЯ при использовании адъювантной терапии агонистами ГнРГ, а также дополнительное бремя при необходимости длительного лечения, говорят о том, что использование агонистов ГнРГ может рассматриваться в качестве терапии второй линии в сочетании с ФСГ.

Доступность антагонистов ГнРГ обеспечивает новые возможности модификации схем индукции овуляции. Преимущества антагонистов ГнРГв этом

World peace!

контексте включают их способность к конкурентному связыванию, немедленное подавление функции гипофиза без эффекта «всплеска» и быстрое восстановление функции яичников после прекращении лечения. Тем не менее проведено слишком мало исследований их роли при использовании в таком формате.

Дополнительные факторы, влияющие на соотношение эффективности и рисков лечения

Ожирение

У 50% женщин с ановуляцией 2-го класса по ВОЗ имеет место ожирение. Помимо повышения вероятности упомянутой ранее резистентности к инсулину, избыточный вес (ИМТ > 32) также связан с нарушением репродуктивной функции, несмотря на наличие регулярных менструальных циклов [169]. В последние годы значительное внимание уделялось роли образа жизни и улучшению результатов лечения страдающих ожирением женщин с ановуляцией. Даже небольшое (от 2 до 5%) снижение веса улучшает метаболические показатели, в том числе резистентность к инсулину [170]. Кроме того, потеря веса может привести к повышению уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), снижению индекса свободного тестостерона и уровня тестостерона, а также к улучшению ритма менструаций [71–173]. Доказано, что умеренное снижение веса увеличивает частоту овуляций у страдающих ожирением женщин с ановуляцией более чем на 70% [174]. Ограничение потребления продуктов с высокой энергетической ценностью, оказывающее временное улучшение чувствительности к инсулину, может играть важную роль [173], потому что улучшения эндокринных и клиническим показателей максимальны именно при такой диете. При прекращении снижения веса наблюдается обратная динамика достигнуты положительных результатов [173].

Доказательства благотворных эффектов потери веса, а также данные, подтверждающие, что ИМТ является основным фактором, влияющим на исходы индукции овуляции [86], говорят в пользу снижения массы тела как необходимого вспомогательного инструмента лечения бесплодия, которое должно предшествовать индукции овуляции [86]. Учитывая базовые риски при индукции овуляции и возможные риски, которые несет ожирение для последующей беременности и общего состояние здоровья, снижение массы тела следует рассматривать как обязательное мероприятие перед индукцией овуляции [175–177].

Курение табака

Эпидемиологические данные являются убедительным доказательством наличия причинно-следственной связи между курением и сниженной фертильностью. Более подробно о влиянии курения и других аспектов образа жизни на исходы лечения бесплодия см. исследование Homan и соавторов [178]. Сообщалось, что длительность бесплодия связана с интенсивностью курения [179]. Более того, есть доказательства повышенного риска преждевременного прерывания беременности [180] и снижения среднего возраста наступления менопаузы у курильщиц [181]. Несмотря на то что существует мало исследований, изучающих влияние курения на результаты индукции овуляции, информация, полученная из них, указывает на негативное влияние курения на функцию яичников и качество ооцитов, что может иметь значение для результатов индукции овуляции [182]. При обсуждении любого варианта лечения бесплодия врач должен подчеркнуть потенциальное негативное влияние курения на исход лечения. Советы по преконцепционной подготовке и образу жизни должны быть неотъемлемой частью работы специалиста по лечению бесплодия.

Стимуляция яичников в эмпирическом лечении необъяснимого бесплодия

- Несмотря на многочисленные исследования, дополнительная ценность стимуляции яичников при эмпирическом лечении необъяснимого бесплодия остается неопределенной, особенно в контексте стоимости и осложнений, связанных с многоплодной беременностью.
- Эмпирическая стимуляция яичников часто сочетается с внутриматочной инсеминацией, хотя каждое из этих вмешательств может быть использовано отдельно.

Принципы стимуляции яичников

Целью стимуляции яичников является вмешательство в механизмы, регулирующие отбор одного доминантного фолликула из нескольких зрелых фолликулов, и получение нескольких яйцеклеток для оплодотворения в естественных условиях (после полового акта или внутриматочной инсеминации) или ЭКО. Стимуляция яичников обычно проводится у бесплодных женщин с нормальной овуляцией для того, чтобы увеличить вероятность наступления беременности. Однако развитие нескольких фолликулов увеличивает риск наступления многоплодной беременности и СГСЯ. При ЭКО риск возникновения СГСЯ снижается благодаря аспирации всех видимых крупных фолликулов с целью забора ооцитов, а риск многоплодной беременности можно снизить путем ограничения количества переносимых эмбрионов.

Женщинам с олиго- и ановуляцией при отсутствии эффекта от индукции овуляции также может показана внутриматочная инсеминация или ЭКО. Им может быть выполнена стимуляция яичников с целью развития множества фолликулов. Важно еще раз подчеркнуть, что такая гиперстимуляция у этих пациенток принципиально отличается от индукции овуляции, при которой цель состоит в том, чтобы имитировать физиологический процесс и стимулировать рост и овуляцию одного доминантного фолликула. Однако подобное лечение представляет серьезные трудности из-за непредсказуемой вариабельности индивидуального ответа и склонности к избыточному ответу на стимуляцию [183].

Хотя ежедневное введение препаратов, стимулирующих яичники, позволяет корректировать дозу

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

в зависимости от индивидуальной реакции, клинические доказательства эффективности такого подхода немногочисленны. В случае избыточного ответа необходимо уменьшить дозу или полностью прекратить введение экзогенных гонадотропинов на несколько дней (последняя стратегия известна как «движение по инерции») [184]. Чрезмерное количество фолликулов можно уменьшить путем пункции фолликулов [185] или отмены цикла. Последние данные показывают, что, когда, наоборот, наблюдается бедный ответ яичников при стандартной стимуляции, увеличение дозы гонадотропина не приводит к улучшению результатов [186, 187]. Это неудивительно, если принять во внимание неблагоприятный патофизиологический фон, на котором развивается такой ответ. Неудовлетворительный ответ на стимуляцию яичников может быть первым признаком старения яичников [188]. У женщин с низким ответом на стимуляцию менопауза начинается раньше [189].

При нормальном менструальном цикле подъем ЛГ в середине цикла является триггером индукции окончательного созревания ооцитов, разрыва фолликула и высвобождения яйцеклетки, и, наконец, лютеинизации клеток гранулезы и тека-клеток, что обеспечивает формирование желтого тела. Как упоминалось ранее, синхронность эндокринных событий, вызывающих подъем ЛГ, нарушается при стимуляции яичников. Эндогенный подъем концентрации ЛГ заменяется болюсным введением экзогенного ХГЧ, приуроченным к моменту, когда большие граафовы пузырьки становятся видны при УЗИ. Наконец, подобные вмешательства во время фолликулярной фазы приводят к нарушению лютеиновой фазы [190], что требует поддержки путем введения ХГЧ или экзогенных прогестинов.

Терапевтические подходы

Необъяснимое бесплодие обычно диагностируется путем исключения, когда стандартное обследование не обнаруживает причину. С другой стороны, не существует предпочтительного стандартного протокола обследования, равно как и однозначной интерпретации и прогностической ценности многих из применяемых тестов. Обычно программа обследования включает оценку овуляции по уровню сывороточного прогестерона в середине лютеиновой фазы, определение проходимости маточных труб с помощью гистеросальпингографии и исключение мужского фактора бесплодия путем анализа спермы. Интерпретация любого из этих тестов зачастую представляет трудности; кроме того, многие врачи проводят дополнительные тесты для выявления возможных причин бесплодия[63]. Следовательно, термин «необъяснимое бесплодие» является неоднозначным и может означать что-то среднее между бесплодием неустановленного на данный момент генеза и нормальной фертильностью, при которой беременность пока не наступила. Последний вариант особенно часто встречается у молодых женщин, которые пытались зачать в относительно короткий период времени [66].

Следует понимать, что многие биологически значимые параметры, важные для достижения беременности, такие как хромосомы яйцеклеток, тонкие аномалии сперматозоидов, зачатие *in vivo*, трансплантация и имплантация эмбрионов, и наконец, восприимчивость эндометрия — не изучены окончательно до сих пор.

Когда пара сталкивается с необъяснимым бесплодием, крайне важно оценить вероятность наступления спонтанной беременности перед началом любой эмпирической терапии. Как упоминалось ранее, гиперстимуляция яичников (с дополнительными вмешательствами, такими как внутриматочная инсеминация, или без них) может увеличить вероятность наступления беременности в данном цикле, но ценой дискомфорта, риска побочных эффектов, таких как множественная беременность и СГСЯ, и высокой стоимости лечения [191, 192]. Аналогичная суммарная частота наступления беременности может быть достигнута при выжидательной тактике от 6 до 12 месяцев [66]. Такая тактика может считаться наиболее благоприятной у многих молодых женщин с непродолжительным бесплодием.

В литературе имеется много сообщений о результатах комбинированного лечения, включающего стимуляцию яичников и внутриматочную инсеминацию. Эти исследования часто неконтролируемые и лишь немногие из них достаточно мощные, чтобы дифференцировать независимые эффекты гиперстимуляции и внутриматочной инсеминации и потенциальные дополнительные эффекты комбинации двух вмешательств. В последние годы картина этих процессов стала яснее. Хотя абсолютный эффект лечения представляется относительно ограниченным, но с учетом низкой стоимости и простоты КЦ может быть рекомендован в качестве препарата выбора при лечении бесплодия неясного генеза. С точки зрения чистой эффективности, однако, метаанализ пяти исследований указал на то, что гонадотропины могут превосходить КЦ в качестве препарата выбора при стимуляции яичников при необъяснимом бесплодии [193]. Лечение КЦ связывают со значительно более низкой вероятностью наступления беременности по сравнению с лечением гонадотропинами (ОШ 0,41; 95% ДИ 0,17–0,8). При рассмотрении вероятности возникновения осложнений не было выявлено никаких существенных различий в отношении выкидыша (ОШ 0,61; 95% ДИ 0,09–4) или многоплодной беременности (ОШ 1,1; 95% ДИ 0,2–7). Встречаемость СГСЯ или частоту отмены цикла нельзя было оценить.

При необъяснимом бесплодии сочетание внутриматочной инсеминации со стимуляцией яичников потенциально может помочь преодолеть некоторые факторы, нарушающие фертильность, в том числе незначительные аномалии сперматозоидов, взаимодействие сперматозоидов с цервикальной слизью, несовпадение времени овуляции с «прибытием» сперматозоидов; также возможно положительное влияние стимуляции яичников на рецептивность эндометрия. Самым главным преимуществом, вероятно, является стимуляция нескольких фолликулов. Хотя метаанализ Hughes [194] рассматривал совместное применение препаратов ФСГ и внутриматочной инсеминации по отношению к отдельному применению этих методов, менее трети исследований, включенных в метаанализ, использовали

World peace!

для сравнения группы контроля. Кроме того, выводы о том, что как ФСГ, так и внутриматочная инсеминация улучшают фертильность, получены путем регрессионного анализа и, следовательно, дискутабельны [195]. Другие исследования показали, что гиперстимуляция яичников как с помощью КЦ, так и с помощью гонадотропинов улучшает фертильность значительнее, чем внутриматочная инсеминация [69]. Однако исследование, сравнивающее результаты одной внутриматочной инсеминации с исходами комбинации инсеминации со стимуляцией ФСГ, продемонстрировало статистически более высокую частоту наступления беременности при второй тактике лечения [65] по истечении 31 цикла лечения. Это означает, что пройдет 31 цикл лечения, прежде чем в результате внутриматочной инсеминации на фоне стимуляции ФСГ произойдет на одно живорождение больше, чем только при внутриматочной инсеминации [196]. Число циклов, необходимое для того, чтобы количество беременностей в результате применения комбинированного метода всего на одну превысило количество беременностей после инсеминации, еще больше [196].

После оценки затрат, связанных с многоплодной беременностью в результате развития множества фолликулов, может оказаться, что рентабельность комбинированного лечения с применением ФСГ и внутриматочной инсеминации ограничена. Анализ экономической эффективности привел к выводу, что внутриматочная инсеминация со стимуляцией или без нее должна предшествовать ЭКО [197]. В клинической практике преимущества стимуляции яичников в сочетании с внутриматочной инсеминацией должны быть оценены с учетом дополнительного дискомфорта и затрат на мониторинг, направленный на профилактику многоплодной беременности (часто безуспешный [68]). Очевидно, что необходимы дополнительные исследования для выяснения оптимального подхода к лечению необъяснимого бесплодия и роли, которую в его преодолении должна играть гиперстимуляция яичников.

Препараты для стимуляции яичников

- КО и внутриматочная инсеминация редко проводятся в нестимулированном естественном цикле.
- ЭКО обычно применяется с использованием чрезвычайно дорогих и сложных схем лекарственной терапии, требующих интенсивного наблюдения за ответом яичников. Сложность лечения и вероятность развития осложнений являются значительными.
- Мягкая стимуляция при ЭКО направлена на снижение стоимости, сложности и рисков, связанных со стимуляцией яичников, при сопоставимой эффективности.
- Дополнительная ценность стимуляции яичников при внутриматочной инсеминации все еще неочевидна.

Кломифена цитрат

Препараты и схемы

Суточные дозы от 50 до 100 мг назначаются обычно с 5-го по 9-й день лечения [28], а овуляция запускается введением экзогенного ХГЧ. Необходимо некоторое наблюдение за реакцией яичников, поддержка лютеиновой фазы, вероятно, не требуется.

Клинические результаты

Ретроспективный анализ 45 опубликованных сообщений продемонстрировал, что уточненная частота наступления беременности в начатом цикле составляет 5,6% при приеме только КЦ против 8,3% при лечении КЦ в сочетании с внутриматочной инсеминацией по сравнению с 1,3% при выжидательной тактике [198]. Метаанализ на основании шести рандомизированных исседований [199] показал, что лечение КЦ превосходит результаты выжидательной тактики с отношением шансов 2,4 (95% ДИ 1,2–4,6) на пациента и 2,5 (1,4–4,6) на цикл. Как уже упоминалось, более ранний метаанализ [194] показал независимое значительное увеличение частоты наступления беременности для кломифена, экзогенного ФСГ и внутриматочной инсеминации. Самое недавнее исследование показывает, что назначение КЦ при необъяснимом бесплодии не несет никаких преимуществ [199].

Неблагоприятные эффекты и осложнения

Побочные эффекты включают приливы, колебания настроения, головные боли и нарушение зрения. Основным осложнением остается многоплодная беременность, которая встречается примерно у 10% беременных, и незначительно более высокий риск развития СГСЯ. Долгосрочное применение КЦ (более 12 месяцев) может быть связано с несколько повышенным риском рака эпителия яичников [101].

Летрозол

Стандартный принцип стимуляции яичников при бесплодии неясного генеза либо КЦ, либо ФСГ недавно был оспорен еще одним мощным рандомизированным контролируемым исследованием с участием 900 женщин [200]. Частота наступления беременности составила 36%, 28% и 22% при использовании гонадотропина, КЦ или ингибитора ароматазы летрозола соответственно (см. рис. 30.6). Вероятность наступления беременности при использовании летрозола была значительно ниже. Тем не менее исследование оценило вероятность развития многоплодной беременности, которая составила 22% (включая 10 беременностей тройней) при использовании гонадотропина, что считается недопустимо высоким показателем [201].

Гонадотропины

Препараты и схемы лечения

Обычно введение экзогенного гонадотропина начинается на 3–5-й день цикла в суточных дозах от 75 до 225 МЕ в течение нескольких дней в режимах фиксированной дозы. После этого дозировка может быть скорректирована на основании наблюдений за реакцией яичников при УЗИ и/или тестов на E_2. Терапевтическое окно для гонадотропинов для достижения желаемой цели (2–3 преовуляторных фолликула) довольно узкое и значительную долю циклов лечения

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

приходится отменять из-за избыточной реакции (и связанного с этим повышенного риска многоплодной беременности) или невозможности развития доминантного фолликула. Необходимость отмены в значительной степени определяется применяемым протоколом стимуляции и жесткостью критериев отмены. Это в свою очередь зависит от того, считается ли высокая вероятность многоплодной беременности (тремя и более плодами) приемлемым побочным эффектом лечения или же ее следует рассматривать как абсолютную неудачу, которую необходимо предотвратить любой ценой. Кроме того, преждевременная лютеинизация во время гиперстимуляции яичников, выполняемой перед внутриматочной инсеминацией, может происходить чаще, чем принято считать. Это может оказать пагубное влияние на результат лечения. Недавние исследования комбинации антагонистов ГнРГ с гиперстимуляцией гонадотропином продемонстрировали снижение частоты преждевременного повышения уровня ЛГ, однако это не привело к значительному повышению частоты наступления беременности [202]. Кроме того, такой подход делает протоколы стимуляции яичников еще более сложными и дорогостоящими из-за необходимости более частых визитов с целью мониторинга.

Клинические исходы

Метаанализ 22 исследований, в которых было проведено в сумме 5214 циклов, показал, что отношение шансов для беременностей на фоне ФСГ по сравнению с выжидательной тактикой составляет 2,35 (95% ДИ, 1,9–2,9) [194]. Ретроспективный анализ, основанный на 45 предыдущих работах, показал значительное увеличение частоты наступления беременности после приема только одного ЧМГ (7,7%) или ЧМГ с внутриматочной инсеминацией (17,1%) [198]. Последующее крупное мультицентровое исследование [65] подтвердило, что гиперстимуляция яичников гонадотропинами и внутриматочной инсеминацией оказывают независимое дополнительное влияние на повышение частоты беременности. Применяемая схема гиперстимуляции яичников (150 МЕ в день ФСГ с 3-го по 7-й день цикла) привела к высокой частоте зачатия. Суммарная частота наступления беременности при стимуляции в сочетании с внутриматочной инсеминацией составила 33% за 3 цикла, но при этом наблюдалась недопустимо высокая частота многоплодных беременностей — 20% двоен и 10% беременностей с количеством плодов более двух [65]. Женщины, которым была проведена комбинированная гиперстимуляция и внутриматочная инсеминация, имели в 1,7 раза больше шансов забеременеть в данном цикле по сравнению с теми, которым была выполнена только внутриматочная инсеминация. Тем не менее только 53% этих беременностей привели к живорождению, причем в некоторых случаях трех или четырех детей, несмотря на то что у некоторых из этих женщин применялась фоторедукция. 30% беременностей были многоплодными, 9% из них трех и четырехплодными. В данном исследовании не рассматривались перинатальные исходы.

Побочные эффекты и осложнения

Эффекты, связанные с гонадотропинами, обсуждались в целом ранее. В контексте стимуляции яичников для лечения необъяснимого бесплодия мы вновь подчеркиваем риск многоплодной беременности, связанный с использованием этих препаратов. Возможности тщательного мониторинга для предотвращения данного осложнения ограничены даже для опытного специалиста [68], и перед принятием решения об использовании гонадотропинов для лечения необъяснимого бесплодия у женщин с нормальной овуляцией необходимо обсудить с парой риски лечения и ограниченные возможности мониторинга. Ясно, что для решения этих проблем требуется индивидуальный подход и что существует необходимость индивидуализировать лечение для обеспечения оптимальных результатов.

Стимуляция яичников для оплодотворения in vitro

- Протоколы стимуляции яичников для ЭКО стали чрезвычайно сложными, дорогостоящими и отнимающими много времени.
- Предпочтительная мощность стимуляции яичников для ЭКО остается предметом дебатов, причем уделяется особое внимание оптимальному количеству ооцитов в контексте совокупных шансов на успех, сокращения бремени лечения, стоимости и осложнений.

Терапевтические подходы

Общая цель стимуляции яичников в этом клиническом контексте состоит в стимулировании развития большого количества доминантных фолликулов, чтобы получить множество ооцитов на случай неудач оплодотворений *in vitro*, культивирования эмбрионов, а также для возможности отбора эмбрионов для переноса и имплантации (см. рис. 30.11) [29]. Следовательно, в подавляющем большинстве случаев будет возможен перенос нескольких эмбрионов, при этом останется возможность криоконсервации «запасных» эмбрионов для последующих попыток без необходимости повторной стимуляции яичников и забора яйцеклеток [28]. Парадигма так называемой «контролируемой» стимуляции яичников высокими дозами экзогенных гонадотропинов в сочетании с длинным протоколом лечения агонистами ГнРГ является «золотым стандартом» во всем мире с начала 1990-х гг. Оказывается, что большое количество развивающихся фолликулов все еще считается полезным суррогатным маркером успешного ЭКО, тогда как его значение в отношении вероятности наступления беременности, приводящей к рождению здорового ребенка, ставится некоторыми исследователями под сомнение [73, 202].

Протоколы стимуляции яичников, необходимые для развития большого количества фолликулов, с течением времени становились все более сложными и дорогостоящими [28, 52] и оказываются тяжелым бременем для пациентов, сопровождаются побочными эффектами, рисками осложнений и необходимостью интенсивного мониторинга реакции яичников [203].

World peace!

Общее количество ооцитов, необходимое для достижения одного живорождения, составляет около 20, что приводит к очень существенной потере ооцитов [204]. Считается, что врачи контролируют стимуляцию яичников, регулируя дозы гонадотропина или тип препарата на основании мониторинга ответа яичников. Тем не менее большая индивидуальная вариабельность реакции на стимуляцию не может контролироваться врачом и при этом является чрезвычайно важным определяющим фактором как успеха, так и осложнений ЭКО [205]. Хороший овариальный ответ на стандартную стимуляцию указывает на нормальную функцию яичника и хороший прогноз для успешного ЭКО. Бедный ответ может являться признаком старения яичников и связан с неблагоприятным исходом ЭКО. Бедный ответ в некоторой степени предсказуем по хронологическому возрасту и эндокринологическим и ультразвуковым параметрам старения, оцененным до начала лечения, что будет обсуждаться ниже [189, 206].

Широко применяемый подход увеличения доз гонадотропина при недостаточном ответе яичников имеет мало научных оснований. В большинстве случаев возникновение выраженной аномальной реакции становится неожиданностью [59, 194]. Однако недавние исследования показывают, что исходный уровень АМГ может быть полезным для идентификации женщин, у которых есть риск чрезмерного ответа на стимуляцию яичников [207]. Тяжелый синдром гиперстимуляции яичников индуцируется ХГЧ, поэтому часто ассоциируется с беременностью. Это можно предотвратить, если воздержаться от переноса эмбрионов в рискованном цикле и криоконсервировать все доступные эмбрионы для переноса в другом цикле. Современные подходы также включают запуск эндогенного выброса ЛГ, индуцирующего окончательное созревание ооцитов, с помощью болюсной дозы агониста ГнРГ [208]. По очевидным причинам такой подход может использоваться только в протоколах стимуляции, включающих одновременное применение антагонистов ГнРГ.

Постепенно в протоколах стимуляции яичников вместо ЧМГ стали использовать мочевой и рекомбинантный ФСГ [209]. В последние годы несколько исследований сфокусировались на изучении прогностической значимости уровня ЛГ в поздней фолликулярной фазе для клинического исхода ЭКО. Действительно, было показано, что развитие доминантного фолликула может стимулироваться исключительно ЛГ, а не ФСГ, что открывает новые возможности для терапевтических вмешательств [19], как будет подробно обсуждаться далее.

Несмотря на то что первый ребенок, родившийся в результате ЭКО, был зачат в естественном менструальном цикле, такому подходу длительное время уделялось мало внимания, в отличие от совершенствования схем стимуляции яичников. ЭКО в естественном цикле имеет большие преимущества, такие как крайняя редкость осложнений (связанных с многоплодной беременностью или СГСЯ), меньший дискомфорт для пациенток и низкая стоимость. Однако эффективность ЭКО в естественном цикле снижается из-за преждевременной овуляции или лютеинизации. Систематический обзор 20 отобранных исследований, включавших в общей сложности 1800 циклов, показал суммарную частоту наступления беременности 7,2% на начало цикла и 16% на перенос эмбриона [71]. За четыре цикла совокупная частота беременностей и живорождений составила 42 и 32% соответственно [210]. Несмотря на относительно высокую частоту неудачных попыток, подход на основе естественного цикла экономически более эффективен. В одном исследовании было подсчитано, что ЭКО в естественном цикле может стоить всего 23% стоимости стимулированного цикла [211].

Совсем недавно был предложен модифицированный естественный цикл [212], в котором антагонисты ГнРГ вводили для предотвращения преждевременной овуляции, а экзогенный гонадотропин в малых дозах использовали в качестве терапии прикрытия с целью предотвращения индуцированной антагонистом ГнРГ инволюции развития фолликулов. Используя этот подход, который (как и ЭКО в естественном цикле) направлен на достижение развития одного фолликула, была достигнута суммарная частота наступления беременности в 44% за 9 циклов лечения [212].

В последние годы были предприняты первые важные шаги в направлении индивидуализации дозировок, основанной на скрининге основных характеристик пациентки, таких как возраст женщины, исходная концентрация АМГ и масса тела [48]. Это большое многоцентровое многонациональное исследование с участием 265 женщин продемонстрировало, что количество извлеченных ооцитов четко зависит от исходного уровня АМГ, так же как и от дозы экзогенного ФСГ (*рис. 30.13*). В ходе исследования также выяснилось, что большое количество ооцитов не является предиктором более высокого качества бластоцист. Этот факт подтверждает, что качество и количество ооцитов не обязательно идут рука об руку.

История вопроса

После рождения первого ребенка в результате ЭКО в естественном цикле [39] было сообщено о четырех нормальных беременностях в результате ЭКО после стимуляции яичников с помощью КЦ [35]. В последующие годы многие исследователи сообщали о результатах ЭКО после применения КЦ с гонадотропином или без него [213]. Комбинированные схемы КЦ с ЧМГ считались стандартом лечения до того, как в практику вошло применение агонистов ГнРГ для стимуляции гипофиза (полный исторического обзор см. по ссылке 195). К преимуществам этих комбинированных схем относят снижение количества необходимого ЧМГ и увеличение уровня прогестерона в лютеиновую фазу, что снижает потребность в поддержке лютеиновой фазы [32]. Недавние исследования сообщили о клинических результатах применения комбинированных схем, включавших КЦ, гонадотропины и антагонисты ГнРГ [32].

КЦ обычно стимулирует развитие, по крайней мере, двух фолликулов, что иногда может вызывать преждевременное повышение уровня ЛГ. Поскольку терапевтическая активность КЦ обусловлена его вмешательством в систему обратную связи, это соединение

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

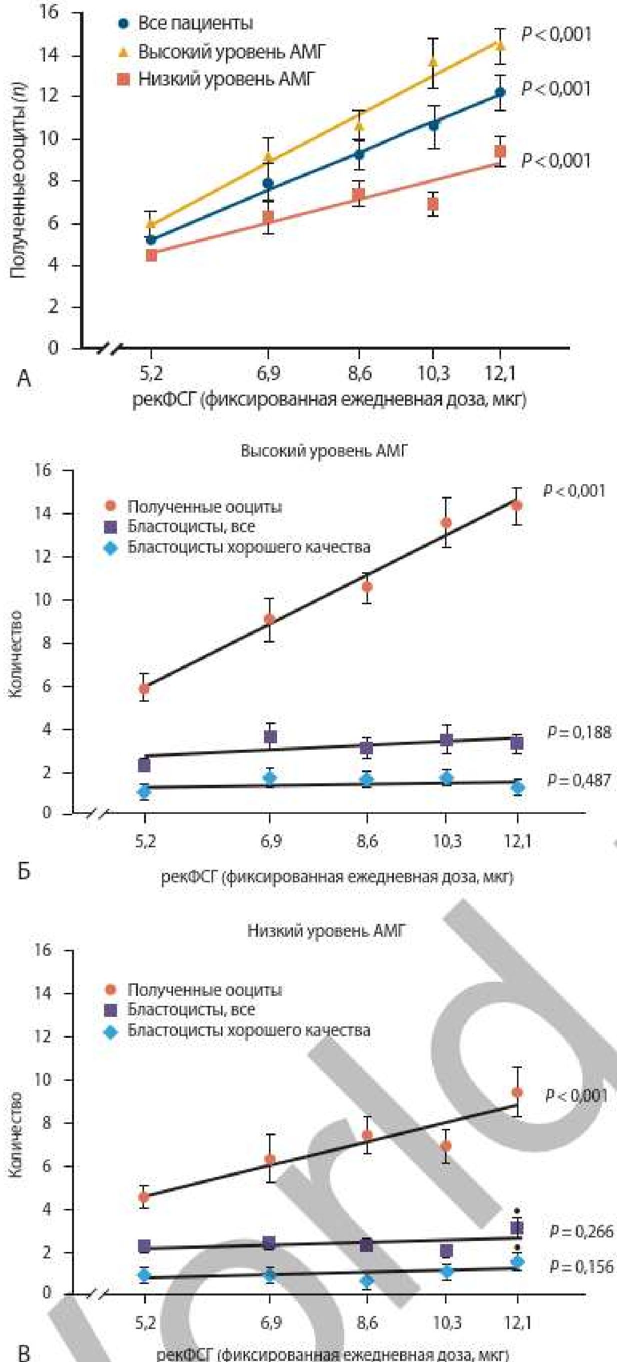


РИС. 30.13. А. Количество полученных ооцитов относительно дозы рекомбинантного человеческого ФСГ для всех ЭКО-пациенток и отдельно для женщин с высоким и низким уровнем антимюллерова гормона (АМГ); Б. Количество бластоцист по отношению к количеству ооцитов отдельно для низкого уровня АМГ; В. Количество бластоцист по отношению к количеству ооцитов отдельно для высокого уровня АМГ (Из: Arce JC, et al: Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomised antimüllerian hormone-stratified, doseresponse trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 102:1633–1640, 2014)

нельзя комбинировать с агонистами ГнРГ, чтобы не было преждевременного выброса ЛГ. Более того, некоторые наблюдали нежелательные антиэстрогеновые эффекты КЦ на эндометрий в виде несоответствия между успешной гиперстимуляцией яичников и относительно низкими показателями имплантации эмбрионов.

Препараты и схемы

КЦ обычно начинают использовать на 2-й, 3-й или 5-й день цикла и назначают ежедневно в течение 5 последующих дней в дозах, варьирующихся от 100 до 150 мг в день. В большинстве применяемых схем лечение экзогенным гонадотропином (150 МЕ в день) начинают после прекращения введения КЦ. По всей видимости, один только КЦ вызывает ограниченное, но дозозависимое увеличение числа развивающихся фолликулов. Однако добавление гонадотропинов вызывает более интенсивный ответ яичников. Достаточно мощных рандомизированных сравнительных исследований, доказывающих эффективность одного подхода по сравнению с другим, не проводилось.

Клинические исходы

По литературным данным наблюдается значительная вариабельность результатов, но в целом частота наступления беременности, по-видимому, выше по сравнению с ЭКО в естественном цикле, но ниже по сравнению с традиционными протоколами с использованием гонадотропинов и агонистов ГнРГ. Большинство исследований были неконтролируемыми, тем не менее обзор почти 40 000 циклов позволяет предположить, что суммарная частота наступления беременности на перенос эмбриона составляет 20,5 % [214].

Побочные эффекты и осложнения

Из-за относительно мягкой стимуляции частота побочных эффектов или осложнений лечения с помощью КЦ является низкой, как это уже обсуждалось выше. В целом, побочные эффекты зависят от дозы КЦ и полностью исчезают после прекращения приема лекарств.

Гонадотропины

История вопроса

Препараты гонадотропина использовались для стимуляции яичников с первых дней истории ЭКО и были первоначально разработаны в Соединенных Штатах [213]. Ежедневное введение этих препаратов обычно эффективно для индукции и поддержания роста множества доминантных фолликулов, что позволяет получить большое количество ооцитов для ЭКО. Первоначально использовались препараты человеческого менопаузального гонадотропина (который обладает биологической активностью как ЛГ, так и ФСГ), затем применялся очищенный мочевой ФСГ и впоследствии рекомбинантный ФСГ. Не существует единого мнения относительно дня начала лечения и доз гонадотропинов. Интуитивно большинство клиницистов начинают с низкой дозы гонадотропинов во избежание ожидаемой гиперреакции, тогда как более высокая суточная доза применяется у пациенток с ожидаемым или ранее наблюдавшимся бедным ответом. Научных данных в поддержку этих подходов недостаточно. Семь рандомизированных клинических исследований, включавших 2563 цикла, не показали улучшения

World peace!

клинических результатов с точки зрения частоты наступления беременности у женщин с ожидаемым нормальным овариальным ответом на стимуляцию, хотя более высокие дозы гонадотропина и могут привести к увеличению количества полученных ооцитов на один или два [215].

Новый рекомбинантный ФСГ, продуцируемый клеточной линией человека, прошел необходимые клинические испытания [48], и его биологические аналоги появились на рынке в различных европейских странах. В клиническую практику ЭКО недавно был введен химерный агонист ФСГ (recFSH-CTP), полученный путем слияния CTP-фрагмента ХГЧ (ответственного за его более длительный метаболический клиренс по сравнению с ЛГ) с цепью ФСГ-β [45]. Корифоллитропин-альфа можно вводить с 7-дневным интервалом, и было доказано, что он безопасен при высокой эффективности [216].

Тип, продолжительность и дозировка аГнРГ в составе комбинированной терапии для подавления выброса эндогенного гонадотропина (как будет обсуждаться позже в этой главе) могут влиять и на выбор гонадотропина, его дозы и дня начала применения. Классические принципы гласят, что как ЛГ, так и ФСГ необходимы для адекватного синтеза эстрогенов яичниками и развития фолликулов. Андрогены, продуцируемые тека-клетками (которые находится под контролем ЛГ), являются обязательным субстратом для превращения в эстрогены с помощью ФСГ-индуцированной ароматазы клеток гранулезы [29]. Ряд исследований показал, что чрезмерное подавление концентрации ЛГ в поздней фолликулярной фазе может ухудшать клинические исходы ЭКО [217, 218]. При этих обстоятельствах может быть полезным использование мочевых препаратов, обладающих активностью как ЛГ, так и ФСГ, или добавление рекомбинантного ЛГ или ХГ к экзогенному ФСГ [29]. Однако пока неизвестно, для каких пациенток это подход может быть полезным. Метаанализы не показали клинически значимых различий в отношении концентраций ЛГ в поздней фолликулярной фазе [219], а также при сравнении циклов с добавлением экзогенного ЛГ или без него [220].

Недавно была разработана концепция, согласно которой экзогенный ЛГ способен избирательно стимулировать развитие более зрелых доминантных фолликулов. Поэтому использование ЛГ вместо ФСГ может быть эффективным для стимуляции более однородной когорты фолликулов при ЭКО [18, 19, 20].

Препараты и схемы лечения

Чтобы стало возможным использование в клинике рекомбинантного ФСГ, с 1995 г. публиковались крупномасштабные многоцентровые сравнительные исследования [222]. Во всех изначальных исследованиях рекомбинантный ФСГ сравнивали только с мочевым ФСГ, но не с ЧМГ. С тех пор было опубликовано несколько независимых сравнительных исследований, но размер выборки в этих одноцентровых исследованиях обычно был недостаточным для выявления относительно небольших различий. Ранний метаанализ [223], а также исследования в области экономики здравоохранения [224, 225] указывают на несколько лучшие клинические исходы при использовании рекомбинантного ФСГ в сравнении с мочевым ФСГ. Тем не менее недавно опубликованные многоцентровые, спонсируемые фармацевтическими компаниями исследования, сообщили о сходных клинических исходах после применения мФСГ или рекФСГ, а также ЧМГ илм рекФСГ [226, 227], что подтвердилось в самом последнем метаанализе [228].

Многие схемы лечения применяются практически без доказательств их эффективности и безопасности. Во всем мире используют режимы с началом терапии в разные дни цикла и с разными дозами, а также схемы с постепенным увеличением или уменьшением дозы препаратов. В случае неизбежного возникновения СГСЯ в результате развития слишком большого количества фолликулов, некоторые исследователи предлагали полное прекращение введения гонадотропина [184].

Исследования, в которых изучалась эффективность этого подхода, были ограниченными и неубедительными. Адекватные дозы препаратов гонадотропина также могут варьироваться в зависимости от того, используются ли они в комбинации с агонистом или антагонистом ГнРГ [229]. Индивидуальные различия в массе тела также могут определять концентрацию вводимого вещества [230]. Поскольку эндогенные гонадотропины подавляются антагонистами ГнРГ в течение ограниченного периода времени (как будет обсуждаться далее), требуется меньше экзогенного ФСГ. Идеальный день начала терапии гонадотропином — еще одна переменная, которая до сих пор плохо охарактеризована и может также варьироваться в зависимости от комбинации с агонистом или антагонистом ГнРГ. Удивительно, что на очень немногие из вышеупомянутых вопросов, касающихся режимов дозирования, можно ответить, основываясь на научные данные правильно спланированных исследований.

Обычно начальные дозы варьируются от 100 до 300 МЕ в день, и дозировка часто меняется в зависимости от наблюдаемой индивидуальной реакции яичников. Типичная дневная начальная доза в настоящее время составляет от 150 до 225 МЕ в Европе и от 225 до 300 МЕ в Соединенных Штатах. В литературе можно найти только несколько рандомизированных исследований, рассматривающих режимы дозирования. Одноцентровое рандомизированное клиническое исследование показало, что удвоение дозы ЧМГ у пациентов с бедным ответом после введения дозы 225 МЕ/сут в течение 5 дней не более эффективно по сравнению с продолжением введения стандартной дозы ЧМГ [231]. Кроме того, рандомизированное клиническое исследование, в котором вводили более высокую по сравнению со стандартной дозу ФСГ, не показало различий в частоте наступления беременности [232]. В целом метаанализ [215], охватывающий все рандомизированные клинические исследования, сравнивающие разные дозировки ФСГ, не показал преимуществ высоких доз (*рис. 30.14*), и, следовательно, общепринятая практика увеличения дозы гонадотропина при бедном ответе является неэффективной.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

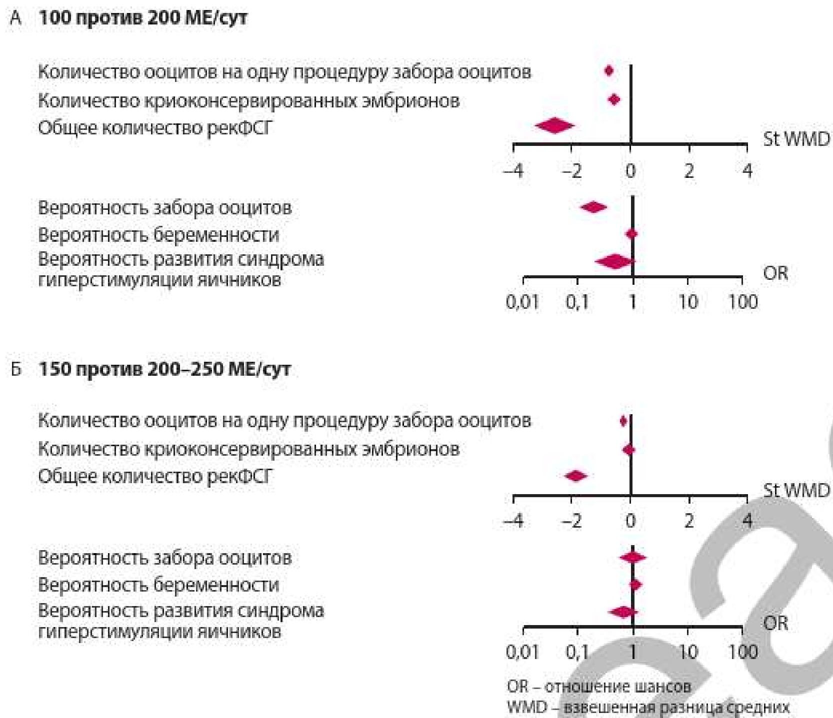


РИС. 30.14. Сводка клинических исходов из метаанализа, сравнивающего различные дозы ФСГ для стимуляции яичников при ЭКО: **А.** Сравнение А: 100 против 200 МЕ/сут; **Б.** Сравнение Б: 150 против 200–250 МЕ/сут (График из: Sterrenburg MD, Veltman-Verhulst SM, Eijkemans MJ, et al: Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in in vitro fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis. *Human Reprod Update* 17:184–196, 2011)

Подход, основанный на введении экзогенного ФСГ на ранних стадиях лютеиновой фазы предшествующего цикла, учитывает физиологический принцип раннего отбора фолликулов для следующего цикла [2]. Однако этот подход не привел к улучшению ответа яичников у женщин, у которых было получено мало ооцитов во время предыдущих попыток ЭКО [233].

Очевидная необходимость программирования забора ооцитов привела к ряду исследований, посвященных роли оральных контрацептивов (ОК). Рядом исследователей были разработаны протоколы с фиксированной программой, в которых ОК вводили перед стимуляцией яичников и плановой аспирацией фолликулов. Несмотря на их очевидную эффективность, простоту введения и меньшее количество побочных эффектов, последующие рандомизированные исследования, сравнивающие ОК и агонисты ГнРГ в качестве средств предотвращения преждевременной лютеинизации, показали преимущества последних, вследствие чего ОК перестали широко использовать в этих целях. Для облегчения планирования начала приема экзогенных гонадотропинов в цикле с использованием антагониста ГнРГ независимо от менструации предварительное введение ОК оценивали в небольших исследованиях и недавнем метаанализе [234]. Хотя есть данные, что предварительное введение ОК может помочь в планировании циклов ЭКО с использованием антагонистов ГнРГ, к настоящему времени не получено никаких доказательств того, что такой подход повышает частоту живорождений, а некоторые данные предполагают, что частота наступления беременности при нем может даже быть ниже.

Кроме того, планировать лечение антагонистами ГнРГ можно с помощью E_2, а не ОК [235], или путем изменения времени введения триггера ЧМГ [236].

Остается еще один интригующий и клинически значимый вопрос: может ли предварительное лечение или комбинированное лечение несколькими препаратами улучшить реакцию яичников на стимуляцию. В клинической практике применялись многие соединения и вмешательства, но в последние годы наибольшее внимание уделялось использованию андрогенов у пациенток с бедным ответом. Биологическое обоснование таких вмешательств не является абсолютно надежным, но предполагается, что ранний рост преантральных фолликулов (независимый от гонадотропина) может быть улучшен. Хотя в самом последнем метаанализе, включавшем восемь исследований с использованием дегидроэпиандростерона (ДЭА) (всего 880 субъектов) и четыре исследования, в которых применялся тестостерон (350 субъектов), было показано повышение суммарной частоты наступления беременности/живорождений (отношение шансов 1,81 и 2,6 соответственно) [237], недавно проведенное небольшое рандомизированное клиническое исследование не показало разницы в отношении количества полученных ооцитов [238].

Комбинированное лечение с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона

Во время первоначальных исследований по стимуляции ЧМГ с целью развития множественных фолликулов при ЭКО стало очевидным, что преждевременный пик ЛГ возникал примерно в 20–25% циклов из-за

World peace!

положительной обратной связи сывороточного E_2 в середине фолликулярной фазы цикла стимуляции [32]. Длительное воздействие высокого уровня ЛГ приводило к преждевременной лютеинизации фолликулов и либо к отмене цикла из-за остановки созревания фолликула, либо к неблагоприятным исходам ЭКО. Клиническая разработка агонистов ГнРГ в начале 1980-х гг. [61] сделала возможным полное подавление высвобождения гонадотропина из гипофиза в рамках протоколов стимуляции яичников при ЭКО [32]. Индуцированное подавление функции гипофиза действительно привело к значительному снижению отмены циклов и улучшило общие клинические исходы ЭКО [239, 240]. Кроме того, введение комбинированного лечения с применением агонистов ГнРГ облегчило планирование ЭКО и времени забора ооцитов. Часто используются бусерелин, трипторелин, нафарелин и лейпрорелин. Степень и продолжительность подавления гипофиза зависят от дозы, но было проведено удивительно мало исследований по определению необходимой дозировки. Кроме того, существует мало рандомизированных исследований, сравнивающих различные агонисты ГнРГ.

Из-за агонистической природы этих соединений подавлению гипофиза предшествует стимулирующая фаза (называемая всплеском), которая длится около 2 недель. Таким образом, в длинном протоколе лечение агонистом ГнРГ обычно начинается в лютеиновой фазе в предыдущем цикле и продолжается до введения ХГЧ. Стимуляция гонадотропинами начинается после «затихания» активности гипофиза и яичников. Кроме того, неясно, влияет ли применение агонистов ГнРГ на реакцию яичников на введение экзогенного гонадотропина [241]. Некоторые женщины страдают от серьезных гипоэстрогенных побочных эффектов, таких как изменение настроения, потливость и приливы. Альтернативные подходы включают использование коротких (и иногда ультракоротких) протоколов, в которых начальный эффект всплеска используется для стимуляции яичников. Попытки прекратить введение агонистов ГнРГ во время фазы стимуляции яичников [242, 243] не показали положительного эффекта. Сообщаемые клинические результаты этих альтернативных клинических протоколов остаются неоднозначными, поэтому длительный протокол лечения агонистами ГнРГ остается стандартом более 10 лет [32].

Комбинированное лечение с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона

Два антагониста ГнРГ третьего поколения (цетрореликс и ганиреликс) стали доступны для крупномасштабных клинических исследований примерно в 1995 г. Предыдущие поколения антагонистов имели проблемы с фармакологическим составом и связанной с ним биодоступностью, а кроме того, вызывали локальное или системное высвобождение гистамина. Потенциальное преимущество антагонистов ГнРГ заключается в том, что секреция гонадотропина гипофизом подавляется сразу после начала терапии. Поэтому применение антагониста ГнРГ может быть приурочено к моменту, когда высок риск преждевременного повышения уровня ЛГ (т.е. от середины фолликулярной до поздней фолликулярной фазы цикла) [32].

Описаны как однократные высокодозированные, так и многократные низкодозированные схемы лечения антагонистами ГнРГ. Наиболее широко в настоящее время используют схемы с многократным ежедневным введением препарата. Первоначальные исследования показали, что ежедневная инъекция 0,25 мг является минимальной эффективной дозой для подавления преждевременного повышения ЛГ у большинства пациенток. Во всех сравнительных испытаниях 3-й фазы лечение путем ежедневного приема антагониста ГнРГ начинали на 6-й день цикла. Однако в принципе антагонисты ГнРГ необходимо назначать только при развитии фолликулов и повышении уровня E_2, что может привести к преждевременному повышенному высвобождению ЛГ гипофизом благодаря механизмам положительной обратной связи. Тем не менее метаанализ четырех исследований, сравнивающих фиксированные и гибкие схемы, показал тенденцию к снижению частоты беременностей при использовании гибких схем лечения (ОШ 0,7; 95% ДИ 0,47–1,05) [244].

В самом последнем метаанализе, сравнивающем применение агонистов и антагонистов ГнРГ в рамках комбинированного лечения при ЭКО/ИКСИ, включавшем в общей сложности 11 рандомизированных клинических исследований и 2300 женщин, не было выявлено различий в частоте живорождений (ОШ 1,02; 95% ДИ 0,85–1,23) (*рис. 30.15–30.17*) [53]. Более того, вероятность СГСЯ была значительно ниже при ОШ 0,61. Несмотря на медленное принятие этих схем клиниками ЭКО, самые последние оценки показывают, что в большинстве циклов ЭКО во всем мире в настоящее время используют антагонисты ГнРГ.

Несмотря на лучшие клинические результаты, дискуссия о преимуществах и недостатках антагониста ГнРГ по сравнению с агонистами ГнРГ продолжается (*вставка 30.4*) [53].

Подходы к индукции окончательного созревания ооцитов

В естественном цикле с нормальной овуляцией разрыв доминантного фолликула и выход ооцита инициируются резким подъемом уровня ЛГ в середине цикла. Это внезапное усиление активности гипофиза и высвобождение ЛГ (и ФСГ) вызвано высокими уровнями E_2 в поздней фолликулярной фазе в сочетании со слегка повышенным уровнем прогестерона [246]. При стимуляции яичников уровни эстрогена преждевременно повышаются, что может вызвать непредсказуемый, но прогрессирующий рост уровня ЛГ. Как упоминалось ранее, применение агонистов ГнРГ необходимо для предотвращения такого роста. Следовательно, экзогенный ХГЧ следует использовать во время поздней фолликулярной фазы с целью замещения несостоявшегося эндогенного выброса ЛГ. Этот подход считается стандартом индукции финального созревания ооцитов перед их забором для ЭКО [32]. Экзогенный ХГЧ также

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Вставка 30.4. Преимущества и недостатки использования антагонистов ГнРГ в ЭКО

Преимущества
- Проще предотвратить преждевременный рост уровня ЛГ и на это уходит меньше времени.
- Антагонисты ГнРГ не связаны с первоначальной резкой стимуляцией выброса гонадотропинов и стероидных гормонов (эффектом всплеска). Такая стимуляция агонистами ГнРГ может привести к формированию кисты яичника.
- Не наблюдается побочных эффектов в виде приливов.
- Исключает непреднамеренное введение аналога ГнРГ на ранних сроках беременности, поскольку антагонист ГнРГ вводят в фолликулярной фазе менструального цикла.
- Требования к экзогенным гонадотропинам снижены, что делает стимуляцию яичников менее затратной.
- Длительность протоколов стимуляции яичников сокращается, снижая дискомфорт для пациентки.
- Более низкая вероятность СГСЯ при сравнимой эффективности.

Недостатки
- Клинический опыт использования меньше в сравнении с агонистами ГнРГ.
- Антагонисты ГнРГ обеспечивают меньшую гибкость в отношении программирования циклов по сравнению с длинными протоколами с применением агонистов ГнРГ.
- Меньшая гарантия успешного забора ооцитов по сравнению с протоколами с агонистами ГнРГ, хотя эту задачу можно решить с помощью оральных контрацептивов.

поддерживает лютеиновую фазу [242] благодаря его длительному периоду полувыведения [246]. К сожалению, считается, что по этой же причине ХГЧ увеличивает вероятность развития СГСЯ [184].

Первые исследования гиперстимуляции яичников при ЭКО (до широкого применения комбинированной терапии с агонистами ГнРГ) показали, что всплеск эндогенного ЛГ может быть вызван введением ГнРГ или болюсной инъекцией агониста ГнРГ [247]. Индукция всплеска эндогенного ЛГ (и ФСГ) является более физиологичной по сравнению с введением ХГЧ из-за гораздо более короткого периода полувыведения [248, 249]. Более того, концентрации стероидов в лютеиновой фазе становятся ближе к физиологическому диапазону [250], что может улучшить восприимчивость эндометрия [251]. Так как использование агонистов ГнРГ в фолликулярной фазе является стандартом лечения на протяжении более 10 лет, альтернативным подходам для индукции созревания яйцеклеток уделяется мало внимания. Однако подавляющий эффект введения антагониста ГнРГ в фолликулярной фазе можно немедленно нивелировать, если использовать нативный ГнРГ или агонист ГнРГ [252]. Действительно, рандомизированное исследование подтвердило, что запуск финальных стадий созревания ооцитов может быть эффективно индуцирован одной болюсной инъекцией агониста ГнРГ даже после использования антагонистов ГнРГ во время фолликулярной фазы. Это было подтверждено наблюдаемым выбросом гонадотропина, качеством и частотой оплодотворения полученных ооцитов. Концепция использования агониста ГнРГ в качестве альтернативы ХГЧ привлекательна из-за теоретического устранения риска СГСЯ [252], однако в этом случае не обеспечивается поддержка лютеиновой фазы. В то же время сообщалось о случаях СГСЯ после использования агонистов ГнРГ (последний обзор см. по ссылке 252а).

Недавно стали доступными для клинического использования рекомбинантный ЛГ и рекомбинантный ХГЧ. Ранние крупные рандомизированные клинические исследования, сравнивающие 250 мг рекХГЧ и 5000 МЕ мочевого ХГЧ для индукции созревания ооцитов у 190 женщин при ЭКО, показали, что количество полученных зрелых ооцитов и концентрации прогестерона и ХГЧ в плазме во время лютеиновой фазы были существенно выше [253]. Учитывая короткое время полувыведения рекомбинантного ЛГ, можно использовать две инъекции с интервалом в 1–3 дня.

Внедрение антагонистов ГнРГ в клиническую практику в настоящее время позволяет использовать болюсную инъекцию агониста ГнРГ для индукции выброса эндогенного ЛГ. Хотя ранее было показана эффективность этого метода [250], рандомизированные исследования, сравнивающие этот подход с введением ХГЧ, показали более низкие показатели имплантации и частоты развивающихся беременностей [254]. Последние данные указывают на то, что стандартные схемы лютеиновой поддержки могут быть недостаточными в этой ситуации, и улучшенные результаты могут быть достигнуты, когда эта проблема будет решена [255, 256].

Поддержка лютеиновой фазы

С первых процедур ЭКО было описано, что лютеиновая фаза при ЭКО в стимулированном цикле протекает аномально. В первом подробном отчете об ЭКО Edwards и Steptoe [39] уже указывалось, что «лютеиновая фаза практически у всех пациенток значительно укорачивается после лечения гонадотропинами», и было высказано предположение, что это может быть связано с высоким уровнем эстрогена в фолликулярной фазе из-за гиперстимуляции яичников. Первые исследования по циклам ЭКО, проведенные в Соединенных Штатах в 1983 г., в которых использовалась стимуляция с помощью ЧМГ, также подтвердили наличие аномальной лютеиновой фазы, которая характеризовалась повышенным уровнем прогестерона и значительно сокращенной продолжительностью (*рис. 30.18*) [257].

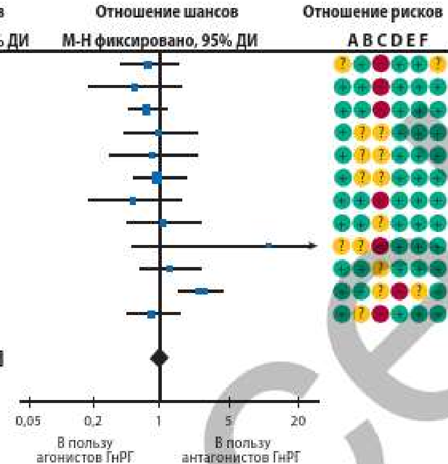
Как уже упоминалось ранее, использование агонистов ГнРГ стало стандартом лечения для предотвращения преждевременного подъема ЛГ. Обычно лечение агонистом ГнРГ начинается в лютеиновой фазе предыдущего цикла и продолжается до поздней фолликулярной фазы текущего цикла. Однако стало очевидным, что длительное восстановление гипофиза после подавления во время лютеиновой фазы [258] ослабляло поддержку желтого тела эндогенным ЛГ и сопровождалось прогрессирующим лютеолизом [259]. Затем было обнаружено, что желтое тело может быть «спасено» введением ХГЧ32, и этот метод лечения стал стандартом лютеиновой поддержки в конце 1980-х гг. Результат был лучше по сравнению с введением прогестерона, но у 5% пациенток после введения ХГЧ развивался СГСЯ. Из-за этой корреляции между ХГЧ и СГСЯ [184] введение ХГЧ в лютеиновой фазе было в значительной степени и на долгие годы заменено введением

World peace!

Исследование	Агонисты ГнРГ События	Агонисты ГнРГ Всего	Антагонисты ГнРГ События	Антагонисты ГнРГ Всего	Удельное значение	Отношение шансов М-Н фиксировано, 95% ДИ
Albano 2000	34	198	19	95	9,6%	0,83 [0,44; 1,55]
Barmat 2005	13	40	17	40	5,2%	0,65 [0,26; 1,62]
Heijnen 2007	70	205	78	199	23,5%	0,80 [0,54; 1,21]
Hurine 2006	17	91	17	91	6,2%	1,00 [0,47; 2,11]
Kim 2011	20	80	11	40	4,9%	0,89 [0,37; 2,07]
Kim 2012	36	106	36	105	10,7%	0,99 [0,56; 1,74]
Kurzawa 2008	14	37	18	37	5,0%	0,64 [0,25; 1,62]
Lin 2006	22	60	21	60	6,0%	1,08 [0,51; 2,27]
Marci 2005	4	30	0	30	0,2%	10,36 [0,53; 201,45]
Papanikolaou 2012	27	96	23	94	7,5%	1,21 [0,63; 2,31]
Rinaldi 2014	47	148	36	201	9,4%	2,13 [1,29; 3,52]
Ye 2009	35	109	39	111	11,8%	0,87 [0,50; 1,53]
Всего (95% ДИ)		**1200**		**1103**	**100,0%**	**1,02 [0,05, 1,23]**
Всего событий	339		315			

Гетерогенность: $Chi^2 = 15{,}06$, df = 11 ($P = 0{,}18$); $I^2 = 27\%$

Тест на суммарный эффект: Z = 0,25 ($P = 0{,}80$)

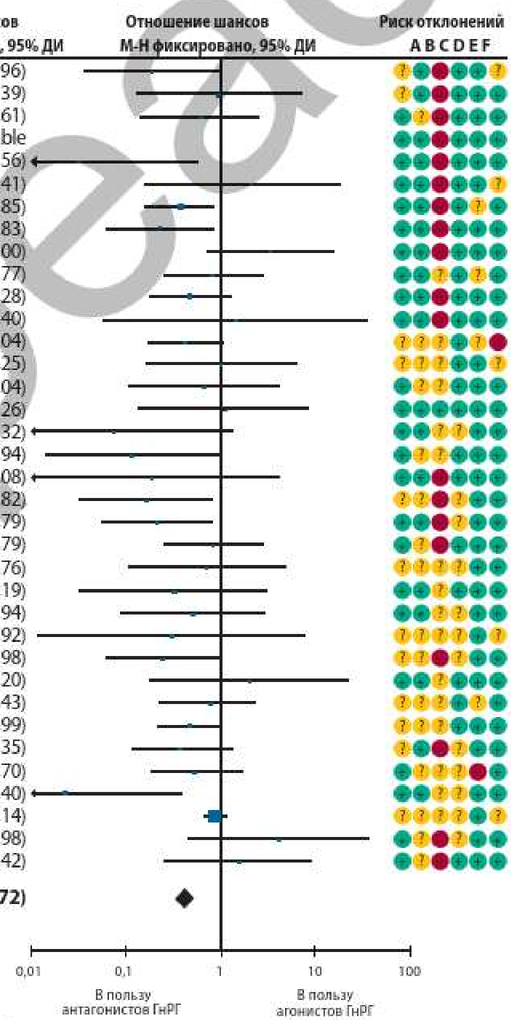


А

Исследование	Антагонисты ГнРГ События	Антагонисты ГнРГ Всего	Агонисты ГнРГ События	Агонисты ГнРГ Всего	Удельное значение	Отношение шансов М-Н фиксировано, 95% ДИ
Albano 2000	2	198	5	95	1,9%	0,18 (0,03, 0,96)
Badrawi 2005	2	50	2	50	0,6%	1,00 (0,14, 7,39)
Bahceci 2005	3	73	5	75	1,4%	0,60 (0,14, 2,61)
Barmat 2005	0	40	0	40		Not Estimable
Engmann 2008a	0	34	10	32	3,1%	0,03 (0,00, 0,56)
Euro middle East 2001	4	236	1	119	0,4%	2,03 (0,22, 18,41)
Euro Orgalutran 2000	11	486	14	244	5,3%	0,38 (0,17, 0,85)
Firouzabadi 2010	3	118	12	117	3,4%	0,23 (0,06, 0,83)
Fluker 2001	12	205	2	108	0,7%	3,30 (0,72, 15,00)
Haydardedeoglu 2012	5	150	6	150	1,7%	0,83 (0,25, 2,77)
Heijnen 2007	6	205	12	199	3,4%	0,47 (0,17, 1,28)
Hohmann 2003	1	97	0	45	0,2%	1,41 (0,06, 35,40)
Hosseini 2010	9	57	17	55	4,2%	0,42 (0,17, 1,04)
Hsieh 2008	3	86	2	58	0,7%	1,01 (0,16, 6,25)
Huirne 2006	2	91	3	91	0,9%	0,66 (0,11, 4,04)
Hwang 2004	2	27	2	29	0,5%	1,08 (0,14, 8,26)
Karimzadeh 2010	0	121	6	122	1,9%	0,07 (0,00, 1,32)
Kim 2012	1	106	8	105	2,3%	0,12 (0,01, 0,94)
Kurzawa 2008	0	37	2	37	0,7%	0,19 (0,01, 4,08)
Kyono 2005	2	126	6	66	2,3%	0,16 (0,03, 0,82)
Lainas 2007	3	26	20	52	3,4%	0,21 (0,06, 0,79)
Lainas 2010	5	110	6	110	1,7%	0,83 (0,24, 2,79)
Lee 2005	3	40	2	20	0,7%	0,73 (0,11, 4,76)
Lin 2006	1	60	3	60	0,9%	0,32 (0,03, 3,19)
Moraloglu 2008	2	45	4	48	1,1%	0,51 (0,09, 2,94)
Moshin 2007	0	25	1	24	0,4%	0,31 (0,01, 7,92)
Olivennes 2000	4	126	5	43	2,1%	0,25 (0,06, 0,98)
Papanikolaou 2012	2	96	1	94	0,3%	1,98 (0,18, 22,20)
Qiao 2012	5	113	7	120	1,9%	0,75 (0,23, 2,43)
Rabati 2012	15	69	25	67	5,8%	0,47 (0,22, 0,99)
Rombauts 2006	5	234	6	117	2,3%	0,40 (0,12, 1,35)
Serafini 2008	7	217	6	106	2,3%	0,56 (0,18, 1,70)
Tehraninejad 2010	0	45	15	47	4,4%	0,02 (0,00, 0,40)
Toltager 2015	163	550	177	549	36,3%	0,89 (0,69, 1,14)
Xavier 2005	4	66	1	65	0,3%	4,13 (0,45, 37,98)
Ye 2009	3	109	2	111	0,6%	1,54 (0,25, 9,42)
Всего (95% ДИ)		**4474**		**3470**	**100,0%**	**0,61 (0,51, 0,72)**
Всего событий	290		396			

Гетерогенность: $Chi^2 = 49{,}44$, df = 34 ($P = 0{,}04$); $I^2 = 31\%$

Тест на суммарный эффект: Z = 5,74 ($P < 0{,}00001$)



Обозначение рисков отклонений

(A) Генерация случайной последовательности (отклонения, обусловленные отбором)
(B) Скрытие распределения (отклонения, обусловленные отбором)
(C) Ослепление (отклонения вследствие исполнения и выявления)
(D) Неполные данные об исходе (отклонения вследствие отсева)
(E) Выборочная отчетность (отклонения вследствие некачественного отчета)
(F) Другое смещение

Б

РИС. 30.15. Метаанализ, сравнивающий лечение антагонистами ГнРГ и агонистами ГнРГ во время стимуляции яичников при ЭКО: А. Нет разницы в частоте живорождений на одну женщину; **Б.** Уменьшение частоты СГСЯ (Данные из: Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, et al: Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 4, 2016)

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Исследование	Только УЗИ События	Только УЗИ Всего	УЗИ + эстрадиол События	УЗИ + эстрадиол Всего	Удельное значение	Отношение шансов М-Н фиксировано, 95% ДИ
Lass 2003	46	148	49	149	51,2%	0,92 (0,57; 1,50)
Rongieres 2006	26	88	30	97	30,6%	0,94 (0,50; 1,76)
Aguirre 2010	19	35	14	35	9,7%	1,78 (0,69; 4,60)
Wiser 2012	19	34	12	31	8,4%	2,01 (0,75; 5,40)
Всего (95% ДИ)		**305**		**312**	**100,0%**	**1,10 (0,79; 1,54)**
Всего событий	110		105			

Гетерогенность: $Chi^2 = 3{,}17$, df = 3 ($P = 0{,}37$); $I^2 = 5\%$
Тест на суммарный эффект: $Z = 0{,}56$ ($P = 0{,}57$)

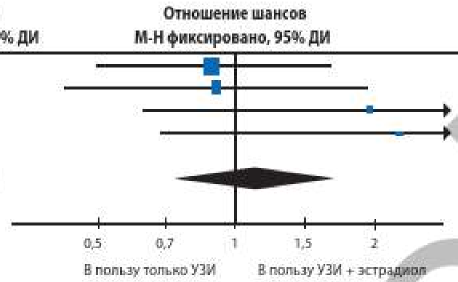


РИС. 30.16. Метаанализ, сравнивающий мониторинг овариальный стимуляции при ЭКО с использованием только УЗИ или комбинации УЗИ с определением уровня эстрадиола в плазме, показал отсутствие различий в частоте беременностей (Данные из: Kwan I, Bhattacharya S, Kang A, Woolner A: Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction [IVF and ICSI]. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD005289, 2014)

Исследование	ДГЭА/Т События	ДГЭА/Т Всего	Плацебо/без лечения События	Плацебо/без лечения Всего	Удельное значение	Отношение шансов М-Н фиксировано, 95% ДИ
1,1,1 ДГЭА						
Evans 2013 (1)	0	21	1	20	3,5%	0,30 (0,01; 7,87)
Jindal 2014 (2)	35	203	17	203	32,9%	2,28 (1,23; 4,22)
Moawad 2012 (3)	11	67	7	66	13,8%	1,66 (0,60; 4,57)
Tartagni 2015a (4)	10	26	4	26	5,8%	3,44 (0,91; 12,95)
Tartagni 2015b (5)	22	53	13	56	17,3%	2,35 (1,03; 5,37)
Wiser 2010 (6)	3	17	1	16	2,0%	3,21 (0,30; 34,64)
Yeung 2013a (7)	7	36	11	36	20,7%	0,55 (0,18; 1,63)
Yeung 2014 (8)	2	16	2	16	4,1%	1,00 (0,12; 8,13)
Всего (95% ДИ)		**439**		**439**	**100,0%**	**1,81 (1,25; 2,62)**
Всего событий	90		56			
Гетерогенность: $Chi^2 = 8{,}16$, df = 7 ($P = 0{,}32$), $I^2 = 14\%$						
Тест на суммарный эффект: Z = 3,15 ($P = 0{,}002$)						
1,1,2 Тестостерон						
Fabregues 2009 (9)	5	31	3	31	23,0%	1,79 (0,39, 8,27)
Kim 2010 (10)	19	90	2	30	21,7%	3,75 (0,82, 17,15)
Kim 2011 (11)	15	55	7	55	46,6%	2,57 (0,96, 6,92)
Massin 2006 (12)	2	27	1	26	8,6%	2,00 (0,17, 23,49)
Всего (95% ДИ)		**203**		**142**	**100,0%**	**2,60 (1,30, 5,20)**
Всего событий	41		13			
Гетерогенность: $Chi^2 = 0{,}49$, df = 3 ($P = 0{,}92$); $I^2 = 0\%$						
Тест на суммарный эффект: Z = 2,69 ($P = 0{,}007$)						

Тест на различия в подгруппах: $Chi^2 = 0{,}01$, df = 1 ($P = 0{,}37$), $I^2 = 0\%$

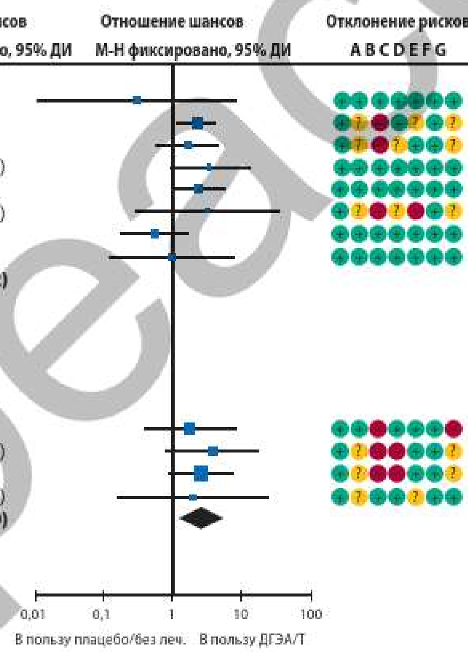


РИС. 30.17. Метаанализ, показывающий, что добавление ДГЭА/Т во время овариальной стимуляции при ЭКО увеличивает частоту живорождений и развивающихся беременностей (Данные из: Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B: Androgens [dehydroepiandrosterone or testosterone] for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* [11]:CD009749, 2015)

прогестерона [260]. Недавний метаанализ поддержки функции желтого тела в циклах стимуляции, включавший 69 исследований и 16327 женщин, в целом пришел к выводу, что использование синтетического



РИС. 30.18. Схематическое изображение изменения продолжительности лютеиновой фазы и эндокринного профиля, вызванных гиперстимуляцией яичников при ЭКО (Из: Jones HWJ: What happened? Where are we? *Hum Reprod* 11[Suppl 1]:7–21, 1996)

прогестерона является методом выбора на данный момент, так как использование ХГЧ или эстрогена не показало лучших результатов [261, 262].

Попытки восстановить функцию гипофиза во время лютеиновой фазы путем раннего прекращения фолликулярной фазы с помощью агонистов ГнРГ не увенчались успехом, поскольку для восстановления секреции ЛГ требуется не менее 2–3 недель [32]. Так как после прекращения введения антагонистов ГнРГ выброс гонадотропина гипофизом восстанавливается быстро, было высказано предположение, что при применении антагонистов в позднюю фолликулярную фазу поддержка лютеиновой фазы может и не потребоваться [263]. Предварительные наблюдения, изучавшие стимуляцию яичников и комбинированное лечение с использованием антагонистов ГнРГ при ЭКО, по-видимому, поддерживают это утверждение [264]. Однако различные исследования, посвященные лечению антагонистами ГнРГ, ясно показали, что происходит также инициация преждевременного лютеолиза, приводящего к значительному сокращению продолжительности лютеиновой

World peace!

фазы и значительному снижению вероятности беременности [265–267]. Более детальные исследования могут подтвердить, что уровень ЛГ в ранней и средней лютеиновых фазах остается пониженным после применения антагонистов ГнРГ в фолликулярной фазе [267, 268].

Более того, лютеолиз развивается без поддержки функции желтого тела после стимуляции созревания ооцитов ХГЧ или агонистами ГнРГ [267]. В совокупности это указывает на то, что ранняя выработка стероидов в лютеиновой фазе в первую очередь ответственна за прогрессирующий лютеолиз из-за существенной отрицательной обратной связи, приводящей к сильному подавлению секреции ЛГ [202]. Таким образом, режимы мягкой стимуляции, приводящие к более низким уровням стероидов, считаются благоприятными для лютеиновой фазы [261].

Клинические исходы экстракорпорального оплодотворения

- Исходы ЭКО должны быть представлены в виде совокупной частоты живорождений на цикл стимуляции (в результате переноса свежих и замороженных эмбрионов) или на начало любого варианта лечения (включая несколько циклов при необходимости).
- Дополнительную ценность стимуляции яичников для ЭКО следует рассматривать не только с точки зрения частоты живорождений, но также с точки зрения дискомфорта для пациенток, побочных эффектов, вероятности осложнений и стоимости.

Самое последнее сообщение, касающееся ЭКО/ИКСИ в Европе, было опубликовано в 2012 г. и включало 18 стран и 369 000 циклов [70], а сообщение по данным из США (CDC) было обнародовано в 2013 г. и включало в общей сложности 94 000 циклов (перенос свежих эмбрионов и недонорских яйцеклеток) и около 20 000 циклов с использованием донорских яйцеклеток. Трудно обозначить общие показатели успеха проведенных процедур ЭКО, так как это в значительной степени зависит от возраста женщины, методов переноса эмбрионов, соотношений частоты беременностей и живорождений и от расчетов этих показателей на свежий перенос эмбрионов, на свежий и замороженный переносы эмбрионов, полученных из яйцеклеток одного «урожая», или во всех циклах. Частота наступления многоплодных беременностей остается существенной, варьируясь по континентам.

Побочные эффекты и осложнения

Осложнения, связанные с инвазивными процедурами ЭКО, такими как аспирация яйцеклеток и перенос эмбрионов, в основном связаны с инфекцией и кровотечением, а также с проблемами анестезии [270]. К негативным аспектам, связанным со стимуляцией яичников при ЭКО, относят значительный дискомфорт, вызванный увеличением веса, головными болями, перепадами настроения, болезненностью молочных желез, болью в животе, а иногда диареей и тошнотой. В этом отношении важно понимать, что после первой неудачной попытки ЭКО около 25% пациенток воздерживаются от второго цикла, даже в странах, где расходы покрываются медицинским страхованием. Наиболее распространенной причиной прекращения лечения являются побочные эффекты лечения [271].

СГСЯ является потенциально опасным для жизни осложнением и характеризуется увеличением яичников, высоким содержанием половых стероидных гормонов в сыворотке крови и накоплением внесосудистой жидкости, главным образом в брюшной полости. Легкие формы СГСЯ приходятся примерно на 20–35% циклов ЭКО, умеренные формы — на от 3–6% циклов, а тяжелые формы — на 0,1–0,2% циклов [67, 224]. В некоторой степени можно предсказать риск развития СГСЯ по следующим признакам: молодой возраст, СПКЯ, длинные протоколы гиперстимуляции с высокими дозами агонистов ГнРГ, большое количество преовуляторных граафовых пузырьков, высокие уровни E_2 в сыворотке, высокие (> 5000 МЕ) болюсные дозы ХГЧ для индукции окончательного созревания ооцитов, использование ХГЧ для поддержки лютеиновой фазы, и, наконец, возникновение беременности. Фактически частота возникновения СГСЯ напрямую зависит от концентрации ХГЧ, причем в случае многоплодной беременности частота увеличивается в 2–5 раз. Суммарная вероятность СГСЯ увеличивается в случае стимуляции гонадотропином в высоких дозах с целью получения большого количества ооцитов, и в настоящее время достоверно показано, что этот риск можно надежно снизить при лечении антагонистами ГнРГ.

Профилактическая тактика в случае неизбежного СГСЯ подразумевает прекращение введения экзогенных гонадотропинов на несколько дней, аспирацию фолликулярной жидкости, отмену переноса с криоконсервацией всех эмбрионов или профилактическую инфузию глюкокортикоидов или альбумина. Риск СГСЯ также может быть снижен при использовании альтернативных стратегий стимуляции созревания ооцитов, таких как индукция эндогенного выброса ЛГ путем введения однократной болюсной дозы агониста ГнРГ или рекомбинантного ЛГ с коротким периодом полувыведения вместо ХГЧ. Наконец, в настоящее время усилия сосредоточены на подборе индивидуальных доз для стимуляции яичников, основанном на базовых характеристиках при скрининге, таких как возраст женщины, масса тела, уровень АМГ и количество антральных фолликулов [272–274].

Наиболее важным осложнением, связанным с ЭКО, является многоплодная беременность. Масштабы проблемы обсуждались ранее в этой главе (см. рис. 30.5). (Недавние обзоры: см. Fauser и соавт. [61] и Verberg и соавт. [62]). В период между 1980 и 2000 г. частота рождения двоен в Соединенных Штатах увеличилась на 75% и в настоящее время составляет около 3% от общего числа родов [61]. Подобные тенденции были зарегистрированы и в европейских странах [62]. Хотя установлена четкая корреляция между старшим возрастом и многоплодной беременностью, отсрочка деторождения обусловливает не более 30% от наблюдаемого общего прироста случаев многоплодных беременностей [61]. Хотя имеющиеся данные указывают на то, что

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

большинство рождений двоен не связаны с лечением бесплодия [61], считается, что до 80% многоплодных беременностей более высокого порядка обусловлены стимуляцией яичников и ВРТ. Живорождения после лечения бесплодия составляют примерно от 1 до 3% всех живорождений в результате одноплодных беременностей, от 30 до 50% рождений двоен и более 75% от числа рождений в результате многоплодных беременностей более высокого порядка. В целом частота многоплодных родов после ЭКО уменьшается, но все еще остается значительной.

К осложнениям беременности относятся повышенный риск выкидыша, преэклампсия, задержка роста плода и преждевременные роды. Перинатальная смертность по меньшей мере в 4 раза выше при рождении двоен и в 6 раз выше при рождении троен по сравнению с родами одним плодом. Кроме того, риск преждевременных родов при многоплодных беременностях двойней и более высокого порядка возрастают в 7 и 40 раз соответственно, а вероятность рождения ребенка с низкой массой тела увеличиваются в 10 и 75 раз соответственно. Неблагоприятные исходы у детей, зачатых в результате ЭКО в основном связаны с многоплодной беременностью.

Последние данные свидетельствуют о возможных долгосрочных последствиях для здоровья, таких как рак яичников, рак молочной железы и более ранняя менопауза [275].

Новые подходы к мягкой стимуляции яичников при ЭКО

Через несколько лет после начала применения ЭКО за стандарт было принята глубокая стимуляция яичников, которая использовалась на протяжении более двух десятилетий. Стимуляция роста большого количества фолликулов и получение большого количества ооцитов рассматривались как залог успешного ЭКО. Схемы медикаментозного лечения для достижения глубокой стимуляции яичников стали очень сложными и дорогостоящими, требуют частых инъекций в течение нескольких недель и интенсивного мониторинга. Кроме того, терапия сопровождается значительным дискомфортом пациенток и имеет большую вероятность серьезных побочных эффектов и осложнений. Глубокая стимуляция нарушает физиологию лютеиновой фазы, а ее влияние на рецептивность эндометрия и, следовательно, на успех ЭКО по большей части неизвестны.

Отношение к глубокой стимуляции яичников постепенно меняется [203, 276], особенно с учетом растущей тенденции к переносу меньшего числа эмбрионов. Ранее на основе национальной базы данных Великобритании было продемонстрировано, что сокращение числа переносимых эмбрионов с трех до двух не уменьшает вероятность живорождений, при этом снижается риск многоплодной беременности [86]. В Европе все большее число центров выполняют перенос одного эмбриона у молодых женщин. Поэтому теперь акцент может быть направлен на разработку более простых и мягких протоколов стимуляции [29, 215, 223, 277] или на улучшение результатов ЭКО в естественном цикле [82, 210, 212]. Повышение качества программ криоконсервации эмбрионов будет способствовать переносу одного эмбриона за 1 раз [278]. Таким образом, в настоящее время существует единое мнение о том, что расчет показателей успеха ЭКО должен учитывать перенос не только свежих эмбрионов, но и суммарный результат для свежих и замороженных эмбрионов, полученных из ооцитов одного «урожая». В настоящее время некоторые страны почти исключительно переносят только один эмбрион, что дает хорошие общие результаты благодаря отличным результатам криоконсервации.

Предыдущие исследования с участием женщин-добровольцев с нормальной овуляцией [134, 135] подтвердили, что развитие большого количества доминантных фолликулов можно индуцировать, влияя на снижение концентрации ФСГ в середине и конце фолликулярной фазы. Как показано ранее, это снижение требуется для селекции одного доминантного фолликула [11, 12] в соответствии с результатами предыдущих исследований на обезьянах [136, 279]. Впоследствии мы смогли продемонстрировать, что введение экзогенного ФСГ (фиксированная доза, 150 МЕ в день, комбинированное лечение с антагонистами ГнРГ), начиная с 5-го дня цикла, приводит к сопоставимым клиническим исходам ЭКО, несмотря на сокращение продолжительности стимуляции (оцененной по количеству использованных ампул) и увеличение частоты отмены циклов (*рис. 30.19*) [280].

Чтобы проверить эффективность протокола мягкой стимуляции в клинической практике, было проведено крупное рандомизированное исследование, анализирующее, сможет ли стратегия, включающая протокол мягкой стимуляции в сочетании с переносом одного эмбриона, привести к аналогичному результату, оцененному в течение 1 года после начала лечения, при одновременном снижении дискомфорта пациенток, частоты наступления многоплодной беременности и затрат в сравнении со стандартным лечением [73]. Исследование, которое включало в общей сложности 404 пациентки, подтвердило, что при применении мягкого подхода наблюдаются более короткая продолжительность лечения за цикл, меньший объем лекарственной терапии, сокращение числа двуплодных беременностей и сопоставимая вероятность живорождений после года лечения при одновременном снижении общих затрат (*рис. 30.20*).

Помимо клинической эффективности и затрат (см. далее), следует считать эмоциональный стресс важным побочным эффектом, связанным с лечением ЭКО. После мягкой стимуляции пациентки сообщали о меньшем количестве побочных эффектов и стрессов, связанных с гормональной терапией по сравнению с обычной стимуляцией [281]. В связи с этим было отмечено, что количество пациенток, прекращающих лечение, значительно снижается при использовании мягкой стимуляции (*рис. 30.21*). Установлено, что стресс является наиболее важной причиной, из-за которой пациентки прекращают лечение с применением ЭКО [282]. Раннее прерывание лечения лишает пару оптимального совокупного шанса на достижение беременности и, следовательно, снижает успешность соответствующей программы ЭКО. Поэтому мягкая стимуляция может оказать положительное влияние на совокупные показатели успеха лечения, поскольку

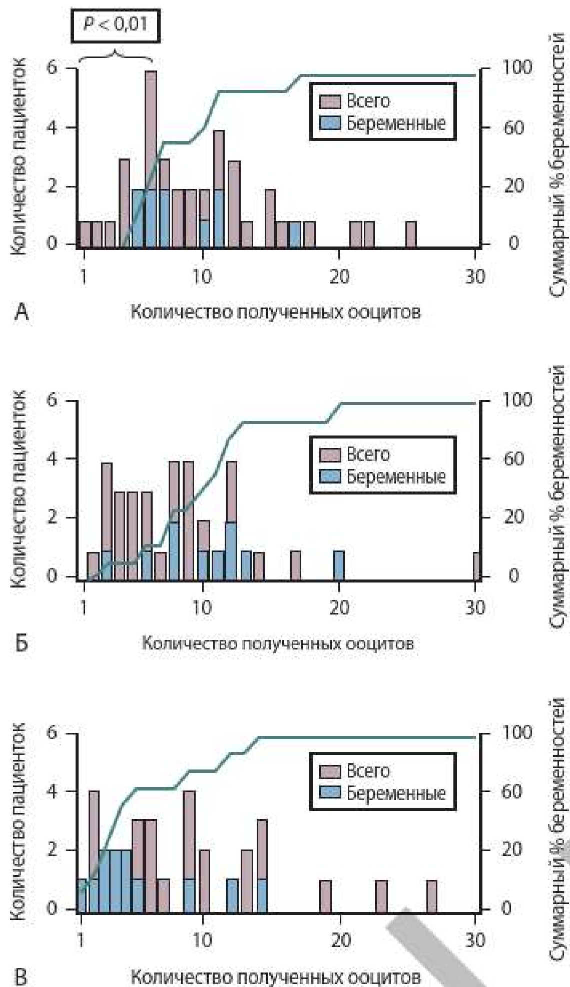
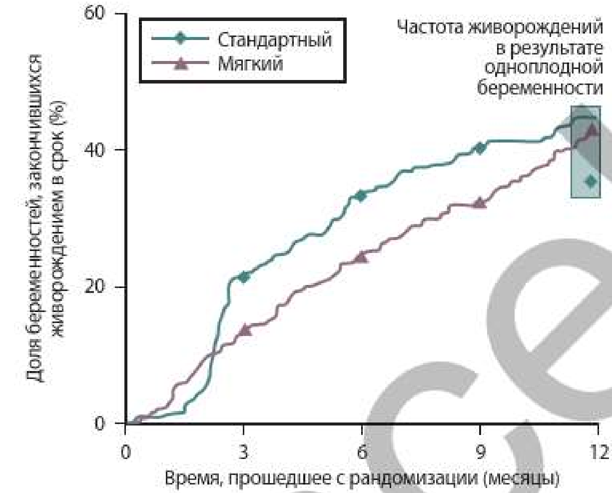


РИС. 30.19. Количество женщин, подвергшихся ЭКО, которые достигли или не достигли беременности, относительно количества ооцитов, полученных в длинном протоколе гиперстимуляции с агонистами ГнРГ (А) в сравнении с двумя мягкими протоколами с использованием антагонистов ГнРГ (Б и В) (Из: Hohmann FP, Macklon NS, Fauser BC: A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropinreleasing hormone [GnRH] antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant follicle-stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol. *J Clin Endocrinol Metab* 88:166–117, 2003)

она повышает вероятность того, лечение после неудачной попытки будет продолжено [283].

Другие новые протоколы, которые находятся на стадии изучения, включают замену ФСГ на ЛГ — подход, основанный на приобретенной восприимчивости клеток гранулезы доминантных фолликулов к ЛГ. Помимо ожидаемого сокращения использования гонадотропина, этот подход к стимуляции яичников может также способствовать уменьшению количество мелких, менее зрелых фолликулов, возможно, тем самым уменьшая вероятность возникновения СГСЯ, поскольку мелкие фолликулы вряд ли будут реагировать на ЛГ [167]. Несколько рандомизированных клинических исследований [20, 284, 285] показали, что этот подход может привести к значительному снижению потребности в ФСГ и количества мелких фолликулов при окончательном созревании ооцитов. При этом частота наступления беременности, по-видимому, не страдает. Необходимы



Число пациентов

	0	3	6	9	12
Станд.	199	152	123	106	97
Мягкий	205	174	149	130	109

РИС. 30.20. Доля беременностей, закончившихся живорождением в срок в течение 12 месяцев после начала ЭКО. *Мягкий протокол*: мягкая стимуляция яичников антагонистом ГнРГ и перенос одного эмбриона. *Стандартный протокол*: стандартная стимуляция яичников антагонистом ГнРГ и перенос двух эмбрионов. *Затененная область* показывает частоту живорождений в результате одноплодных беременностей через 12 месяцев (Из: Heijnen EM, Eijkemans MJ, De Klerk C, et al: A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 369[9563]:743–749, 2007)

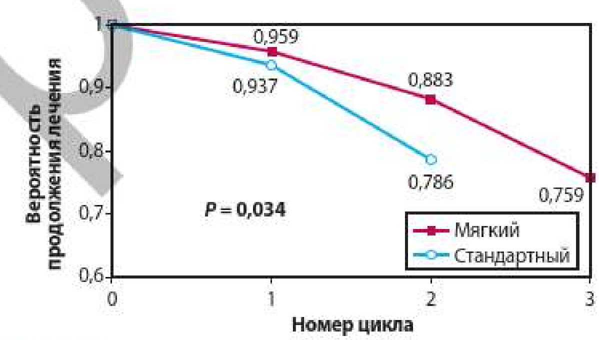


РИС. 30.21. Вероятность продолжения лечения в последующих циклах ЭКО с мягким или стандартным протоколом стимуляции (Из: Verberg et al: Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study. *Hum Reprod* 23[9]:2050–2055, 2008)

более обширные исследования, чтобы определить критический порог для перехода от ФСГ к ЛГ и наиболее подходящую дозу ЛГ или ХГЧ.

Есть вероятность, что степень стимуляции яичников влияет как на морфологическое качество эмбрионов, так и на хромосомную конституцию развитых эмбрионов [286–289]. Этот феномен может быть результатом вмешательства в естественный отбор ооцитов хорошего качества или потенциально негативного воздействия последствий стимуляции яичников на растущие фолликулы. Рандомизированное исследование, изучавшее хромосомный анализ человеческих эмбрионов после мягкой стимуляции яичников для ЭКО, показало значительно более высокую долю эуплоидных эмбрионов по сравнению с обычной стимуляцией яичников. Предполагается, что при максимальной

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

стимуляции избыток ооцитов приводит к хромосомным аномалиям у эмбрионов [290]. Проблема «качество против количества» для ооцитов до сих пор не решена.

На пути к индивидуализированным алгоритмам лечения

Большинство женщин, подвергающихся индукции овуляции, имеют ановуляцию 2-го класса по ВОЗ. Хотя это очень неоднородная группа, лечение у них одинаковое [291]. Идентификация характеристик пациенток, которые позволят прогнозировать исход индукции овуляции, может помочь разработать индивидуальные схемы лечения и предоставить полезную информацию о факторах, определяющих степень дисфункции яичников. В последние годы был опубликован ряд исследований, посвященных этим вопросам. В одном исследовании были определены критерии, по которым можно предположить реакцию женщин с ановуляцией 2-го класса по ВОЗ на лечение с кломифена цитратом [131]. После многомерного анализа оказалось, что индекс свободных андрогенов, ИМТ, наличие аменореи (в отличие от олигоменореи) и объем яичников являются независимыми предикторами овуляции [292]. При использовании этих факторов в качестве прогностической модели площадь под ROC-кривой составила 0,82. При добавлении дополнительных эндокринных факторов площадь под кривой увеличилась до 0,86 [293].

В последующем исследовании были изучены те факторы, с помощью которых можно было предсказать зачатие после овуляции. Многофакторный анализ ряда клинических, эндокринных и ультразвуковых характеристик пациенток показал, что молодой возраст и наличие аменореи являются единственными значимыми параметрами для прогнозирования зачатия. Исходный уровень ЛГ не оказался значимым. На основании этих данных была составлена номограмма [175] (*рис. 30.22*), которая может помочь в отборе пациенток для терапии кломифеном и выделение пациенток, для которых это лечение первой линии будет малоэффективным. Пациенткам последней группы показано раннее применение гонадотропина [294].

При использовании гонадотропина для индукции овуляции индивидуальный подбор начальной дозы позволяет сократить продолжительность лечения, количество вводимого гонадотропина и связанные с ним

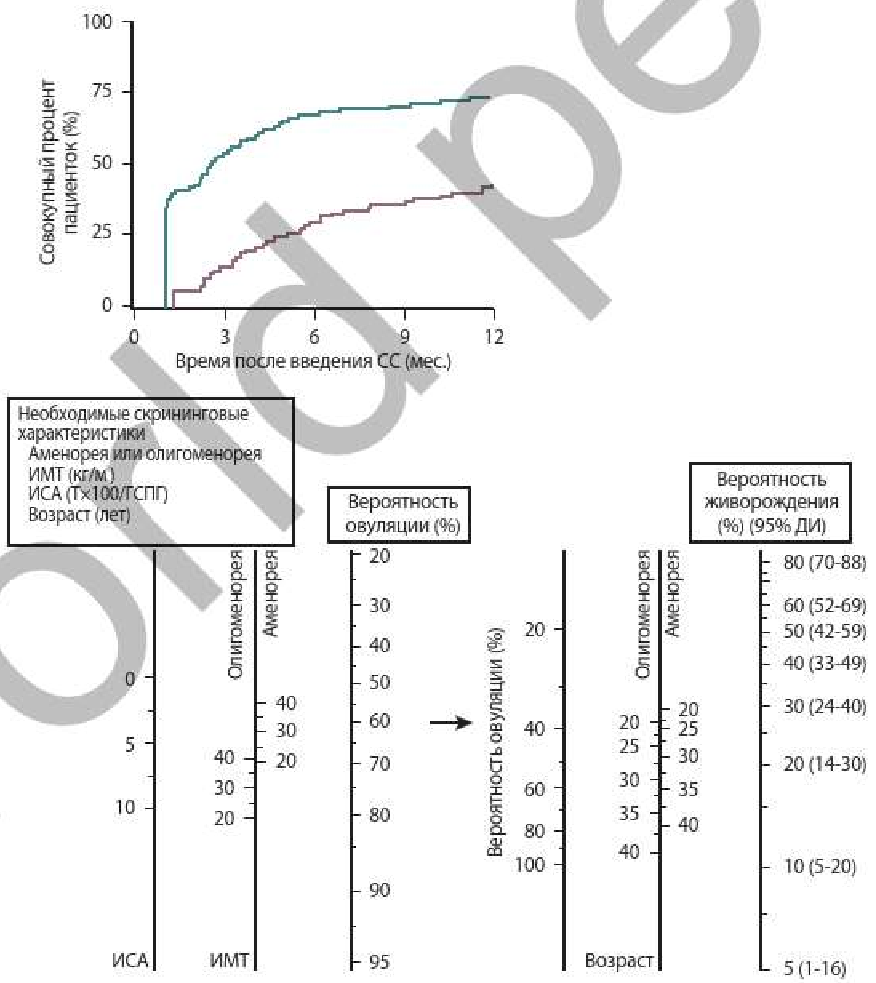


РИС. 30.22. Совокупная доля пациенток, у которых произошла овуляция или зачатие после начала введения кломифена цитрата *(СС, вверху)*, и двухэтапная номограмма, предсказывающая вероятность живорождения после лечения кломифена цитратом на основе первоначальных скрининговых характеристик *(внизу)*: ИСА (FAI) — индекс свободных андрогенов; ГСПГ (SHBG) — глобулин, связывающий половые гормоны (Из: Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, et al: A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Fertil Steril* 77:91–97, 2002)

World peace!

риски, которые варьируются от цикла к циклу, а также развитие множественных фолликулов, СГСЯ и вероятность многоплодной беременности. Это потребует определенных средств для надежного прогнозирования дозы ФСГ, на которую данная пациентка будет реагировать ростом одного доминантного фолликула, т.е. индивидуального порога ФСГ для стимуляции. Недавно была разработана модель прогнозирования, которая может быть использована для определения индивидуальной дозы ФСГ (которая, вероятно, тесно связана с пороговым значением ФСГ) [295]. Женщины, которым предстояло постепенное повышение исходно низкой дозы рекФСГ для индукции овуляции, проходили стандартный клинический, ультрасонографический и эндокринный скрининг. Измеренные параметры были проанализированы в качестве предикторов дозы ФСГ в день овариального ответа. В многомерном анализе ИМТ, реакция яичников на предшествующее лечение КЦ (КЦ-резистентная ановуляция, или неспособность забеременеть, несмотря на наличие овуляторных циклов), исходный уровень свободного инсулиноподобного фактора роста 1 (свободный ИФР-1) и уровень ФСГ в сыворотке были включены в окончательную модель исследования [295]. В последующем анализе женщин с СПКЯ, которым была проведена индукция овуляции по схеме с понижением дозы, наблюдалась корреляция между прогнозируемой индивидуальной дозой ФСГ, на которую получен ответ, и количеством дней лечения до появления доминантного фолликула [294]. Применение этой модели может позволить вводить минимально возможную суточную дозу экзогенных гонадотропинов для преодоления индивидуального порога ФСГ данной пациентки и достижения развития фолликулов и последующей овуляции. Совершенствование таким способом терапии для индукции овуляции дает перспективу повышения безопасности, снижения риска наступления многоплодной беременности и повышения эффективности использования гонадотропина для индукции овуляции.

Способность прогнозировать клинический исход индукции овуляции гонадотропинами также будет иметь значение при индивидуализации схем лечения. В модели прогнозирования исходов после индукции овуляции с помощью ФСГ [183] было вновь показано, что простые характеристики пациенток в сочетании с эндокринными факторами позволяют (ограниченно) прогнозировать исход индукции овуляции с помощью ФСГ [296]. Наиболее важной конечной точкой индукции овуляции является частота живорождений в результате одноплодной беременности. В настоящее время имеются данные, позволяющие прогнозировать этот исход у конкретной пары, проходящей лечение в соответствии со стандартным подходом к индукции овуляции в течение длительного периода времени (*рис. 30.23*) [56]. Это наблюдение было подтверждено спустя 10 лет [294].

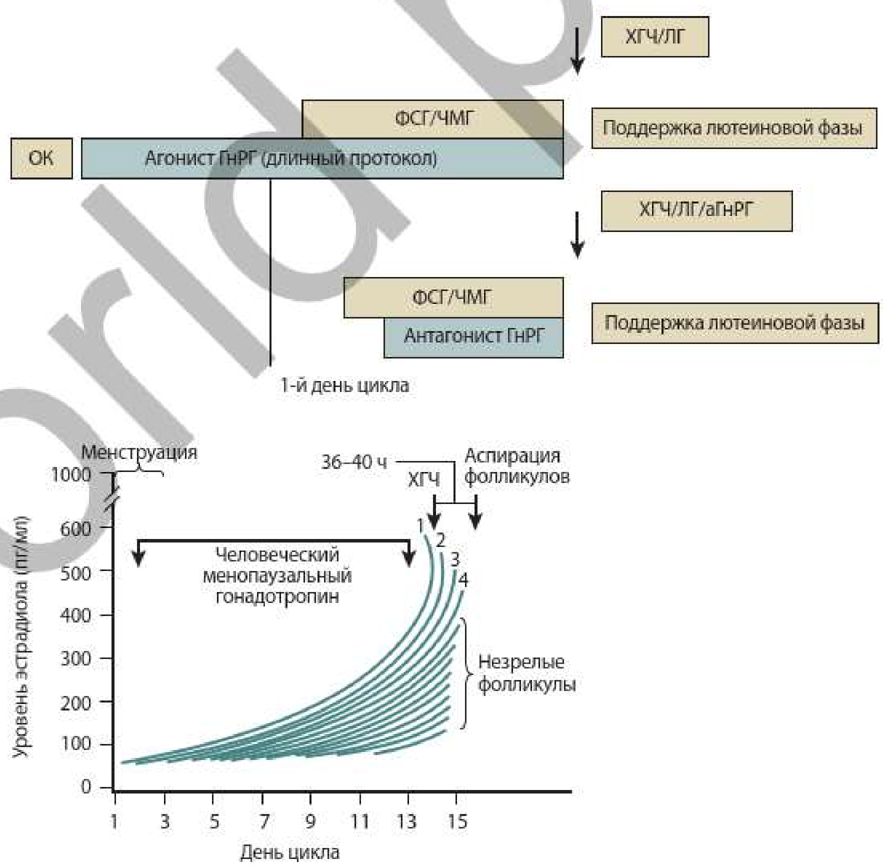


РИС. 30.23. Схематическое изображение сложных схем лечения, используемых для гиперстимуляции яичников при ЭКО *(вверху)* и для получения гетерогенной когорты рекрутированных и отобранных фолликулов *(внизу)* (Из: Oehninger S, Hodgen GD: Introduction of ovulation for assisted reproduction programmes. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 4:451–573, 1990)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

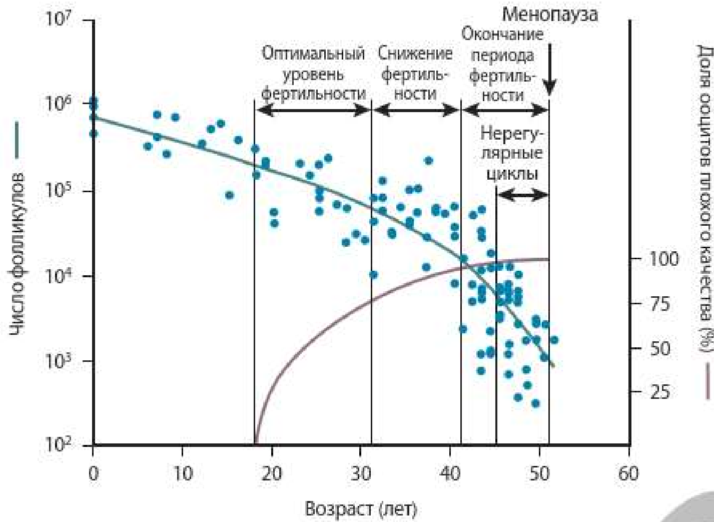


РИС. 30.24. Уменьшение количества фолликулов и увеличение количества ооцитов низкого качества в связи с репродуктивным потенциалом и старшим возрастом женщины (Из: Broekmans FJ, Knauff EA, te Velde ER, et al: Female reproductive ageing: current knowledge and future trends. *Trends Endocrinol Metab* 18[2]:58–65, 2007)

В отношении ЭКО есть мнение, что наиболее важным фактором, определяющим исход лечения, является индивидуальная вариабельность реакции яичников на стимуляцию. Вместо предполагаемого ответа на стимуляцию у женщин может развиться либо недостаточная реакция, либо гиперреакция. Исследования, проведенные до сих пор, не смогли продемонстрировать положительный эффект повышения дозы гонадотропина у пациенток со слабым ответом на стандартную дозу препарата [186, 231]. Это может помочь в консультировании таких женщин, потому что шансы на успех у них крайне низки.

Бедный овариальный ответ, по-видимому, связан со старением яичников [188] (и ранней менопаузой) (*рис. 30.24*) [189]. Установлена четкая связь между бедным ответом яичников вследствие сокращения овариального резерва с отменой циклов и низкими показателями успеха ЭКО [57]. Возраст является важным предиктором исхода ЭКО [298]. Однако хронологический возраст имеет низкую степень корреляции со старением яичников. Наиболее важная индивидуальная вариабельность присуща истощению пула фолликулов в пределах нормальных границ возраста менопаузы, так как полное истощение пула фолликулов может происходить в возрасте от 40 до 60 лет. Количество и качество примордиальных фолликулов понижается с возрастом, уменьшая овариальный резерв [299]. Это приводит к снижению вероятности наступления как спонтанной беременности, так беременности в результате лечения [300]. Однако некоторые женщины старше 40 лет имеют хороший ответ на овариальную стимуляцию и успешно беременеют с помощью ЭКО, при этом другие женщины в возрасте до 40 лет могут не реагировать на лечение из-за преждевременного старения яичников. В последние годы внимание уделялось выявлению чувствительных и специфических маркеров старения яичников, которые могут позволить прогнозировать плохой или хороший ответ. Это позволит повысить качество консультирования и отбора пациенток для ЭКО.

Первым эндокринным маркером овариального резерва является уровень ФСГ во время ранней фолликулярной фазы [301], который, как было показано, является независимым предиктором результата ЭКО [302]. Более поздние исследования показали, что, хотя уровень ФСГ является более надежным предиктором количества полученных ооцитов и отмены цикла из-за бедного овариального ответа, вероятность наступления беременности сильнее связана с возрастом женщины [302]. В современной практике женщинам с повышенным исходным уровнем ФСГ обычно рекомендуют не проводить ЭКО из-за ожидаемого бедного результата. Тем не менее, хотя у молодых женщин с высоким уровнем ФСГ наблюдается меньшее количество растущих фолликулов и высокая вероятность отмены цикла, частота развивающихся беременностей может достигать нормальных значений, если ооциты и эмбрионы все же будут получены. Женщины более старшего возраста (более 40 лет) с нормальным базальным уровнем ФСГ могут иметь более низкую вероятность отмены цикла, но при этом частота имплантаций на полученный эмбрион и частота развивающихся беременностей у них будет ниже, чем у молодых женщин с повышенным уровнем ФСГ[302]. ФСГ имеет большее значение в прогнозировании овариального резерва, чем другие маркеры яичников, такие как ингибин B. Однако в метаанализе исходные уровни ФСГ показали только умеренную прогностическую эффективность в отношении бедного ответа и низкую прогностическую ценность в отношении ненаступления беременности [303].

Следовательно, другие маркеры могут иметь дополнительное значение для диагностики пониженного овариального резерва. В ряде исследований была показана прогностическая ценность ультразвукового измерения количества антральных фолликулов на 3-й день цикла для прогнозирования слабого овариального

World peace!

ответа. Если добавить анализ базального уровня ФСГ и ингибина В к логистической модели с подсчетом антральных фолликулов, эффективность этого маркера, вероятно, еще больше повысится [304]. К настоящему времени не было выявлено ни одного надежного маркера овариального резерва [302].

АМГ из суперсемейства ТФР-β был предложен в качестве другого кандидата для диагностики. Он продуцируется клетками гранулезы растущих преантральных и мелких антральных фолликулов, и его уровень непосредственно связан с истощением первичного пула фолликулов у крыс. Содержание его в сыворотке крови снижается с возрастом [305], и недавние исследования показали, что бедный ответ на ЭКО можно прогнозировать по снижению исходных концентраций АМГ в сыворотке крови [302]. Дополнительные исследования установили, что АМГ является наиболее полезным маркером для прогноза овариального ответа и индивидуального дозирования гонадотропина [305, 306].

До недавнего времени гиперреакция (и угроза СГСЯ) были неожиданностью в подавляющем большинстве случаев [205]. Раннее распознавание женщин, принадлежащих к группе риска развития этих осложнений, может привести к появлению эффективных модифицированных протоколов стимуляции и повышению безопасности [184]. В настоящее время четко установлено, что АМГ является лучшим маркером для выявления женщин, подверженных риску развития СГСЯ, и для соответствующих модификаций доз препаратов.

Использование номограмм для подбора индивидуальной дозы ФСГ для стимуляции яичников для ЭКО может оптимизировать выбор оптимальной дозы ФСГ. В последние годы было разработано несколько моделей на основе множественного регрессионного анализа [307, 308]. Для прогнозирования числа ооцитов, которое можно будет получить, чаще всего используют такие факторы, как возраст, общее количество антральных фолликулов и курение [309]. Другие исследователи предложили использовать в качестве прогностических факторов объем яичников и кровоток, измеренные с помощью ультразвукового исследования с допплеровским картированием [304]. Модель, объединяющая все эти факторы, была разработана для назначения оптимальной дозы рекФСГ для получения от 5 от 14 ооцитов [307]. В проспективном рандомизированном исследовании применение этой модели увеличило долю «надлежащих ответов яичников» и уменьшило потребность в корректировке дозы во время стимуляции яичников [308]. Недавнее рандомизированное клиническое исследование не продемонстрировало преимущества индивидуализированной дозировки по сравнению со стандартным лечением (на основе ряда параметров скрининга, но не АМГ) [310]. Как упоминалось ранее, недавние исследования подтвердили, что количество полученных ооцитов четко коррелирует с исходной концентрацией АМГ, так же как и с дозой ФСГ [48]. В настоящее время индивидуальные дозы, подобранные с учетом исходного уровня АМГ, возраста и массы тела, тестируются в нескольких проспективных сравнительных исследованиях.

Экономические аспекты стимуляции яичников

- Стимуляция яичников может повысить шансы на успех ЭКО. Тем не менее эта процедура требует дополнительных значительных расходов.
- Вмешательства в отношении бесплодия не могут оцениваться только на основе показателей успеха. Нужно принимать во внимание бремя лечения, стоимость и риски.

Хотя каждый год наблюдается тенденция к увеличению использования ЭКО, ЭКО или внутриматочную инсеминацию не следует рутинно использовать для лечения всех видов бесплодия. Вспомогательная репродукция не должна заменять рациональное ведение больных с бесплодием. Недавний метаанализ, включавший шесть рандомизированных клинических исследований, показал, что эффективность ЭКО при идиопатическом бесплодии остается под вопросом [311]. Кроме того, следует учитывать экономические последствия более широкого использования ВРТ при принятии решений относительно лечения [312, 313].

Методом исключения диагнозы «необъяснимое бесплодие» и «недостаточность репродуктивной функции» (субфертильность) ставятся примерно 30% пар, у которых обычные диагностические тесты не выявляют отклонений от нормы. Прогноз для зачатия значительно снижается, если продолжительность бесплодия не менее 3 лет, а возраст женщины превышает 35 лет [314]. Кроме того, шансы на спонтанное зачатие обычно недооцениваются как врачом, так и пациентами [98]. К тому же высокая стоимость ЭКО не позволяет прибегнуть к этому варианту лечения многим парам, которым оно действительно показано (неадекватное лечение из-за неограниченного доступа к службам ВРТ). Данные США показывают, что в штатах, где ЭКО не покрывается страховкой, только треть пар с показаниями для ЭКО фактически проходят лечение [286]. Кроме того, ЭКО доступно только в 25% стран мира [313]. С другой стороны, пары с хорошим экономическим статусом могут слишком рано прибегать к технологиям вспомогательной репродукции (чрезмерное лечение в условиях, при которых выжидательная тактика могла бы быть более уместной). Действительно, в некоторых европейских странах (во Франции, Нидерландах и Швеции), где ЭКО покрывается медицинским страхованием, можно наблюдать трехкратное увеличение использования ЭКО на душу населения по сравнению с Соединенными Штатами [314].

Экономически эффективное медицинское обслуживание предполагает достижение желаемой цели лечения при минимальных затратах. Оценка эффективности ЭКО должна включать оценку затрат на живорождение. До настоящего момента расчеты затрат на живорождение включали только прямые расходы, связанные с уходом за новорожденными. Включение косвенных затрат (т.е. среднесрочные и долгосрочные последствия для здоровья, такие как умственная отсталость, церебральный паралич и нарушения обучаемости) предположительно удвоит общие затраты.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Финансовые последствия многоплодной беременности существенны как для родителей, так и для медицинских работников. Однако экономическое влияние многоплодной беременности не ограничивается увеличением затрат на госпитализацию, акушерскую и неонатальную (интенсивную) помощь. Следует также учитывать расходы на постоянную медицинскую помощь, реабилитацию и специальное образование, необходимое детям, родившимся крайне недоношенными. Для ребенка с низкой массой тела при рождении средняя стоимость медицинского обслуживания и образования до 8 лет жизни в 17 раз выше, чем у ребенка с нормальной массой тела при рождении [315]. Также было показано, что на детей, рожденных в результате многоплодной беременности, приходятся непропорционально более высокие больничные расходы, особенно в течение первого года их жизни [316].

Из-за ограниченного использования лекарств, стимулирующих яичники, затраты на цикл ЭКО при мягкой стимуляции будут ниже, чем при использовании традиционных подходов. Однако, чтобы проанализировать экономическую эффективность мягкой стимуляции, следует проанализировать общие затраты, связанные с живорождением. Помимо затрат на лекарства, медицинские консультации и посещения врачей, нужно принимать во внимание лабораторные расходы (общие, эндокринологические и эмбриологические), процедуры УЗИ, процедуры ЭКО (забор яйцеклеток и перенос эмбриона), больничные расходы, стоимость анестезии, услуги среднего медицинского персонала, административные расходы, расходы по лечению осложнений, дорожные расходы и потери заработной платы [313].

Те, кто выступает за более мягкие методики стимуляции и перенос одного эмбриона, указывают на недавние исследования, которые показывают, что затраты на ЭКО в таком формате за год сопоставимы с более традиционными вариантами, а затраты на беременность и неонатальный период значительно ниже [317].

Выводы и перспективы на будущее

- Похоже, что основные шаги по улучшению показателей успешности лечения ЭКО уже сделаны.
- Теперь внимание должно быть сконцентрировано на «тонкой настройке» оптимального варианта ЭКО с учетом экономической доступности, снижения стоимости и бремени лечения, а также рождения здоровых детей, как конечной точки ожидаемого результата.

Особое внимание следует уделить проведению надлежащего обследования с целью диагностики других излечимых факторов бесплодия. Это также позволит правильно оценить шансы на беременность как спонтанной, так и в результате лечения бесплодия. В соответствии с этим только пациенты с определенными характеристиками будут подвержены дискомфорту, рискам и затратам, связанными с ВРТ и стимуляцией яичников.

Более мягкие формы стимуляции яичников с внутриматочной инсеминацией или без нее (или вообще лечение без стимуляции) могут быть рассмотрены в качестве эмпирического лечения необъяснимого бесплодия из-за присущего риска многоплодной беременности. Цена такого подхода — всего лишь несколько более низкая частота наступления беременности из расчета на цикл. В целом совокупная частота наступления беременности в течение определенного периода времени (который может включать несколько циклов) может быть схожей при разных вариантах лечения.

Наблюдается тенденция использования стимуляции яичников и вспомогательной репродукции в качестве лечения первой линии при ановуляторном бесплодии, особенно при СПКЯ. Эта тенденция в клинической практике не основана на убедительных научных данных. Фактически частота здоровых живорождений при обычных стратегиях индукции овуляции вполне удовлетворительна, а частота многоплодной беременности и СГСЯ приемлема [65]. Недавно предложенные препараты для индукции овуляции, такие как сенсибилизаторы к инсулину и ингибиторы ароматазы, могут еще больше улучшить результаты. С другой стороны, частоту многоплодных беременностей можно свести к нулю, применяя перенос одного эмбриона у всех пациенток с СПКЯ. Кроме того, риски СГСЯ могут быть значительно снижены при криоконсервации всех доступных эмбрионов и их переноса один за другим в последующих нестимулированных циклах [318].

Большое количество преовуляторных фолликулов и извлеченных ооцитов использовались в качестве удобных косвенных критериев успеха ЭКО [276]. Дискуссия относительно оптимального количества ооцитов все еще продолжается, причем некоторые эксперты оперируют цифрами 20 или даже выше (в контексте полной семьи). Максимальная стимуляция яичников наряду с переносом большого количества эмбрионов в попытке достичь высочайшей вероятности беременности за цикл ЭКО может повлечь за собой прекращение лечения, высокие затраты и неблагоприятный исход ЭКО, поэтому подход к такому варианту ВРТ должен быть очень взвешенным.

Внедрение антагонистов ГнРГ позволяет провести тщательную переоценку существующих стратегий ЭКО. Теперь мы можем упростить протоколы стимуляции, начиная со спонтанного менструального цикла, что позволяет более тонко вмешиваться в выбор доминантных фолликулов. Более дешевые оральные препараты все чаще предлагаются пациентам в качестве более мягких альтернативных средств стимуляции. Заключительные стадии созревания ооцитов теперь также можно стимулировать, применяя различные препараты и стратегии для индукции эндогенного выброса ЛГ. Наконец, следует оценить влияние этих вмешательств, изменяющих фолликулярную фазу, на функцию желтого тела и развитие эндометрия (что важно для имплантации эмбрионов).

Основываясь на сохраняющейся во всем мире тенденции к сокращению количества переносимых эмбрионов и на явных улучшениях в криоконсервации, новые подходы в виде мягкой стимуляции яичников или даже ЭКО в естественном цикле заслуживают переоценки. Возможная связь между количеством

World peace!

стимулированных ооцитов и качеством (т.е. генетической компетентностью) полученных эмбрионов [290] должна быть изучена более детально. Как только будет достигнуто общее согласие относительно оптимального количества извлекаемых ооцитов для ЭКО, необходимо провести дальнейшие исследования для разработки надежного индивидуального дозирования на основе базовых параметров скрининга, таких как возраст пациентки, АМГ, количество антральных фолликулов и масса тела. Индивидуализированная стимуляция яичников для оптимизации баланса между рисками и желаемыми результатами может далее улучшаться с развитием фармакогенетики. Предварительные клинические исследования показали, что полиморфизмы гена рецептора ФСГ влияют на овариальный ответ при стимуляции у женщин, проходящих процедуру ЭКО [319], что повышает вероятность того, что генотипирование может дополнительно помочь в подборе дозы ФСГ на основе индивидуальной чувствительности яичников [274].

Основная билиография

Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC: Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 30 (5): 465–493, 2009.

Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, et al: Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update* 20 (5): 688–701, 2014.

Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al: Letrozole, gonadotropin, or clomiphene for unexplained infertility. *N Engl J Med* 373 (13): 1230–1240, 2015.

Fauser BC, Devroey P, Macklon NS: Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 365: 1807–1816, 2005.

Fauser BC, Van Heusden AM: Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev* 18 (1): 71–106, 1997.

Gleicher N, Oleske DM, Tur-Kaspa I, et al: Reducing the risk of high-order multiple pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins. *N Engl J Med* 343 (1): 2–7, 2000.

Heijnen EM, Eijkemans MJ, De Klerk C, et al: A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 369 (9563): 743–749, 2007.

Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al: Ovulatory response to treatment of polycystic ovary syndrome is associated with a polymorphism in the STK11 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 93 (3): 792–800, 2008.

Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al: Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 371 (2): 119–129, 2014. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014; 317(15): 1465.

Lunenfeld B: Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Hum Reprod Update* 10 (6): 453–467, 2004

Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, et al: The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev* 27 (2): 170–207, 2006.

Pau CT, Cheang KI, Modi BP, et al: The role of variants regulating metformin transport and action in women with polycystic ovary syndrome. *Pharmacogenomics in press*, 2016.

Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, et al: Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet* 368 (9531): 216–221, 2006.

The Thessaloniki ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 23 (3): 462–477, 2008.

Veltman-Verhulst SM, Fauser BC, Eijkemans MJ: High singelton live birth rate confi rmed after ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome: validation of a prediction model for clinical practice. *Fertil Steril* 98: 761–768, 2012.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ГЛАВА 31

Вспомогательные репродуктивные технологии

Дэниел Дж. Кайзер
Элизабет С. Гинзбург
Дуглас Т. Каррелл
Кэтрин Раковски

Введение

Термин *вспомогательные репродуктивные технологии* (ВРТ) включает в себя широкий спектр методов, используемых для улучшения возможности достижения беременности после сбора и манипуляций с мужскими и женскими половыми клетками и полученным вне организма матери эмбрионом. Основой для данных технологий является экстракорпоральное оплодотворение с переносом эмбрионов (ЭКО-ПЭ), при котором аспирированные ооциты оплодотворяются с последующим трансцервикальным помещением эмбриона(ов) в полость матки. Перенос эмбриона может быть осуществлен в том же цикле, когда будет производиться контролируемая стимуляция яичников (КСЯ), либо в следующем цикле с использованием замороженных эмбрионов, таким образом способствуя сохранению фертильности, проведению генетической диагностики, синхронизации эмбриона и эндометрия, минимизации рисков синдрома гиперстимуляции яичников (СГСЯ), и/или переноса избыточных эмбрионов.

Исторически были известны и другие методы, такие как перенос гамет или зигот в маточную трубу (ГИФТ/ЗИФТ), которые позволяли сократить пребывание гамет или зигот в искусственной среде. Однако постепенно наше представление об *in vitro* условиях, необходимых для нормального оплодотворения и предимплантационного развития эмбриона, значительно усовершенствовалось, и ГИФТ и ЗИФТ методы стали считаться устаревшими. Поэтому данная глава фокусирует внимание исключительно на ЭКО-ПЭ и его вспомогательных технологиях.

Мы уделим особое внимание клиническим и лабораторным показателям, касающимся применения данного метода и его результатов, достигнутых при использовании аутологичных и донорских гамет, суррогатных матерей и замороженных эмбрионов. Эти технологии, наряду с микроманипуляциями с гаметами и эмбрионами, обсуждаемыми в главе 32, включающие введение сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ), освобождение эмбриона от внешней оболочки (АН) и предимплантационную генетическую диагностику (ПГД), обобщенно называют вспомогательными репродуктивными технологиями.

Краткая история ВРТ

Возраст ВРТ насчитывает без малого 130 лет, начиная с попыток Schenk достигнуть оплодотворения *in vitro* и успешного переноса эмбрионов кролика от донора к реципиенту, осуществленного Heape [1]. В 1959 г. Chang [2] успешно оплодотворил кроличьи ооциты *in vitro*. Успешная капацитация сперматозоида человека *in vitro* и оплодотворение человеческих ооцитов, созревших *in vitro* [3], привело к убеждению, что предовуляторные ооциты являются оптимальными для осуществления ЭКО []4. Результатом этих предварительных экспериментов стало рождение в 1978 г. первого ребенка, зачатого путем ЭКО единичного предовуляторного человеческого ооцита, полученного в естественном менструальном цикле и перенесенного в полость матки на восьмиклеточной стадии развития эмбриона (стадии бластоцисты) [5].

В течение 10 лет после первого успеха последующие беременности были достигнуты с использованием донорских ооцитов, суррогатных матерей или замороженных яйцеклеток и эмбрионов [6–9]. В дальнейшем ключевыми достижениями в этой области стали синтез рекомбинантного человеческого ФСГ, ИКСИ при мужском бесплодии, ПГД при моногенных заболеваниях, а также разработка теста на анеуплоидию [10–13]. В настоящее время научные разработки в этой области направлены на совершенствование диагностических и (потенциально) лечебных молекулярных технологий, предшествующих процедуре ЭКО-ПЭ. Как будет развиваться данная область медицины в будущем, зависит не только от развития технологий, но и от понимания

World peace!

фундаментальных основ биологии развития, а также того, что значит быть человеком. Действительно, поскольку ЭКО уже становится стандартной процедурой для лечения бесплодия, темпы трансляции знаний из лаборатории в клинику серьезно ускорились, тем самым бросая вызов таким концептам, как самоидентичность, семья и общество.

Физиология полового размножения

- Генетическое разнообразие обеспечивается гомологической рекомбинацией и случайным набором хромосом.
- Мейоз — процесс деления, приводящий к образованию гаплоидных (1n, 1c) гамет из диплоидных (2n,2c) прогениторных клеток.
- Связывание сперматозоида с белком ZP3 инициирует акросомную реакцию.
- Взаимодействие между мембранным белком сперматозоида Izumo1 и его рецептором Juno в оволемме необходимо для оплодотворения.
- После слияния сперматозоида с оволеммой, фосфолипаза сперматозоидного происхождения C-zeta, способствует высвобождению Ca^{2+} из межклеточного хранилища, чтобы инициировать активацию ооцитов.
- Клетки человеческого эмбриона в большинстве случаев становятся тотипотентными на стадии дробления; первый явный признак дифференцировки — это морфологическое отделение внутренней клеточной массы от наружной клеточной массы, прогенторных клеток от трофобласта.
- Имплантация требует корректного и своевременного взаимодействия между бластоцистой и эндометрием.
- Процесс имплантации зависит от трех фундаментальных принципов: развитая бластоциста, наличие рецептивного эндометрия («имплантационное окно»), синхронность между бластоцистой и эндометрием.

При половом размножении диплоидные прогениторные клетки делятся посредством мейоза и образуют уникальные гаплоидные клетки, которые могут соединяться в процессе оплодотворения для образования нового, совершенно уникального диплоидного организма. Генетическое разнообразие преумножается во время гаметогенеза посредством генетической рекомбинации, которая происходит между материнскими и отцовскими гомологичными хромосомами во время первой профазы мейоза. Такой взаимообмен генетическим материалом создает новые комбинации гаплотипов. Таким образом, одним из преимуществ полового размножения является то, что случайная рекомбинация генетического материала способствует увеличению разнообразия черт, присущих представителям вида. Такая вариативность увеличивает шансы успешной адаптации вида к постоянно меняющейся окружающей среде.

Гаметы

У многих видов, размножающихся половым путем, присутствует два типа гамет. Яйцеклетка — это большая и неподвижная клетка. Сперматозоиды — маленькие и подвижные клетки. Незрелая яйцеклетка называется ооцитом и считается одной из самых крупных клеток в организме. Зрелый ооцит человека имеет размер приблизительно 110 мкм в диаметре [14]. Для сравнения диаметр головки сперматозоида человека составляет 2–3 мкм [15].

Формирование половых клеток происходит при мейозе, который состоит из двух этапов: мейотическое деление I и мейотическое деление II (*рис. 31.1*). Перед тем как войти в профазу мейоза I, в прогениторных клетках происходит репликация ДНК, после чего реплицированная хромосома (2n) состоит уже из двух сестринских хроматид (4 копии, 4c), связанных в центромере (46 дублированных хромосом). Во время прохождения через профазу I гомологичные пары хромосом располагаются бивалентно, а генетическая рекомбинация происходит в хиазме синаптонемного комплекса. Этот «кроссинговер» между несестринскими хроматидами является решающим в процессе создания генетического разнообразия в гаметах.

В мейозе I, также известном как «редукционное деление», один гомолог (состоящий из связанных сестринских хроматид) в каждой хромосомной паре передается каждой дочерней клетке, так что получается последовательность 1n, 2c. Во втором мейотическом делении удвоения ДНК не происходит, и нити сестринских хроматид разделяются на гаплоидные клетки (1n,1c). Таким образом, гомологичные хромосомы разделяются на первой стадии мейоза, а сестринские хроматиды — на второй (см. рис. 31.1).

Ооцит

Процесс образования ооцита, известный как *оогенез*, начинается тогда, когда первичные половые клетки (PGCs) мигрируют из внезародышевой энтодермы из желточного мешка в недифференцированный половой тяж и становятся *оогониями* (см. главу 8). Оогонии, окруженные слоем клеток гранулезы, размножаются в мейозе и затем дифференцируются в первичные ооциты, женские прогениторные клетки. После удвоения комплементарной цепи ДНК во время интерфазы и вступления в процесс мейоза, первичный ооцит останавливается в стадии диплотена во время профазы I и входит в состояние длительного мейотического покоя. Ооциты в стадии так называемых зародышевых пузырьков окружены слоем гликопротеинов (*zona pellucida*) и остаются заблокированными до тех пор, пока фолликул, в котором ооцит заключен, либо распадается (происходит атрезия), либо пополняет скопление примордиальных фолликулов. Затем такой фолликул продолжает расти, в конечном счете становясь доминантным.

Под воздействием выброса ЛГ завершается полный рост ооцита в стадии зародышевых пузырьков в доминантном фолликуле и возобновляется мейоз, протекающий через метафазу I (*рис. 31.2, Б*) и анафазу I до достижения телофазы I. После выделения первого полярного тельца в телофазе I ооцит первого порядка завершает мейоз I и становится ооцитом второго порядка. Этот ооцит затем быстро переходит в метафазу II, после которой он подвергается второму периоду

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

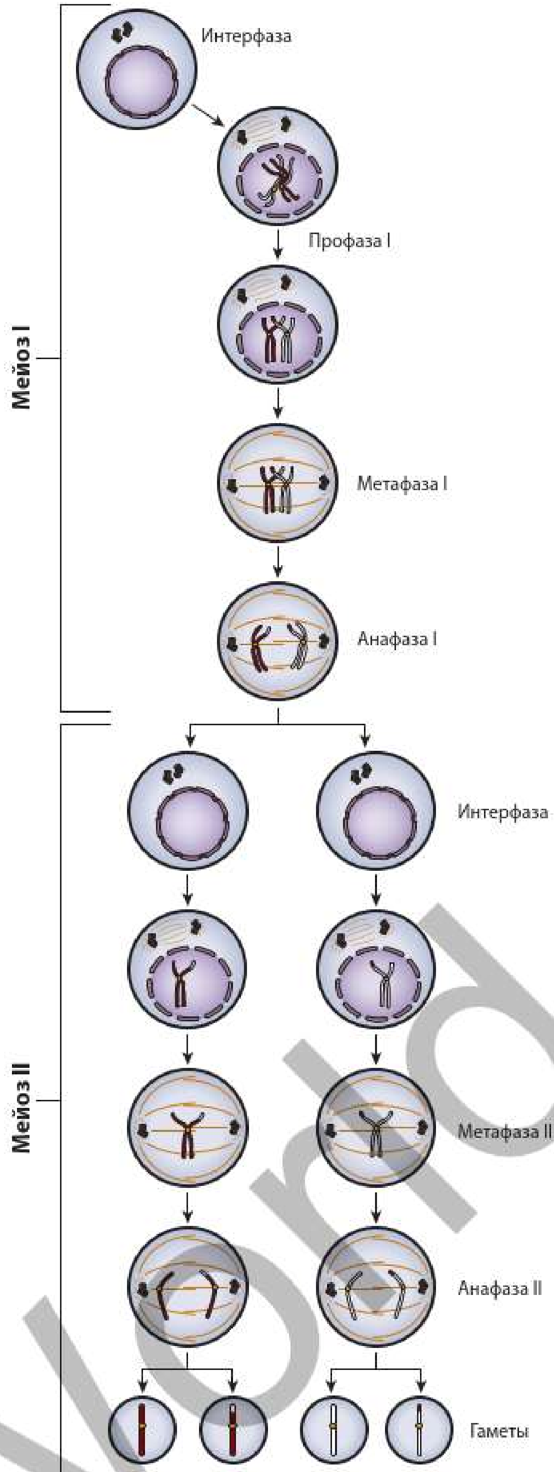


РИС. 31.1. Первое и второе мейотические деления. Для упрощения показаны 2 из 23 хромосомных пар. *Белые* — материнские хромосомы, *цветные* — отцовские хромосомы. Случайное разделение хромосом и гомологичная рекомбинация между несестринскими хроматидами увеличивают разнообразие генетического материала, передаваемого гаметам. Необходимо иметь в виду, что в мейозе I один гомолог (состоящий из связанных сестринских хроматид) в каждой хромосомной паре передается каждой дочерней клетке, так что получается последовательность 1n, 2c. В мейозе II сестринские хроматиды разделяются на гаплоидные клетки, и получается последовательность 1n, 1c. Таким образом, гомологичные хромосомы разделяются на первой стадии мейоза, а сестринские хроматиды — на второй (Из: Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF: Thompson & Thompson Genetics in Medicine, ed 8, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 16)

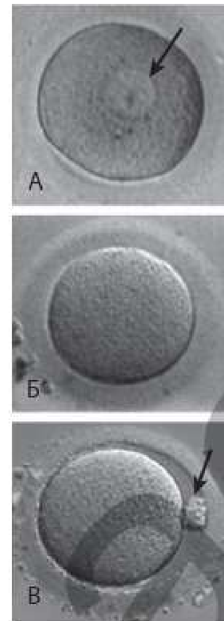


РИС. 31.2. Три стадии развития ооцитов в процессе мейотического созревания: А. Ооцит в стадии зародышевого пузырька; обратите внимание на ядро с его характерным единственным ядрышком и зернистой цитоплазмой; **Б.** Ооцит в метафазе I; обратите внимание на отсутствие как ядра, так и полярного тельца, а также на уменьшенное количество зернистой цитоплазмы по сравнению со стадией зародышевого пузырька; **В.** Ооцит в метафазе II; обратите внимание на присутствие первичного полярного тельца и однородной цитоплазмы

мейотической блокировки (*рис. 31.2, В*). Переход ооцита из профазы I в метафазу II занимает примерно 36 ч и носит название «мейотическое созревание». В метафазе II ооцит проходит стадию овуляции, на которой обычно происходит оплодотворение. На *рис. 31.3* показано дальнейшее развитие ооцита: от мейотического созревания из профазы I к метафазе II, а затем к телофазе II с выделением второго полярного тельца после оплодотворения. Поэтому удаление одной из хромосом из каждой гомологичной пары посредством выделения первого полярного тельца во время телофазы I способствует появлению ооцита 1n, 2c, в то время как удаление одной из сестринских хроматид из каждого оставшегося гомолога посредством выделения второго полярного тельца во время телофазы II способствует появлению ооцита 1n, 1c.

Нормальный зрелый гаплоидный ооцит человека обладает набором из 23 хромосом. Однако если случаются мейотические ошибки, то это приводит к частому появлению анеуплоидных ооцитов. Такие ошибки обычно возникают во время первого мейотического деления и включают в себя различные неверные разъединения: нерасхождения гомологичных хромосом и преждевременное разделение сестринских хроматид [16]. Получившиеся ооциты обладают либо уменьшенным числом малым хромосом и называются гипогаплоидами, либо слишком большим числом и называются гипергаплоидами. Возраст матери является основным фактором, ассоциированным с появлением анеуплоидии [17, 18], что, в свою очередь, объясняет причину большинства неудачных оплодотворений [19]. Причинами такой ассоциации

World peace!

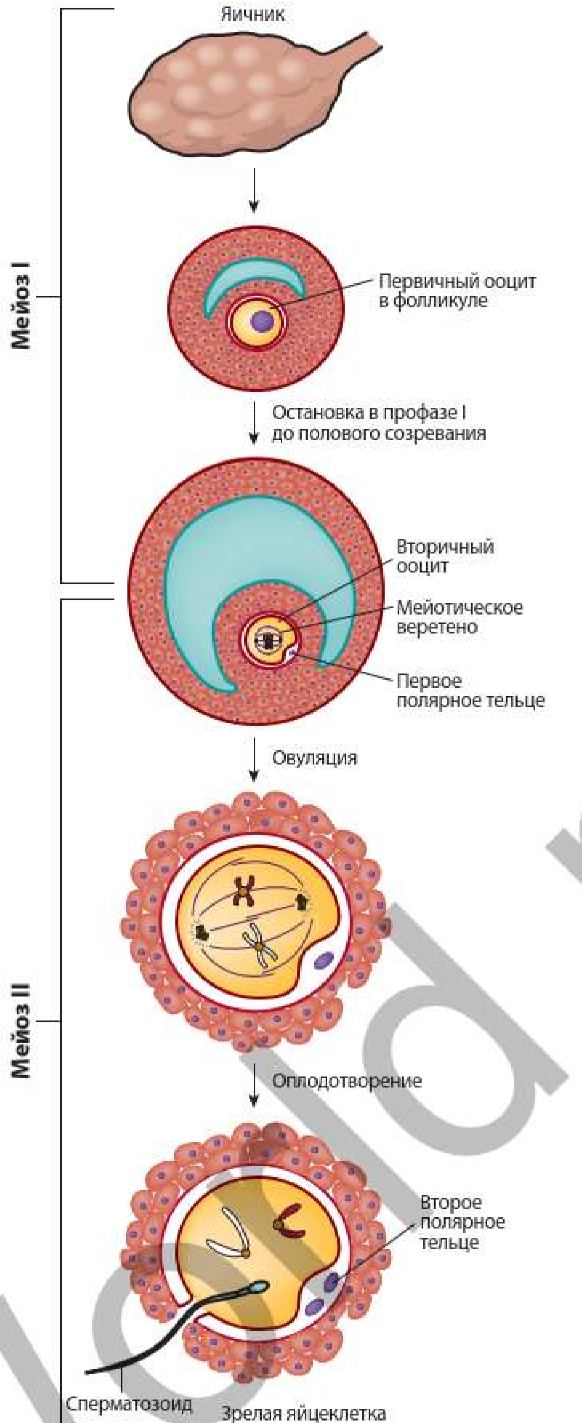


РИС. 31.3. Стадии мейотического созревания и завершение второго мейотического деления после оплодотворения. Обратите внимание, что в метафазе II сестринские хроматиды расположены вдоль экватора и впоследствии расходятся к противоположным полюсам клетки (Из: Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF: Thompson & Thompson Genetics in Medicine, ed 8, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 19)

с возрастом, по-видимому, являются аномалии морфологии мейотического веретена [20], а также снижение соединительной способности хромосом, вызванное увеличением межкинетохорного расстояния между сестринскими хроматидами [21].

Независимо от числа хромосом, ооцит, который достиг метафазы II (т.е. полного ядерного созревания зрелости), не обязательно достиг цитоплазматического созревания. Хотя молекулярные процессы, лежащие в основе цитоплазматического созревания, остаются мало изученными, очевидно, что цитоплазматическое созревание является ключевым для ооцита при его активации во время оплодотворения. Неадекватная активация ооцита или ее отсутствие приводит к неудачному оплодотворению и/или аномальной сингамии и раннему программированию патологии развития [22].

Сперматозоид

В отличие от яйцеклетки, сперматозоид является одной из самых маленьких клеток млекопитающих. Основное предназначение сперматозоидов — это перенос ДНК в ооцит. Сперматозоид состоит из четырех ключевых функциональных компонентов.

1. Акросома — видоизмененный аппарат Гольджи. Содержит ферменты, которые растворяют оболочку яйцеклетки и способствуют проникновению сперматозоида в яйценосный бугорок.
2. Ядро, которое содержит сильно уплотненный и эпигенетически модифицированный хроматин.
3. Шейка сперматозоида включает в себя центросому, которая выполняет ключевую роль в эмбриогенезе человека, а также митохондрии, которые обеспечивают сперматозоид энергией.
4. Хвост состоит из аксонемного комплекса и двигательного белка динеина, который отвечает за генерацию движения аксонемы.

У зрелого сперматозоида нет рибосом или эндоплазматического ретикулума, и в них не происходит активной транскрипции или трансляции информации мРНК. Но все же малые РНК транспортируются внутри сперматозоидов и могут играть определенную роль в эмбриогенезе [23].

От оогенеза сперматогенез отличается как функционально, так и по количеству затраченного на процесс времени (*рис. 31.4*, см. главу 23). В эмбрионе мужского пола первичные половые клетки мигрируют в семенники и подвергаются эпигенетическому репрограммированию, которое включает в себя удаление и восстановление импринтинговых генов, после чего первичные половые клетки блокируются и становятся пассивными до начала полового созревания. Под воздействием тестостерона и других гормонов сперматогонии начинают делиться путем митоза и образуют два пула клеток. Клетки первого пула продолжают дальнейшее деление путем митоза и поддерживают свою популяцию, являясь сперматогониальными стволовыми клетками. Клетки второго пула входят в фазу мейоза и становятся первичными сперматоцитами (обладая набором в 46 дуплицированных хромосом у человека).

Первичные сперматоциты проходят через первую фазу мейотического деления и становятся вторичными сперматоцитами (обладая набором в 22 дуплицированные аутосомные хромосомы, одной дуплицированной X-хромосомой или Y-хромосомой). После окончания второй фазы мейоза вторичные сперматоциты преобразуются в сперматиды (с гаплоидным числом

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

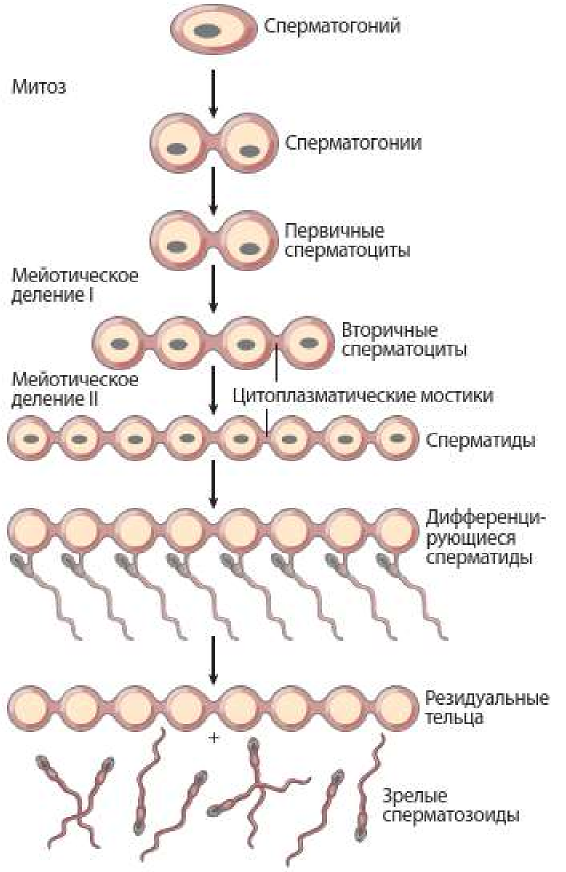


РИС. 31.4. Потомки единичного зрелого сперматогония, соединенные посредством цитоплазматического мостика. Эти мостики служат поддерживающей конструкцией, так как они позволяют сперматидам пассивно получать белки из родительской клетки. Соответственно дифференцирующиеся сперматиды неактивно синтезируют белок или даже заставляют основные органоиды участвовать в его синтезе (например, гранулярный эндоплазматический ретикулум или аппарат Гольджи) (Из: Alberts B, Bray D, Lewis J, et al.: Molecular Biology of the Cell, New York, 1994, Garland Publishing, p W31)

единичных хромосом), которые затем дифференцируются в зрелые сперматозоиды. Процесс редукционного деления сперматогониальных клеток, так же как и созревания сперматид (спермиогенез), происходит внутри семенного канальца при наличии клеток-предшественников, расположенных на наружной границе канальца и зрелого сперматозоида в полости канальца.

В развивающихся клетках ядра делятся, но разделения цитоплазмы не происходит до окончания дифференцировки сперматозоидов (см. рис. 31.4). Далее развивающиеся половые клетки соединяются в синцитии с поддерживающими клетками Сертоли посредством цитоплазматических мостиков, что позволяет диплоидному сперматогонию производить белки и клеточные материалы для гаплоидного сперматозоида.

Во время последней стадии спермиогенеза более чем 90% гистонов, соединенных с ДНК сперматозоида, выборочно удаляются и замещаются протаминами, низкомолекулярными основными белками, которые способствуют уплотнению хроматина для транспортировки сперматозоида. Этот процесс также известен, как гистон-протаминовый обмен. Недавние исследования показали, что оставшиеся 5–10% генома, связанные с гистонами, имеют уникальную комбинацию эпигенетических маркеров, деметилированной ДНК и бивалентной модификации гистонов, которая «удерживает в равновесии» ключевые гены сперматозоида для быстрой активации в зиготе [24, 25]. Такие изменения обнаружены у разных видов млекопитающих. Предполагается, что такой геном способствует ранней эмбриологической экспрессии генов. В поддержку этой гипотезы также можно привести недавние исследования у пациентов с ЭКО с аномальным эмбриогенезом [26].

После попадания в придаток яичка (эпидидимис), сперматозоиды подвергаются разного рода модификациям, относящимся в большей степени к приобретению подвижности и возможности связываться с ооцитом и проникать в него [27]. Недавние транскриптомные и протеомные исследования показали, что особые вариации экспрессии генов случаются в различных эпидидимальных сегментах и что экспрессия белков, которые считались напрямую связанными с процессом созревания сперматозоида, значительно варьирует в сперматозоидах, происходящих из различных сегментов придатка яичка. Интересно, что экспрессия белков изменена у некоторых бесплодных мужчин [28, 29]. Таким образом, сперматозоиды из головки придатка яичка в основном не способны осуществлять естественное оплодотворение, но приобретают способность оплодотворять к тому времени, как они достигают хвоста придатка яичка. Сперматозоиды во всех сегментах эпидидимиса, а также в яичках, способны к осуществлению оплодотворения посредством процедуры ИКСИ (ICSI — Intra Cytoplasmic Sperm Injection — процедура введения сперматозоида в цитоплазму ооцита).

Во время эякуляции сперматозоиды подвергаются воздействию стабилизирующих факторов семенной жидкости, которая мешает сперматозоидам подвергаться акросомной реакции. Во время прохождения через женский репродуктивный тракт сперматозоиды проходят через процесс «капацитации», который включает в себя удаление холестерина из мембраны и повышение уровня кальция, что в конечном счете приводит к образованию более жидкой и менее стабильной плазматической мембраны, способствующей акросомной реакции на белки *zona pellucida* плазматической мембраны ооцита [30, 31]. Капацитация сперматозоидов может быть подготовлена в лаборатории перед процедурой ВРТ или искусственным оплодотворением посредством методов, которые отделяют сперматозоиды от семенной плазмы [32]. Дефекты капацитации вызывают снижение потенциала оплодотворения, но могут быть преодолены при помощи процедуры ИКСИ [33].

Проникновение сперматозоидов в слои кумулюсных клеток, окружающих яйцеклетку, достигается путем приобретения сперматозоидами гиперподвижности — тип бурной нелинейной подвижности, которая стимулируется секрецией прогестерона из кумулюсных клеток. Подвижность сперматозоидов и секреция гиалуронидазы позволяют сперматозоидам продвигаться через кумулюсный внеклеточный матрикс к *zona pellucida*.

По достижении *zona pellucida* капацитированные сперматозоиды подвергаются акросомной реакции — процессу, необходимому для осуществления

Mobile peace!

оплодотворения. Акросома — это большой секреторный пузырек чашевидной формы на головке сперматозоида, который содержит пептидазы и гиалуронидазы. Во время акросомной реакции наружная акросомная мембрана сливается с плазматической мембраной сперматозоида, и содержимое акросомы высвобождается. У многих видов млекопитающих акросомную реакцию инициируют гликопротеины *zona pellucida*, а ускорить ее может прогестерон [36, 37].

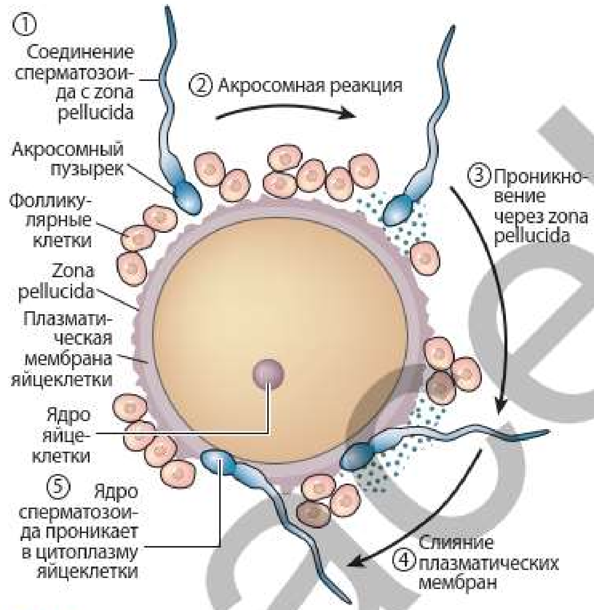


РИС. 31.5. Основные этапы в процессе оплодотворения. *Этап 1* — слияние сперматозоида с zona pellucida при участии белка ZP3 и белка сперматозоида — углевод-связывающего белка 1,4 галактозидазы. *Этап 2* — акросомная реакция. *Этап 3* — проникновение сперматозоида в zona pellucida. *Этап 4* — белок сперматозоида Izumo1 идентифицирует родственный рецептор Juno в оволемме, который способствует слиянию плазматических мембран сперматозоида и ооцита. Деполяризация оболочки ооцита и выделение секреции кортикальных гранул — первичный и вторичный блоки полиспермии. Juno быстро исчезает с поверхности яйцеклетки для того, чтобы не дать другим сперматозоидам соединиться с яйцеклеткой. *Этап 5* — ядро сперматозоида входит в цитоплазму яйцеклетки (Из: Alberts B, Bray D, Lewis J, et al.: Molecular Biology of the Cell, New York, 1994, Garland Publishing, p 1031)

Оплодотворение

Процесс оплодотворения включает в себя по меньшей мере два основных начальных этапа: контактное взаимодействие и проникновение сперматозоида через *zona pellucida*, с последующим слиянием оболочек сперматозоида и ооцита (*рис. 31.5*). Хотя механизмы взаимодействия человеческих сперматозоидов и *zona pellucida* ооцита не описаны досконально, все же использование антител и антагонистов к молекулам-кандидатам весьма усовершенствовало понимание процессов в данной области [38]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что динамический набор рецептор-лигандных взаимодействий *zona pellucida* регулирует ее связь со сперматозоидом.

У мыши *zona pellucida* содержит три гликопротеина (ZP1, ZP2, ZP3) [39], но у человека есть еще один гликопротеин — ZP4 [40]. ZP2 и ZP3 обладают волокнистой структурой, ZP1 связывает ZP2 и ZP3 в сложный трехмерный матрикс, а отсутствие ZP2 или ZP3 препятствует созданию такого матрикса [41]. У человека ZP1, ZP2 и ZP4 вызывают акросомную реакцию у капацитированных сперматозоидов, хотя сигнальные события под воздействием ZP3 могут отличаться от вызываемых ZP1 или ZP4 [42]. В ранних исследованиях показано, что очищенный ZP3 блокировал возможность сперматозоида связываться с *zona pellucida* в зависимости от количества этого белка, что объяснялось ролью ZP3 как рецептора для сперматозоида [38]. Данные нескольких других исследований свидетельствуют, что O-гликозилирование лежит в основе взаимодействия ZP3 и сперматозоидных рецеторов [43]. Природа этого углеводного лиганда в дальнейшем была идентифицирована как сиалил-Льюис последовательность, член семейства селектинов [44]. Как бы то ни было, биологическая сложность процесса распознавания сперматозоидом и яйцеклеткой друг друга, по-видимому, отражает участие в этом процессе сперматозоидных белков [38], а также связывание сперматозоидов с ZP1, ZP3 и ZP4, но не с ZP2, который, вероятно, связывается только со сперматозоидом, уже прошедшим акросомную реакцию [42].

Поиск рецептора сперматозоида для *zona pellucida* затруднен, и хотя нокаутные исследования гипотетических рецепторов в целом не исключили возможности связывания, вероятно, существует некоторое количество белков на поверхности сперматозоида, которые оказываются ответственными за взаимодействие с ZP3 [38]. Эти белки включают в себя фертилин [43], галактозилтрансферазу и циритестин. β-1,4-галактозилтрансфераза на поверхности сперматозоида являются важными для акросомной реакции с участием ZP3 [45]. Фертилин и циритестин являются членами семейства ADAM-протеазы (дизинтегрин и металлопротеиназа), которые могут связываться с интегринами, но при этом обладают протеолитической активностью. Мышиные сперматозоиды, у которых отсутствует циритестин (ADAM3), имеют дефект связывания с *zona pellucida* [46]. Фертилин, гетеродимерный белок на поверхности сперматозоида, состоит из α- и β-субчастиц, и изначально считалось, что он участвует в слиянии сперматозоида с клеточной плазматической мембраной яйцеклетки (оволемма). Однако у мыши, у которой отсутствует фертилин β (ADAM2), имеется дефект связывания с *zona pellucida* [47.] В других исследованиях указывается на участие нового фермента-кандидата — лизоцимподобного белка в мышином сперматозоиде (mSLLP1) — в процессе связывания сперматозоида и оволеммы [48]. Данный белок находится в экваториальном сегменте сперматозоида, участвовавшего в акросомной реакции, как у мыши, так и у человека. Он может связываться с оволеммой в любом месте, за исключением того сегмента, где обычно этот процесс не происходит (над мейотическим веретеном) [48].

Связывание сперматозоида с ZP3 запускает акросомную реакцию посредством воздействия ключевого белка ZP3, вызывая слияние акросомной и сперматозоидной оболочек, а также высвобождение гидролитических ферментов внутри акросомы, включая

преакрозин. Преакрозин активируется путем слияния с ZP2, и получившийся в результате акрозин, наряду с движениями жгутиков сперматозоидов, является ключевым фактором в ферментативном расщеплении *zona pellucida* и дальнейшем передвижении к плазматической мембране ооцита [49]. После завершения акросомной реакции сперматозоид теряет аффинность к ZP3 [50], и дальнейшее связывание сперматозоида с ооцитом зависит от ZP2 [51].

Связывание и слияние сперматозоида с оволеммой является сложным процессом, в котором участвует трансмембранный белок PH-30, находящийся в остаточном экваториальном сегменте бывшей акросомы [52, 53]. Другой основной белок, участвующий в процессе связывания и слияния, — Izumo1, является лигандом, экспрессируемым капацитированным сперматозоидом и расположен на поверхности клетки. Izumo1 является связывающим партнером Juno, фолатного рецептора, экспрессируемого оволеммой [54]. Связывание Izumo1 с Juno необходимо не только для нормального оплодотворения, но также видоспецифично и является консервативной областью генома у млекопитающих. Интересно, что и мыши мужского пола с нокаутом Izumo1, и самки с нокаутом Juno, бесплодны. Как только сперматозоид сливается с оволеммой, происходит деполяризация оволеммы, которая выполняет функцию первичной блокировки полиспермии. Какое-то время это происходит потому, что происходит шеддинг Juno с оболочки оволеммы во внеклеточное пространство. Затем, спустя короткое время, активируются фосфоинозитидные пути клеточной сигнализации, и субмембранные кортикальные гранулы высвобождают свое содержимое [55]. Это содержимое изменяет гликопротеиновый слой *zona pellucida*, препятствуя связыванию со сперматозоидом путем гидролиза олигосахаридов ZP3 и протеолиза ZP2. У мыши протеолиз достигается путем экзоцитоза металлоэндопротеазы кортикальных гранул — овастацина [56]. Такой процесс упрочнения *zona pellucida* способствует вторичной блокировке полиспермии.

После слияния сперматозоида с оволеммой изоформа фосфолипазы С — фосфолипаза C-zeta, мобилизует сигнал Ca^{2+}, который индуцирует активацию и развитие эмбриона [57, 58]. Таким образом, любые дефекты в фосфолипазе C-zeta негативно отражаются на показателях оплодотворения и возможном развитии эмбриона, подтверждая тем самым свою ключевую роль в запуске процесса активации ооцитов. Эти данные указывают на то, что определенные варианты бесплодия могут быть результатом неудачных попыток сперматозоидов правильно активировать ооцит из-за дефекта в фосфолипазе C-zeta [59–61].

Недавние исследования продемонстрировали важную роль, которую сперматозоид играет в событиях, следующих за оплодотворением. Оказавшись в ооците, целостность ДНК и хроматина сперматозоида становится решающей для нормального развития эмбриона [62, 63]. На настоящий момент ясно, что дефект ДНК в сперматозоиде (в виде однократного или двукратного разрыва спирали) негативно влияет на развитие бластоцисты и результаты процедуры ИКСИ [64]. Также стала более понятной роль эпигенома сперматозоида «в стадии равновесия» в нормальном развитии эмбриона, а недавние исследования показали, что именно эта область является важнейшей для дальнейшего понимания дефектов, возникающих следом за оплодотворением [26]. Наконец, на настоящий момент мы знаем, что целостность центросомы играет важнейшую роль в успешном оплодотворении и развитии эмбриона, а недавние данные указывают на то, что замещение дефектных центросом, которые ответственны за специфичные формы мужского бесплодия, донорскими центросомами помогает восстановить репродуктивную функцию [65].

Сегодня в науке зарождается интерес к роли РНК сперматозоида в процессах, следующих за оплодотворением. Сперматозоид содержит различные формы РНК (например, иРНК, микро-РНК, синтетическая РНК), а также более чем 2000 белков [63, 66, 67], роль которых пока не изучена. Появляются данные о том, что микро-РНК сперматозоидов могут участвовать в нормальном эмбриогенезе [23, 68].

Преимплантация эмбриона

Проникновение сперматозоида в ооцит запускает процесс завершения мейоза путем быстрого перехода от метафазы II к телофазе II. Как отмечалось ранее, телофаза II характеризуется устранением одной из сестринских хроматид каждой хромосомы посредством выделения второго полярного тельца. Для образования пронуклеуса оставшийся набор хроматид ооцита подвергается деконденсации с последующей деконденсацией набора хроматид сперматозоида. Зигота, таким образом, имеет два пронуклеуса и два полярных тельца (*рис. 31.6, А*).

После перемещения к центру ооцита, а затем после завершения аппозиции двух пронуклеусов происходит разрыв пронуклеарной оболочки, материнские и отцовские хромосомы сливаются, и образуется диплоидная зигота. Почти сразу после этого хромосомы конденсируются, и гомологичные пары (одна материнская и одна отцовская) располагаются на метафазной пластинке первого митотического веретена, готовясь к первому редукционному делению. Потом эмбрион проходит через несколько стадий редукционного деления (*рис. 31.6, Б–Г*), в результате чего образуется эмбрион, состоящий из множества клеток или бластомеров.

Бластомеры человеческого эмбриона являются тотипотентными до восьмиклеточной стадии [69]. После этого клетки начинают дифференцироваться. Бластомеры слипаются друг с другом благодаря секреции молекул клеточной адгезии, таких как Е-кадгерин [70], и начинается стадия морулы (*рис. 31.7, А*). Между оболочками бластомеров образуются плотные соединения, и между бластомерами начинают формироваться пузырьки, заполненные жидкостью. С началом слияния этих маленьких жидкостных скоплений в наполненную жидкостью полость (бластулу) проявляются первые признаки клеточной дифференциации: поверхность клеток претерпевает изменения формы от сферической до подобной чешуйчатому эпителию — так

World peace!

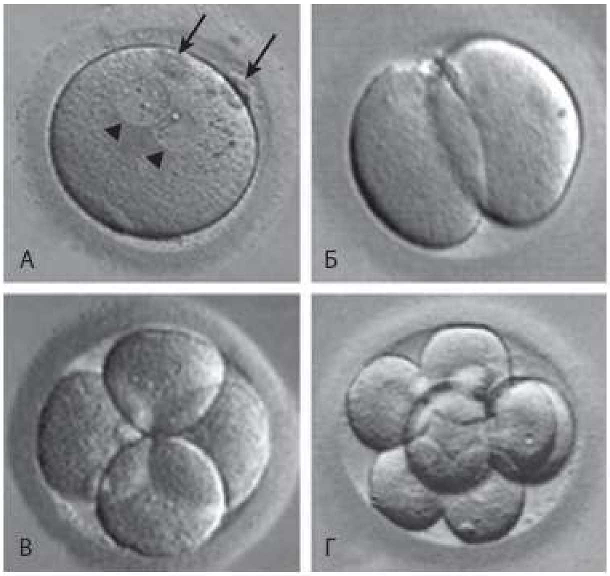


РИС. 31.6. Развитие эмбриона человека в первые 72 ч после оплодотворения: А. Зигота через 18 ч после оплодотворения, с двумя полярными тельцами (показаны *стрелками*) и с двумя пронуклеусами в аппозиции (показаны *острием стрелок*) с несколькими хорошо заметными ядрышками, ориентированными по направлению к смежным оболочкам ядер; **Б.** Двухклеточный эмбрион через 28 ч после оплодотворения; **В.** Четырехклеточный эмбрион через 44 ч после оплодотворения; **Г.** Восьмиклеточный эмбрион через 68 ч после оплодотворения

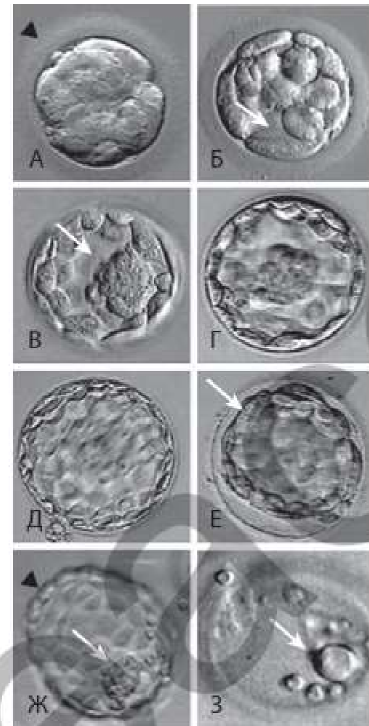


РИС. 31.7. Развитие человеческого эмбриона между 90 и 120 ч после оплодотворения: А. Изображена морула с характерным отсутствием межклеточных границ, что присуще стадии дробления. *Zona pellucida* все еще плотная (показана *острием стрелок*); **Б.** Морула переходит в стадию развития очень ранней бластоцисты (через 92 ч после оплодотворения); необходимо отметить, что кавитация приводит к возникновению пузырьков с жидкостью (показано *стрелками*) и первым явным признакам клеточной дифференциации, с эпителиальными клетками, формирующимися на периферии, которые разовьются затем в клетки трофэктодермы; **В.** Ранняя бластоциста (через 100 ч); отметим растущий размер жидкостных пузырьков (показано *стрелками*); **Г.** Дальнейшая дифференциация клеток трофэктодермы, а также появление небольшого скопления сферических клеток, формирующих внутреннюю клеточную массу; **Д.** Полностью сформировавшаяся бластоциста через 116 ч после оплодотворения; истонченная *zona pellucida* и начало выпячивания клеток трофэктодермы; **Е.** Сокращающаяся бластоциста перед последующим расширением. Трофэктодерма теперь представляет собой хорошо структурированный эпителиальный слой (показано *стрелками*); **Ж.** бластоциста с компактной внутренней клеточной массой (показано *стрелками*) и трофэктодермой (показано остриями *стрелок*); **З.** Сообщающаяся с ней *zona pellucida*, содержащая фрагменты цитоплазмы (показано *стрелками*)

формируются клетки трофэктодермы, в то время как небольшое скопление внутренних клеток сохраняют свою сферическую форму, чтобы в итоге образовать внутреннюю клеточную массу (*рис. 31.7, Б*). Клетки трофэктодермы формируют трофобласт, который способствует росту внезародышевых структур, таким как плацента, а внутренняя клеточная масса дает начало росту зародыша. В результате постепенного расширения полости бластулы и происходит увеличение бластоцисты (*рис. 31.7, В–Д*). Бластоциста пульсирует, то сжимаясь (*рис. 31.7, Е*), то расправляясь. В конце концов бластоциста постепенно «выползает» из *zona pellucida* для подготовки к имплантации (*рис. 31.7, Ж–З*).

Таким образом, эмбриональный этап развития начинается с периода формирования примитивных зародышевых листков и заканчивается начальной стадией развития всех основных органов. Человеческий зародыш начинает свое эмбриональное развитие через 14 дней после оплодотворения. В ЭКО многие используют термин «эмбрион», чтобы описать продукт зачатия с момента его первого дробления вплоть до начальной стадии формирования органов. Данное условное обозначение будет использоваться далее в этой главе.

Имплантация

Молекулярные события, которые лежат в основе процесса имплантации, не до конца изучены (см. главу 9). Человеческий эмбрион попадает в полость матки на 3-й день после оплодотворения на стадии дробления [71, 72]. На 5–6-й день оплодотворения эмбрион достигает стадии бластоцисты и начинается процесс хэтчинга (выделения бластоцисты из *zona pellucida*), давая возможность внешней оболочке синцитиальных клеток трофобласта напрямую взаимодействовать с эпителием матки. Расположенная рядом с внутренней клеточной массой трофэктодерма — полярный трофобласт — играет важную роль во взаимодействии бластоцисты и тканей эндометрия [73]. Взаимодействие бластоцисты с эндометрием включает в себя фазы аппозиции, адгезии и проникновения.

Бластоциста может присоединяться к эндометрию только во время критического окна имплантации, которое охватывает 19–24-й дни менструального цикла [74]. Это «окно имплантации» характеризуется переходом от пролиферативной к секреторной фазе развития эндометрия, активируемой пульсирующего характера секрецией прогестерона из желтого тела. Во время этой рецептивной фазы начинает преобладать отек стромы, сопровождаемый появлением ультраструктурных

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

образований — пиноподий. Эти эпителиальные клетки лишены микроворсинок и могут участвовать в поглощении жидкости из полости матки, тем самым способствуя более тесному контакту бластоцисты с эндометрием.

Несмотря на то что сигналы, контролирующие присоединение бластоцисты к маточному эпителию, недостаточно изучены, транскриптомный анализ [75] показал, что во время имплантации некоторые факторы роста, цитокины, интегрины и молекулы адгезии экспрессируются в трофэктодерме и эндометрии. Действительно, транскриптомный анализ биоптатов эндометрия при помощи теста ERA позволяет отличить рецептивное состояние эндометрия от пре- или пострецептивного, на которые пришлось окно имплантации [76]. В то время как предварительные исследования, оценивающие клиническую ценность активного управления смещенным имплантационным окном у пациенток с нерецептивным эндометрием, указывают на то, что возможность зачатия может быть восстановлена путем изменения дня начала приема прогестерона в цикле ВРТ, такой подход все еще ожидает дальнейшей валидации в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [77].

Дифференцированная секреция некоторых хемокинов и факторов роста привлекают бластоцисты к пиноподиям, в то время как сдерживающая активность гликопротеина MUC-1 играет важную роль в отталкивании бластоцисты от наименее благоприятного места имплантации. Для правильного прикрепления эмбриона необходимо активное локальное удаление антиадгезивного гликопротеина MUC-1 металлопротеиназой ADAM17 в месте имплантации [79, 80]. Кроме того, исследования экспрессии генов и белков показали, что эндометриоидные железы и строма обладают различными сигнатурами мРНК, которые зависят от дня цикла [81]. Интересно, что КСЯ в целом ведет к нарушениям транскрипционной активности генов, отвечающих за рецептивность эндометрия [82, 83], и эти изменения различаются при разных протоколах КСЯ [83]. Эти изменения в рецептивности эндометрия могут частично объяснить причину более низкой массы тела при рождении у детей, зачатых после переноса «свежего» эмбриона (т.е. под влиянием КСЯ), по сравнению с детьми, зачатыми после переноса размороженного эмбриона (в предварительно подготовленную матку) [84]. По этим и другим причинам, о которых пойдет речь позже в разделе «Элективная криоконсервация всех эмбрионов», разделение цикла ЭКО на две фазы, в результате чего КСЯ отделяется от переноса эмбриона, по крайней мере, одним менструальным циклом, стало все чаще использоваться в качестве подхода к ВРТ.

После прикрепления бластоцисты к эпителию матки, синцитиотрофобласт проникает в эндометрий, и на 12-й день после оплодотворения эмбрион оказывается полностью окруженным децидуализированной стромой. После этого ХГЧ, секретируемый синцитиотрофобластом, может быть обраружен в циркулирующей крови матери [85]. Посредством аутокринной и паракринной активности ХГЧ регулирует экспрессию таких ключевых факторов, как ген PROK-1 и сопряженный с G-белком рецептор PROKR, который контролирует глубину инвазии трофобласта и образование пробок в спиральных артериях [86]. Эти эндоваскулярные пробки вневорсинчатого трофобласта обеспечивают физиологическую гипоксию в первом триместре беременности. По мере того как уровень ХГЧ падает к окончанию первого триместра беременности, экспрессия гена PROK-1, возникающая под воздействием синцитиотрофобласта, тоже уменьшается, а трофобластические пробки в спиральных артериях видоизменяются, в конечном счете способствуя возникновению контакта между хориальными ворсинами и материнской кровью, давая начало процессу гемохориальной плацентации. По мере того как такие молекулярные события, которые контролируют аппозицию эмбриона, адгезию и его инвазию, становятся более изученными, многие данные, касающиеся процесса имплантации, а также механизмов, способствующих возникновению таких заболеваний, как преэклампсия, задержка роста плода и врастание плаценты, а также неудачные повторные попытки проведения программы ЭКО, все еще остаются не до конца исследованными.

Обследование перед экстракорпоральным оплодотворением

В главах 22 и 23 подробно изложено, что определение причины бесплодия позволяет определить вероятность нормальной беременности и родов при различных вариантах лечения, в том числе с применением ВРТ. Перед тем как проводить лечение при помощи ВРТ, следует провести обследование с тестами на инфекционные и генетические заболевания, оценкой овариального резерва, исследованием полости матки и спермы. Варианты проведения такого обследования представлены во *вставке 31.1*. Установление причины бесплодия важно для прогноза беременности и ее исхода при ВРТ.

Показания к экстракорпоральному оплодотворению

- Наиболее распространенные показания к проведению ЭКО — это бесплодие по мужскому фактору и сниженный овариальный резерв (СОР).
- Успешность ЭКО зависит не только от возраста женщины, но и от результатов первичной диагностики бесплодия.

Общепринятыми показаниями к ЭКО являются трубный фактор бесплодия, мужской фактор бесплодия, снижение овариального резерва, эндометриоз, а также бесплодие неясной этиологии. На настоящий момент ЭКО рекомендовано практически при любом варианте бесплодия, которое не получилось вылечить ранее при помощи других способов. Кроме того, ЭКО выбирают большинство пациентов в качестве лечения первого порядка. Например, ЭКО считается потенциальным способом лечения СПКЯ первого порядка (если лекарственная терапия кломифеном или летрозолом не

Вставка 31.1. Обследование перед оплодотворением *in vitro*

Скрининг инфекционных заболеваний*
- Ветряная оспа.
- Краснуха.
- ВИЧ.
- Гепатит B.
- Гепатит C.
- Сифилис.

Генетический скрининг
- Универсальный тест (муковисцидоз, спинальная мышечная атрофия (СМА), синдром ломкой Х-хромосомы).
- Тест для некоторых этнических групп (евреи-ашкеназы, франкоканадцы или креольцы, представители Средиземноморья, африканцы, представители Юго-Восточной Азии и др.).
- Расширенное обследование суррогатной матери.

Оценка овариального резерва
- Анализ крови на 3-й день цикла (ФСГ или эстрадиол).
- Тест с кломифена цитратом.
- Антимюллеров гормон.
- Подсчет антральных фолликулов.

Оценка полости матки
- Диагностическая гистероскопия.
- 3D-гидро-УЗИ.
- Гистеросальпингография.
- Пробный перенос эмбриона.

Анализ спермы
- Объем.
- Кислотность.
- Концентрация.
- Подвижность.
- Морфология.

* Для циклов с донорскими гаметами и при суррогатном материнстве Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) требует также проводить тесты на цитомегаловирус и на Т-лимфотропномый вирус человека типов 1 и 2, в дополнение к осмотру и специальному опросу, касающемуся недавних перемещений, вредных привычек и особенностей поведения, представляющих риск.

приводят к овуляции или наступлению беременности), который также позволяет избежать гиперстимуляции яичников и многоплодной беременности, связанных с применением гонадотропина. Аналогично лучшим методом лечения пациентки с благоприятным прогнозом будет применение ЭКО с переносом одного эмбриона, в отличие от других вариантов лечения, таких как стимуляция яичников или внутриматочная инсеминация, при которых вероятность многоплодной беременности (которая является беременностью высокого риска) гораздо выше [87, 88].

Другие показания к применению ЭКО включают в себя сохранение фертильности по выбору или по медицинским показаниям, преимплантационную генетическую диагностику во избежание передачи каких-либо наследственных заболеваний, а также суррогатное материнство в особых случаях (например, в случае абсолютного маточного фактора бесплодия в связи с врожденным или приобретенным отсутствием функционирующей матки; при заболеваниях, при котором невозможно вынашивание беременности без риска для жизни матери; а также в случае, если пациент является членом гомосексуальных, бисексуальных или трансгендерных (ЛГБТ) сообществ). Таким образом, по мере расширения возможностей технологий, расширилась и область применения ВРТ.

В 2014 г. Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) опубликовали Национальный доклад по применению ВРТ, в котором сообщалось об основных причинах бесплодия у пациентов, проходящих лечение путем применения ЭКО (*рис. 31.8*). В докладе приведены следующие данные: наиболее частым показанием к ЭКО является бесплодие по мужскому фактору (35,8%), затем следует СОР (30,8%), далее — сочетание мужских и женских факторов (17,9%). Тем не менее такие причины, как трубный фактор, эндометриоз и СПКЯ также являются частыми показаниями.

Трубный фактор бесплодия

Изначально ЭКО было разработано для лечения трубного бесплодия. Непроходимость маточных труб обычно обнаруживают во время гистеросальпингографии, а также во время проведения лапароскопической хромопертубации или контрастной эхогистеросальпингоскопии. Необходимо помнить, что проксимальная непроходимость маточных труб часто оказывается

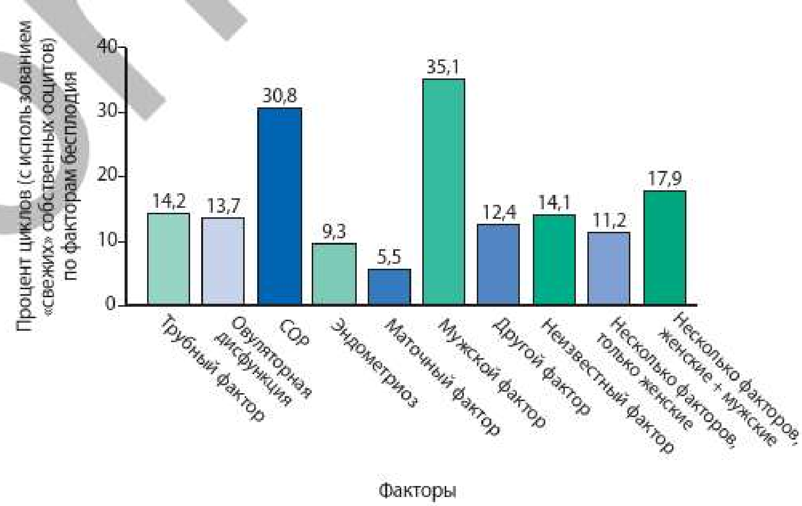


РИС. 31.8. Частота факторов бесплодия для циклов ЭКО, при которых используется перенос аутологических ооцитов или «свежих» эмбрионов. Суммарная частота превышает 100%, потому что в отдельно взятом цикле ЭКО может иметь место более одного фактора (Произведен репринт графика с разрешения: Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2014 Assisted Reproductive Technology National Summary Report, Atlanta, GA, 2016, US Dept of Health and Human Services)

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

функциональной (вследствие спазма трубы), поэтому диагноз требует подтверждения путем проведения повторного УЗИ или лапароскопической хромопертубации [90]. Проблема истинной проксимальной трубной окклюзиии иногда может быть решена путем флюороскопической реканализации маточных труб. Проведение процедуры трубного реанастомоза также может восстановить проходимость маточной трубы и обеспечить некоторую частоту наступления беременности с рождением живого ребенка, в частности у пациенток с предшествующей хирургической стерилизацией [91]. Решение, какую из методик лечения выбрать — реконструкцию тубы или ЭКО — весьма сложное; следует учитывать также такие факторы, как возраст пациентки, другие причины бесплодия, желаемый размер семьи и стоимость процедуры [92].

У пациенток с дистальной трубной окклюзией как хирургическое вмешательство, так и ЭКО являются возможными методами лечения, хотя никаких проспективных исследований их терапевтической эффективности не проводилось. Клинический опыт показывает, что применение ЭКО способствует более высокой частоте родов и более низкой частоте внематочной беременности в сравнении с хирургическими методами. Однако хирургическое вмешательство представляется рациональной опцией для женщин в возрасте до 35 лет, не отягощенных какими-либо другими факторами бесплодия и умеренными изменениями труб; показатели беременности в других группах пациенток невелики [93]. Очевидно, что наличие сообщающегося гидросальпинкса (определяемого на УЗИ как скопление жидкости в маточной трубе, а не просто непроходимость) пагубно сказывается на результатах ВРТ. В отношении результатов ЭКО на фоне наличия гидросальпинкса опубликовано несколько метаанализов. В 2010 г. в кокрановском метаанализе, сообщалось о том, что одностороннее или двустороннее удаление гидросальпинкса приводит к двух-четырехкратному увеличению числа родоразрешений после ЭКО в сравнении с отсутствием проведения каких-либо процедур [94]. Первоначальная обеспокоенность в отношении того, что нарушение коллатерального кровотока в яичниках при сальпингоэктомии может повлиять на снижение овариального резерва, все же не была подтверждена данными крупных исследований и метаанализами. В 2016 г. метаанализ, в котором сравнивались циклы ЭКО непосредственно перед проведением процедуры сальпингоэктомии по поводу эктопической беременности или гидросальпинкса с циклами, следующими за хирургическим вмешательством, не обнаружил различий в суммарной дозе гонадотропина, максимальном уровне эстрадиола, количестве полученных ооцитов, а также частоте клинически подтвержденных беременностей в разных исследуемых группах пациенток (18 исследований, $n = 1482$) [95].

Проведение ЭКО после трансцервикальной стерилизации (например, гистероскопической стерилизации методом Essure) с последующим деторождением было описано в нескольких небольших сообщениях. В одном исследовании процедура Essure применялась у 20 женщин (с использованием двусторонних или односторонних внутритрубных блокирующих устройств, в зависимости от локализации гидросальпинкса) [96]. Произошло 12 родов, одни роды были осложнены преждевременным разрывом околоплодных оболочек, еще одни — предлежанием плаценты. В нашей практике были случаи протрузии устройств Essure в полость матки. По нашему мнению, нет достаточного количества данных в пользу предпочтения методики Essure лапароскопической сальпингоэктомии или лигирования маточных труб в качестве первоочередного лечения при наличии гидросальпинкса перед ЭКО. Кроме того, женщинам в возрасте младше 35 лет, у которых была зафиксирована проходимость маточных труб после проведения хирургического лечения, но они не смогли забеременеть в течение 12 месяцев, показано применение ЭКО. Женщинам в возрасте 35 лет и старше показано лечение при помощи ЭКО, если они не смогли забеременеть в течение 6 месяцев.

Эндометриоз

Женщинам с бесплодием и малыми формами эндометриоза ЭКО не следует рекомендовать в качестве первоочередного лечения, предпочтительного в сравнении с другими вариантами, таким как применение выжидательной тактики, стимуляция менопаузальным гонадотропином человека (ЧМГ) совместно с внутриматочной инсеминацией или хирургическим вмешательством (см. главу 30) [97]. Однако в нескольких нерандомизированных исследованиях показано, что лечение при помощи ЭКО способствует увеличению числа беременностей на цикл, в отличие от попыток беременности после хирургического вмешательства, использования ЧМГ или кломифена с внутриматочной инсеминацией или выжидательной тактики. Например, в одном ретроспективном исследовании, в котором участвовало 313 женщин с эндометриозом и бесплодием, оценивалось суммарное количество беременностей как после стимуляции гонадотропином, так и после ЭКО. Число беременностей после одного цикла ЭКО было значительно выше, чем после шести циклов применения гонадотропина (47% против 41%; $P < 0,05$) [98]. После стратификации пациенток в соответствии со стадией заболевания преимущество ЭКО было очевидным, а женщины с эндометриозом IV степени и в возрасте старше 38 лет имели гораздо более высокую вероятность забеременеть после ЭКО, чем после инсеминации.

Пациентки часто интересуются, действительно ли хирургическое лечение малых форм эндометриоза перед применением ЭКО увеличивает вероятность беременности. По этому вопросу нет рандомизированных исследований. Однако существует ретроспективное исследование, в котором оценка пользы диагностической лапароскопии перед началом ЭКО показала, что лечение I и II стадий эндометриоза ($n = 399$) ассоциировалось с более высокой численностью имплантаций и рождений живых детей на каждую процедуру аспирации ооцитов, в II сравнении с диагностической лапароскопией без ЭКО ($n = 262$), у пациенток с перитонеальным

World Peace!

эндометриозом (имплантация: 30,9% против 23,9%, P = 0,02, роды: 27,7% против 20,6%, P = 0,004) [99].

Женщины с распространенным эндометриозом имеют более низкий овариальный резерв, чем женщины без эндометриоза. Метаанализ 33 исследований показал, что у женщин с эндометриоидными кистами яичников в 2 раза выше численность отмененных циклов ЭКО и значительно меньше полученных ооцитов, чем у женщин без кист; однако число живорождений не различалось между группами [100]. Хирургическое удаление эндометриоидной кисты может иметь отсроченное пагубное воздействие на овариальный резерв, как показывает сравнение уровня АМГ в сыворотке крови до и после операции [101]. Хирургическое вмешательство также может нарушить овариальный ответ на стимуляцию гонадотропином. В РКИ касательно резекции яичников по поводу эндометриоидной кисты с последующим ЭКО проводилось сравнение с немедленной процедурой ЭКО. Пациенткам, подвергнутым хирургическому вмешательству с последующим ЭКО, потребовалось более длительная КСЯ (14,0 дней против 10,8 дней; P = 0,001) и более высокая общая доза гонадотропина (4575 МЕ ФСГ против 3675 МЕ ФСГ; P = 0,001); также в этой группе пациенток было получено меньше зрелых ооцитов (7,8 против 8,6; P = 0,03) [93]. В оплодотворении, имплантации или числе беременностей в этих двух группах разницы не наблюдалось. В большинстве наиболее сложных случаев двусторонняя резекция яичников по поводу эндометриоидных кист ассоциировалась с истощением яичников в 2,5% случаев [102]. Соответственно, если нет необходимости в патолого-морфологической диагностике непонятного опухолевидного образования яичника, или если расположение эндометриоидной кисты мешает безопасной аспирации ооцитов, то наиболее предпочтительным подходом в данном случае будет отказ от хирургического вмешательства в пользу наблюдения в интересах незамедлительного проведения ЭКО. Если во время трансвагинального извлечения яйцеклетки обнаруживается эндометриоидная киста, то целенаправленно проводить ее аспирацию не следует в связи с риском развития абсцесса.

В соответствии с данными метаанализа трех РКИ, 165 бесплодных женщин с эндометриозом, которые планировали пройти процедуру ЭКО, в случайном порядке получали лечение от 3–6 месяцев с использованием агониста ГнРГ либо не подвергались никакому лечению вообще. Результаты исследования продемонстрировали, что лечение агонистом ГнРГ может существенно увеличить частоту клинически подтвержденных беременностей и успешных родоразрешений [103].

Мужской фактор

Мужской фактор бесплодия представляет собой широкое понятие, которое охватывает категории от минимальных нарушений параметров спермы до необструктивной азооспермии. Так как отклонения в спермограмме позволяют лишь предположить мужское бесплодие и имеют низкую прогностическую ценность, то необходимы дополнительные тесты для оценки возможностей оплодотворения [33, 105]. В большинстве случаев мужчины с тяжелой формой бесплодия успешно проходят лечение методом ИКСИ (см. главу 23). Тяжелая олигоастеноспермия (менее 1,5 млн подвижных сперматозоидов при эякуляции) и тяжелая форма изолированной тератоспермии являются причиной низкой частоты наступления беременности в условиях стандартного ЭКО [106, 107].

Обычно ИКСИ показана мужчинам, у которых выделяется менее 10 млн сперматозоидов в 1 мл спермы или менее 5 млн/мл после процедуры промывания эякулята. Перед процедурой ИКСИ у мужчин с менее чем 5 млн/мл сперматозоидов в непромытом эякуляте необходимо провести анализ кариотипа и микроделеции Y хромосомы, так как частота кариотипических и генетических аномалий в данной группе пациентов высока [108]. В исследовании, в котором участвовали 1935 мужчин с тяжелой формой мужского бесплодия (1214 с необструктивной азооспермией и 721 с тяжелой олигоастеноспермией) частота кариотипических аномалий составила 16,8 и 5,8% соответственно. Частота микроделеций Y хромосомы была 9,5 и 1,9% [109]. В то время как в одних исследованиях говорилось о низком уровне аномалий кариотипа и целесообразность рутинного скрининга подвергалась сомнению [110], все же преобладают данные, указывающие на необходимость обследования. Пациенты с нормальными кариотипами, как правило, являются хорошими кандидатами для ЭКО. При наличии мужского фактора бесплодия процедура ИКСИ способствует восстановлению фертильности, а также увеличению частоты беременностей до уровня стандартного лечения при помощи ЭКО (см. главу 32).

Ранее было отмечено, что повреждение ДНК сперматозоида связано с мужским бесплодием, и, соответственно, со снижением результативности лечения у пар, проходящих лечение путем ЭКО. Однако эти данные неоднозначны из-за вариативности процедур исследования и противоречивости данных [111]. В целом исследование на предмет повреждения ДНК может быть полезно в некоторых случая бесплодия, включая те пары, у которых в анамнезе есть привычное невынашивание или неудачные попытки ЭКО, но в основных руководствах рекомендовано использовать выборочный скрининг, а не сплошной скрининг пациентов с бесплодием [112]. В недавнем метаанализе отмечалось, что анализ структурных аномалий хроматина, выполненный посредством анализа протаминовых аномалий, ассоциируется с мужской субфертильностью и непосредственно связан с повреждением ДНК [111]. Такой порядок исследования сперматозоидов может стать весьма полезным в будущем, но пока что широко не распространен. Наконец, эпигенетический анализ сперматозоидов поможет по-новому взглянуть на неудачи ЭКО, но пока что этот метод не валидирован для планового обследования [26].

Идиопатическое бесплодие

У 10–17% бесплодных пар тщательное обследование не выявляет какой-либо конкретной причины бесплодия.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Данные, представленные на конгрессе Общества по ВРТ (SART) в 2014 г., показали, что 14,1% ВРТ/ИКСИ циклов проводятся по поводу «первичного бесплодия» неясной этиологии (см. рис. 31.8) [89].

Поэтапный подход к лечению помогает многим парам с идиопатическим бесплодием успешно зачать (см. главу 30). Лечение может включать в себя стимуляцию кломифеном с инсеминацией, затем стимуляцию гонадотропином с инсеминацией, а затем ЭКО [113]. В двух РКИ были определены наиболее эффективные способы лечения при наличии идиопатического бесплодия. Исследование Fast Track и FASTT включало 503 женщины в возрасте от 21–39 лет с идиопатическим бесплодием, которые не смогли зачать в течение 12 месяцев. Женщины были рандомизированы в две группы: для первой группы применялся традиционный подход к лечению: 3 цикла стимуляции кломифеном с инсеминацией, затем три цикла гонадотропина с инсеминацией, и, наконец, до 6 циклов ЭКО; для второй группы использовался ускоренный подход, при котором не применялась стимуляция гонадотропином [114]. Частота живорождений составила 7,6% после использования кломифена, 9,8% после использования гонадотропина и 30,7% после применения процедур ЭКО. Женщины, которые проходили лечение по ускоренной схеме, беременели в среднем на 3 месяца раньше, чем те, которые лечились традиционным способом (8 мес. против 11 мес.), а стоимость их лечения составила на 9800 долларов меньше [114]. Исследование FORT-T включало 154 женщины в возрасте от 38–42 лет с идиопатическим бесплодием, которые не смогли зачать в течение 6 месяцев. Женщинам предлагалось лечение с использованием в двух циклах либо кломифена, либо гонадотропина с последующим ЭКО в случае неуспеха (до 6 циклов), либо сразу ЭКО [115]. Общая частота клинических беременностей после двух циклов лечения составила 21,6, 17,3 и 49% соответственно. Важно отметить, что 84,2% всех живорождений в исследовании произошло в результате ЭКО, причем в группе пациенток, чье лечение включало только ЭКО, потребовалось значительно меньшее количество циклов. Соответственно, среди пациенток младше 38 лет с идиопатическим бесплодием ускоренный переход к лечению при помощи ЭКО может быть наиболее эффективным подходом с точки зрения затрат времени и средств; среди пациенток старше 38 лет ЭКО в первоочередном порядке наиболее целесообразно с позиций имеющейся доказательной базы.

Синдром поликистозных яичников и ановуляция

Обычно у бесплодных женщин с СПКЯ, у которых стимуляция овуляции кломифеном и гонадотропином не дала положительных результатов, выбор вариантов лечения, помимо хирургического вмешательства, как например, диатермия с целью уменьшения выработки андрогена тека-клетками, невелик. Однако существует ряд доказательств того, что для этих пациенток ЭКО является весьма эффективным методом лечения. Метаанализ девяти исследований, в котором результаты ЭКО у 458 пациенток с СПКЯ, установленным в соответствии с Роттердамскими критериями, сравниваются с результатами ЭКО у 694 пациенток без СПКЯ, показал, что пациенткам с СПКЯ потребовалось в среднем на 1,2 дня дольше на стимуляцию. Также пациенты с СПКЯ имели более высокую частоту отмены циклов ЭКО, большее количество полученных в результате стимуляций ооцитов, меньшее число оплодотворений, но эквивалентную частоту клинических беременностей на перенос эмбриона. Так как незрелость ооцитов — частое явление среди пациенток с СПКЯ, то сходная частота клинических беременностей, о котором говорится в исследовании, весьма обнадеживает [116].

Пациентки с СПКЯ находятся в зоне повышенного риска СГСЯ, в частности, те, у кого уровень АМГ превышает 3,5 нг/мл, а также число антральных фолликулов (ЧАФ) превышает 16 [117]. Такой риск может быть снижен при условии использования антагонистов, а не агонистов ГнРГ для питуитарной супрессии, наряду с триггером агониста ГнРГ вместо ХГЧ для индукции финальной стадии созревания ооцитов. Об использовании метформина при ЭКО у пациентов с СПКЯ для предотвращения СГСЯ существуют спорные данные. Плацебо-контролируемые исследования с участием 120 женщин с СПКЯ, которые проходили лечение метформином (500 мг 3 раза в день) во время длинного протокола ЭКО с агонистами ГнРГ вплоть до начала менструации или положительного теста на беременность, показали, что относительный риск (ОР) СГСЯ равнялся 0,28 (95% ДИ 0,11–0,67). Лечение метформином сопровождалось с использованием большего количества гонадотропинов (1350 (в диапазоне 950–1800) против 1275 (в диапазоне 900–1750), P = 0,018), при этом у пациенток было меньше непреовуляторных фолликулов (4,3 (в диапазоне 0–6) против 5,5 (в диапазоне 2–9), P = 0,034) и более низкий уровень эстрадиола в день введения ХГЧ (1951 пг/мл (в диапазоне 342–4021) против 2346 (в диапазоне 709–4123), P = 0,29). Частота имплантаций (41% против 31%) и живорождений (29% против 27%) на цикл не различались [118, 119]. Для сравнения, в другом РКИ, описывающем применение метформина у пациенток с СПКЯ во время цикла с антагонистами, а не агонистами, продемонстрировано отсутствие снижения частоты тяжелой и умеренной СГСЯ. Кроме того, удивительно низкой оказалась частота клинических беременностей (28,6% против 48,7%, P = 0,02) и живорождений (27,5% против 51,6%, P = 0,02) [120]. Другие методы лечения, которые могут способствовать уменьшению риска развития СГСЯ, включающие отсрочку стимуляции овуляции, введение глюкокортикоидов, агонистов дофамина, коллоидов, триггеров агонистов ГнРГ, а также криоконсервацию всех эмбрионов с отсроченным переносом, обсуждаются ниже.

У пациенток с гипоталамической аменореей, так же как и у пациенток с СПКЯ, лечение путем ЭКО помогает избежать высокого риска развития чрезмерного количества фолликулов под воздействием гонадотропинов, что, как известно, в свою очередь приводит к высокому риску многоплодной беременности (см. главу 30).

World Peace!

Маточный фактор

Матка может вносить свой вклад в бесплодие в связи со множеством факторов, включая такие приобретенные заболевания, как миома, аденомиоз, полипы или синехии. Кроме того, могут иметь место и врожденные аномалии матки.

Миома

Миома матки является распространенным заболеванием и встречается почти у 50% женщин репродуктивного возраста [121]. Влияние миомы на фертильность, если оно существует, зависит от размера и расположения узлов. Многие исследователи считают, что подслизистая лейомиома матки ассоциируется с более низкой частотой наступления беременности при помощи ЭКО (см. главу 26). Некоторые исследования показали, что гистероскопическая миомэктомия повышает частоту наступления беременности после ЭКО [122–124]. Влияние интрамуральных миом на результаты ЭКО менее определенно. Некоторые исследователи говорят о том, что при данном типе миом частота беременностей после ЭКО ниже. Одно проспективное исследование включало 112 женщин с интрамуральными миомами (средний размер наиболее крупных узлов 2,3 см) и 322 женщины без миомы, проходящих лечение при помощи ЭКО [125]. Частота развивающихся беременностей у женщин с миомой составил 15,1%, у женщин без миомы — 28,3% (P < 0,003). Логистический регрессивный анализ показал, что при интрамуральных миомах отношение шансов снижалось (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,24–0,88; P < 0,02), после поправки на возраст пациентки и количество доступных для переноса эмбрионов. В другом исследовании отмечалось, что интрамуральные миомы до 7 см в диаметре, при условии, что они не деформируют маточную полость, не влияют на результаты ЭКО (пациентки с миомой: n = 141, пациентки без миомы n = 406, ОШ 0,73; 95% ДИ 0,49–1,19; P = 0,21), с учетом возраста пациенток [126]. Surrey и др. провели исследования последовательных циклов ЭКО у 399 женщин с наличием или отсутствием лейомиомы. Они подтвердили, что наличие интрамуральной лейомиомы не влияет на частоту живорождений, при условии, что гистероскопия не выявила никаких изменений в полости матки, и рекомендовали воздерживаться от профилактических миомэктомий [127].

В то же время метаанализ данных 19 наблюдательных исследований 6087 ЭКО-циклов показал, что интрамуральная миома, не деформирующая маточную полость, связана со снижением частоты живорождений (ОР 0,79, ДИ от 0,70–0,88, P < 0,0001) [128]. Если это действительно так, то встает вопрос: способствует ли миомэктомия восстановлению частоты живорождений или все же биология матки изменена при наличии интрамуральной миомы. Необходимы широкомасштабные исследования для того, чтобы определить, снижает ли интрамуральная миома эффективность ЭКО, и если это так, то может ли миомэктомия способствовать лучшим результатам.

Аденомиоз

Аденомиоз обычно диагностируется путем патоморфологического исследования. Однако диагностика при помощи трансвагинального УЗИ или МРТ, несомненно, более приемлема. В одном исследовании приняли участие женщины в возрасте не старше 39 лет, которые проходили первый цикл ЭКО с антагонистом ГнРГ и хорошим качеством эмбриона. 38 пациенток с аденомиозом, диагностированным при УЗИ, сравнивались с 175 пациентками без аденомиоза. В результате было обнаружено, что частота клинических беременностей была значительно ниже у пациенток с аденомиозом (23,6% против 44,6%; P = 0,017). Даже с поправкой на возраст пациенток и длительность бесплодия, различие оказалось весьма значительным (ОШ 0,417; ДИ 0,175–0,989, P = 0,047) [129]. Метаанализ данных девяти исследований (n = 1865) показал, что при аденомиозе наблюдается низкая частота клинических беременностей после ЭКО (ОР 0,72; 95% ДИ 0,55–0,95) и высокая частота невынашивания (ОР 2,21; 95% ДИ 1,20–3,75) [130].

Полипы эндометрия

Полипы эндометрия также могут быть причиной снижения живорождений после ЭКО [131]. Однако результаты исследований по данному вопросу неоднозначны. Если полипы действительно играют роль в невынашивании или снижении частоты наступления беременности, то, вероятно, это полипы размерами 2 см и более) [132]. Это происходит в ввиду того, что полипы размером менее 1 см чаще всего регрессируют самостоятельно [133]. В самом деле, в одном ретроспективном исследовании, включающем в себя 2993 пациентов ЭКО, 60 из которых проходили через стимуляцию и имели полипы менее 2 см, было показано отсутствие какой-либо разницы в частоте клинических беременностей (43,3% против 44,1%, P = 0,45), невынашивания (10% против 9,8%, P = 0,48) или живорождений (33,3% против 34,3%, P = 0,44) [134].

Синехии

Перед началом первого цикла ЭКО внутриматочные спайки, или синехии, диагностируют при помощи гистероскопии полости матки приблизительно у 2% бесплодных пациенток [135]. После гистероскопического адгезиолизиса есть несколько подходов, чтобы уменьшить возможность появления спаек снова, вероятность которой после тяжелого спаечного процесса составляет 60% [136]. Соответственно, предусмотрены следующие варианты лечения: последовательная терапия эстрогенным и прогестиновым препаратами для улучшения реэпитализации [137]; введение внутриматочного балонного катетера, чтобы поддерживать полость матки в расширенном состоянии, пока деэпителизированные участки не восстановятся. Проведенный метаанализ данных 11 исследований продемонстрировал, что противоспаечная терапия является эффективной в отношении возможности образования новых спаек, которые могут быть диагностированы при повторном проведении гистероскопии (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,20–0,64, P = 0,0005; число пациенток, нуждающихся

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

в лечении — 9). При этом ни один из способов лечения не является преимущественным [138].

Стеноз цервикального канала

Стеноз цервикального канала может мешать эффективному переносу эмбриона и, таким образом, влиять на сокращение частоты беременностей после ЭКО [139]. Введение трансцервикального катетера Malecot после окончания процедуры гистероскопии при подготовке к ЭКО способствует более легкому переносу эмбриона у женщин со стенозом цервикального канала [140]. Также возможно применение расширения цервикального канала при первом визите, использование ламинарий и резекцию рубцов цервикального канала [141].

Врожденные аномалии

Снижение частоты беременностей после ЭКО связано также с мюллеровыми аномалиями. При этом при ведении таких больных можно опираться только на ретроспективные исследования и исследования типа «случай-контроль». В исследовании 37 пациенток с мюллеровыми аномалиями, включавшими аномалии вследствие внутриутробного воздействия ДЭС, внутриматочную перегородку, двурогую матку и удвоенную матку, которые проходили лечение в первом цикле ЭКО, частота живорождений в первом цикле составила 8%, в сравнении с 25% в контрольной группе пациенток без мюллеровых аномалий (P = 0,02) [142]. В ретроспективном исследовании сравнивались женщины с внутриматочной перегородкой и без нее, которым 2 раза последовательно осуществлялся перенос эмбриона в соотношении 1:2, наличие нерезецированной перегородки ассоциировалось с значительным снижением частоты живорождений (3/113, 2,7% против 49/226, 21,7%; P = 0,001). В результате гистероскопической метропластики разница в частоте живорождений у данных пациенток перестала быть статистически значимой (43/275, 15,6% против 115/550, 20,9%) [143].

Сниженный овариальный резерв

В последнее время снижение овариального резерва все чаще признается основным фактором бесплодия и второй по значимости (после возраста) фактором при прогнозировании живорождений после ЭКО. С возрастом качество и количество женских ооцитов снижается, и, как показано на *рис. 31.9*, процент беременностей после ЭКО, которые оканчиваются невынашиванием, возрастает из-за повышенного риска анеуплоидии [144]. Кроме того, помимо календарного возраста женщины, существует биологический возраст яичников, благодаря которому оценивается остаточный пул фолликулов. Его можно определить при помощи проведения следующих тестов: уровень ФСГ на 3-й день цикла, уровень АМГ, наличие ингибина B, подсчет антральных фолликулов. Таким образом, остаточный пул фолликулов также является важным предиктором вероятности наступления беременности после ЭКО. Все эти маркеры, помимо возраста пациентки, используются для унификации определения бедного ответа яичников на стимуляцию в программах ВРТ в соответствии с Болонскими критериями, согласно которым овариальный резерв считается низким, если, по крайней мере, два из трех следующих критериев совпадают: 1) возраст превышает 40 лет; 2) предыдущий бедный ответ на предшествующееe лечение гонадотропином согласно протоколу стандартной стимуляции (≤ 3 ооцитов); 3) уровень АМГ ниже 0,5–1,1 нг/мл или количество антральных фолликулов ниже 5–7 [145].

Тест на определение ФСГ на 3-й день цикла

Базальный уровень ФСГ, измеряемый в ранней фолликулярной фазе и интерпретируемый в контексте концентрации эстрадиола, коррелирует с ответом на терапию гонадотропином и с вероятностью наступления беременности после ЭКО. Значения ФСГ выше пороговой величины в 10 мМЕ/мл, в свою очередь, обратно коррелируют с пиковыми уровнями эстрадиола и количеством полученных ооцитов [146]. Представленная пороговая величина имеет высокую специфичность (> 80%), но низкую чувствительность (10–30%) для прогнозирования бедного ответа. Большое исследование, в которое было включено 18 019 циклов ЭКО (средний возраст пациенток составил 36,2 ± 4,8 лет), изучало овзаимосвязь между концентрацией ФСГ на 3-й день цикла и частотой живорождений после ЭКО. Измерение уровня ФСГ проходило при помощи нескольких типов тестов, так как это отражает реальную клиническую практику. Затем было оценено пороговое значение между нормальным и отклоняющимся от нормы уровнями ФСГ. Исследование показало, что в группе пациентов старшего возраста с базальным уровнем ФСГ более чем 18,0 мМЕ/мл не было зарегистрировано ни одной беременности с рождением живого ребенка. При этом при уровне ФСГ от 1–7 мМЕ/мл частота живорождений была относительно сходной, но при уровне ФСГ от 8–12 мМЕ/мл была замечена тенденция к снижению, которое стремительно усугублялась при ФСГ выше 13 мМЕ/мл (*рис. 31.10*) [147]. Схожая картина наблюдалась для каждой возрастной группы.

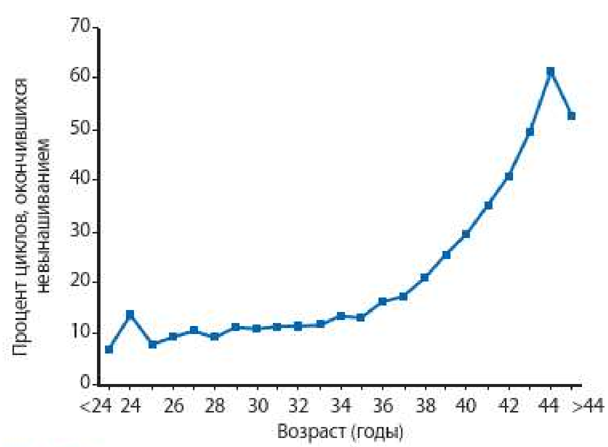


РИС. 31.9. Частота невынашивания беременностей после лечения при помощи процедур ВРТ с использованием «свежих» аутологичных ооцитов или эмбрионов, с учетом возраста пациентки (Произведен репринт графика с разрешения: CDC, Американского общества репродуктивной медицины, Общества ВРТ. Национальный доклад по применению ВРТ, 2014, Атланта, Джорджия, 2016, Департамент здравоохранения и социальных служб США)

World Peace!

Когда была изучена взаимосвязь между возрастом пациенток и результатами теста с кломифена цитратом, то у женщин с адекватным ответом на данный тест (предполагающим нормальное количество фолликулов) возраст оставался важной прогностической переменной [148]. Следует отметить, что метод, с помощью которого устанавливается порог между нормальным и отклоняющимся от нормы уровнями ФСГ, весьма заметно влияет на его прогностическую ценность [147].

Антимюллеров гормон

Антимюллеров гормон (АМГ) — это гликопротеиновый фактор роста, синтезируемый гранулезными клетками в преантральных и антральных фолликулах. Низкий уровень АМГ означает слабый ответ на гонадотропин. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что уровень АМГ обратно коррелирует с возрастом и поэтому является эффективным маркером овариального резерва. Номограмма возраст-специфичной концентрации АМГ показана на *рис. 31.11*. Seifer и др. были первыми, кто продемонстрировал, что АМГ значительно снижается у женщин с бедным ответом на овариальную стимуляцию в циклах ЭКО [149]. В метаанализе 13 исследований, в которых оценивалась клиническая значимость АМГ в прогнозировании ответа ЭКО, суммируется специфичность низких значений АМГ (64–100%) с чувствительностью (40–91%), в зависимости от используемой пороговой величины [150]. Важно отметить, что АМГ не является независимым предиктором беременности после ЭКО. Многовариантный анализ более чем 5000 циклов ЭКО с аутологичными ооцитами при наличии ультранизкого уровня АМГ (< 0,17 нг/мл) показал, что хотя в 54% случаев имела место отмена циклов и более часто наблюдалось отсутствие эмбрионов для переноса или криоконсервации, частота живорождений все же составляла 9,5% на начало цикла, в сравнении с аналогичной по возрасту контрольной группой с нормальным уровнем АМГ [151]. Соответственно, отказ от лечения только из-за низкого уровня АМГ, независимо принимаемого во внимание порогового значения, не поддерживается.

У АМГ также есть преимущество в виде минимальных изменений от цикла к циклу [152], а его уровень не меняется значительно на протяжении менструального цикла.

Ингибин

Ингибин В — гликопротеиновый гормон, секретируемый гранулезными клетками. Он также изучался в качестве маркера овариального резерва. Ингибин напрямую подавляет гипофизарную секрецию ФСГ гипофизом по аналогии с эстрадиолом, именно поэтому он считается маркером овариального резерва [153, 154]. Однако функциональность ингибина в качестве маркера овариального резерва ограничена отсутствием единого доступного в продаже теста и плохими характеристиками самого теста.

Подсчет антральных фолликулов

Подсчет антральных фолликулов (общее число фолликулов размером < 10 мм, которое визуализируется при помощи трансвагинального УЗИ) считается лучшим показателем овариального резерва в сравнении с ФСГ и обладает схожей значимостью с АМГ в прогнозировании бедного ответа [150]. У женщин с количеством антральных фолликулов меньше 7 овариальный резерв снижен, а эффективность ЭКО весьма низкая [155]. Так же как и АМГ, подсчет антральных фолликулов имеет весьма ограниченную прогностическую значимость в отношении наступления беременности после ЭКО. Однако он полезен при выборе режимов стимуляции и дозы гонадотропина, а также при консультации относительно рисков отмены цикла или избыточного ответа на проводимое лечение.



РИС. 31.10. Частота родоразрешений для инициированного цикла после лечения путем оплодотворения *in vitro* в зависимости от базального уровня ФСГ. Данные на основе анализа 18 018 пар (Из: Scott RT, Elkind-Hirsch KE, Styne-Gross A, Miller KA, Fratarelli JL: The predictive value for in vitro fertility delivery rates is greatly impacted by the method used to select the threshold between normal and elevated basal follicle stimulating hormone. *Fertil Steril* 89:868–878, 2008, с разрешения Американского общества репродуктивной медицины)

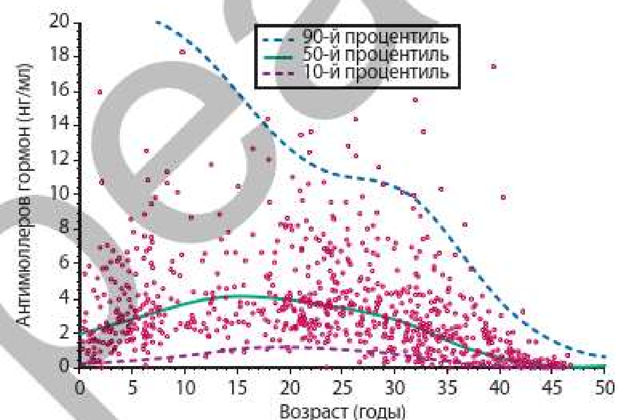


РИС. 31.11. Номограмма антимюллерова гормона в сыворотке крови (нг/мл) в зависимости от возраста женщины (Репринт с разрешения: Fong SL, Visser A, Welt CK et al.: Serum anti-mullerian levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 97:4650–4655, 2012)

Сочетанные факторы бесплодия

У многих пар бесплодие обусловлено совокупностью факторов. В целом, чем больше факторов бесплодия, тем ниже процент успеха при лечении с помощью программ ЭКО. Например, по результатам одного исследования, в котором оценивалась эффективность ЭКО

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

у больных эндометриозом в качестве единственного фактора бесплодия, частота живорождений на цикл составила 31%. У женщин с эндометриозом и у их партнеров-мужчин с неблагоприятным анализом спермы, частота живорождений на цикл составила 16%. У женщин с эндометриозом и трубным фактором частота живорождений на цикл составила 8% [156]. По данным центров по контролю и профилактике заболеваний США, в 2014 г. 11,2% циклов характеризовались наличием более одного женского фактора бесплодия, а 17,9% включали как женский, так и мужской факторы [157]; частота родоразрешений на цикл стимуляции составлял 18,7 и 24,9% соответственно. Для сравнения, частота родоразрешений на цикл при бесплодии неясного генеза, при эндометриозе или мужском факторе были соответственно 32,3, 29,0 и 30,5%. При этом частота родоразрешений для категорий с худшим прогнозом, таких как СОР или маточный фактор, была близка к циклам с наличием сочетанных факторов бесплодия (14,6 и 20,6% соответственно).

Преимплантационная генетическая диагностика

Фертильные пары, которые являются носителями моногенных заболеваний (связанных с нарушением в одном гене), хромосомных структурных перестроек, или которые находятся в группе риска по анеуплоидии, становятся кандидатами на прохождение преимплантационной генетической диагностики (ПГД). Цель данной диагностики — уменьшение вероятности переноса поврежденного эмбриона(ов). Данное тестирование имеет конкретизирующие варианты, например: ПГД-М, где М обозначает моногенные нарушения; ПГД-СП, где СП — структурные перестройки; ПГД-А, где А обозначает анеуплоидию. Обычно для такого анализа требуется несколько эмбрионов, потому что: 1) бластоциста — наиболее предпочтительная стадия развития эмбриона для проведения биопсии (для биопсии трофэктодермы), но не все эмбрионы проходят через стадию бластоцисты *in vitro*; 2) в зависимости от того, на наличие каких генетических аномалий проводится анализ, по меньшей мере 25% эмбрионов, которые могут быть подвергнуты биопсии, скорее всего являются непригодными для переноса (в случае рецессивных нарушений); 3) в случае сопутствующего расширенного хромосомного скрининга, проводимого одновременно с тестом на моногенные нарушения [158], есть вероятность в дальнейшем уменьшении количества подходящих для переноса эмбрионов.

Примечательно, что ПГД с проведением биопсии трофэктодермы требует цикла с заморозкой всех эмбрионов для того, чтобы генетический анализ был завершен до начала переноса. Консультация пациентов по данным вопросам, включая другие ограничения на период проведения ПГД, является крайне важной, так как есть высокая вероятность возникновения следующих ситуаций: отсутствие эмбрионов для биопсии, отсутствие подходящих эмбрионов для переноса, неинформативные результаты, возможность ложноположительного или ложноотрицательного результата, выявление мозаичного эмбриона, а также эмбрионов с микродупликациями или микроделециями с неизвестной клинической значимостью. Далее ПГД обсуждается в этой главе и главе 32.

Экстракорпоральное оплодотворение: обзор статистики

- В то время как за последние годы выросла частота живорождений, выросла и частота использования метода ИКСИ для лечения немужского фактора бесплодия, а также частота использования донорских ооцитов и суррогатного материнства.
- Метод планового переноса одного эмбриона (eSET) также становится более широко используемым, что неслучайным образом способствует уменьшению количества многоплодных беременностей.

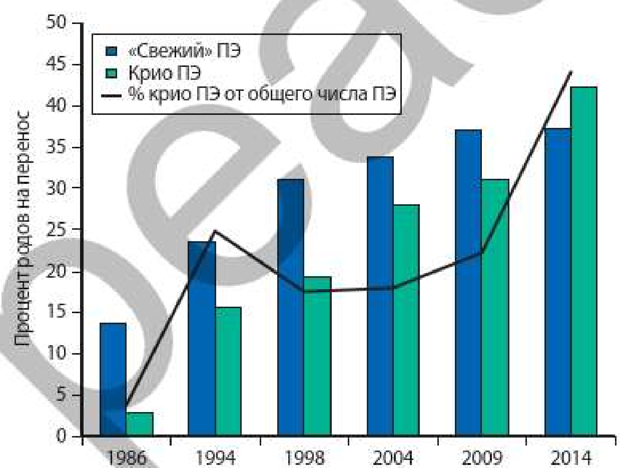


РИС. 31.12. Процент родов на перенос после лечения при помощи методов ВРТ в США с 1986 по 2014 г., в соответствии с типом цикла («свежий» или криоконсервированный). Кривая демонстрирует процент переноса криоконсервированных эмбрионов от общего числа переносов (Информация с сайта Центров по контролю и профилактике заболеваний США. Вспомогательные репродуктивные технологии. Доступ по ссылке: http://www.cdc.gov/art/ART)

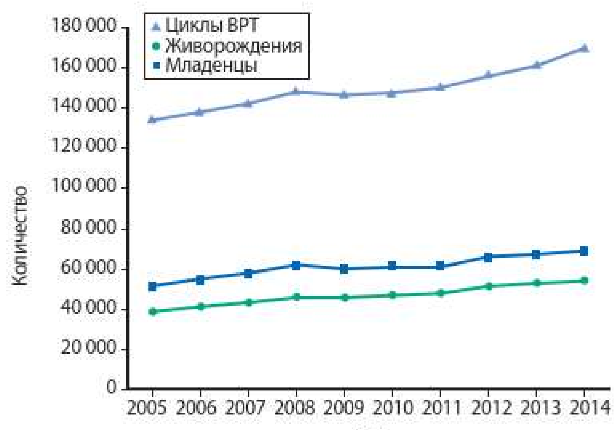


РИС. 31.13. Число циклов ВРТ, живорождений и младенцев рожденных в результате ВРТ с 2005 по 2014 г. в США (Произведен репринт графика с разрешения CDC, Американского общества репродуктивной медицины, Общества ВРТ. Национальный доклад по применению ВРТ, 2014, Атланта, Джорджия, 2016, Министерство здравоохранения и социальных служб США)

World peace!

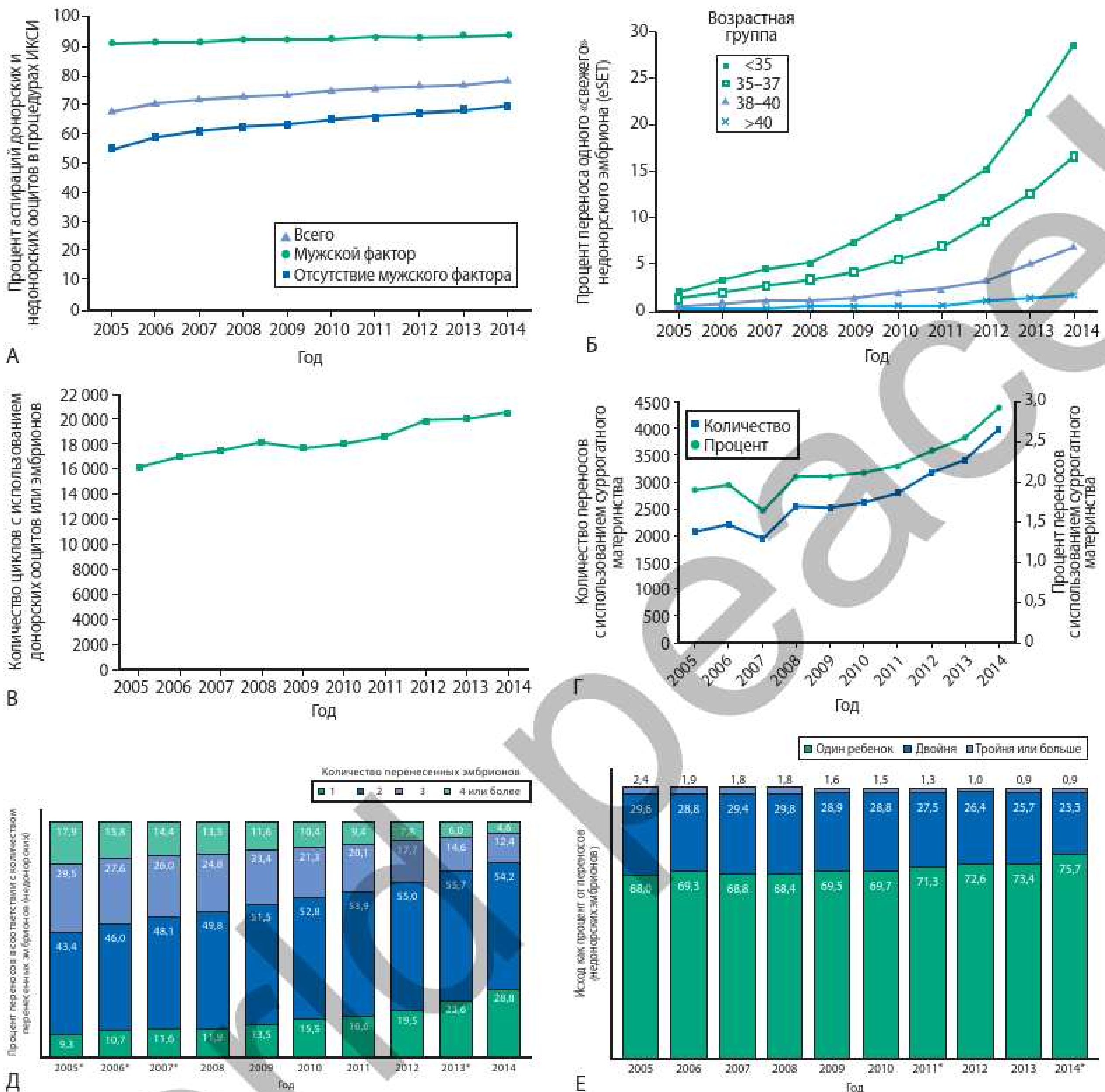


РИС. 31.14. Тенденции в циклах программ ВРТ с 2005 по 2014 г. в США. Все значения относятся к «свежим» аутологичным ооцитам или эмбрионам, если не указано иное: **А.** Процент аспираций ооцитов в процедурах ИКСИ; **Б.** Процент переноса одного эмбриона (eSET) в зависимости от возраста женщины; **В.** Количество циклов с использованием донорских ооцитов или эмбрионов; **Г.** Количество переносов с использованием суррогатного материнства; **Д.** Процент переносов в соответствии с количеством перенесенных эмбрионов.; **Е.** Процент родов одним плодом, двойней и тройней на перенос. *Суммарное значение не равно 100% из-за округления цифр (Произведен репринт графика с разрешения CDC, Американского общества репродуктивной медицины, Общества ВРТ. Национальный доклад по применению ВРТ, 2014, Атланта, Джорджия, 2016, Министерство здравоохранения и социальных служб США)

Одним из наиболее примечательных свойств ЭКО является постоянное улучшение его эффективности. За последние 30 лет наблюдается заметное повышение частоты родоразрешений на каждый отдельный перенос эмбриона с менее чем 15% в 1986 г. до более чем 35 в 2014 г. (*рис. 31.12*) [89]. Эта тенденция тесно связана с увеличением количества криоконсервированных циклов (см. рис. 31.12) и аналогично с увеличением общего числа ЭКО циклов каждый год (*рис. 31.13*). Среди других заметных тенденций можно отметить рост следующих показателей: частота использования ИКСИ при немужском факторе бесплодия, частота использования метода eSET и частота использования донорских ооцитов или суррогатных матерей (*рис. 31.14, А–Г*). Также наблюдается сокращение количества циклов с более чем 2 перенесенными эмбрионами и, соответственно, уменьшение числа родов двойнями или тройнями (*рис. 31.14, Д–Е*).

Документ «Частота успешных ЭКО в клиниках репродукции и требования к сертификации» от 1992 г. предписывает всем клиникам ВРТ в США обязательно докладывать о количестве успешных попыток ЭКО

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

в Центры по контролю и профилактике заболеваний США. Данные из недавнего Национального доклада по применению ВРТ сообщают о результатах программ ВРТ в 458 клиниках, которые были представлены в правительство [89]. В 2014 г. по всей стране было проведено 208 604 цикла ВРТ. Из них 173 198 циклов (83%) были инициированы с целью переноса по меньшей мере одного эмбриона. Эти 173 198 циклов окончились 57 323 живорождениями (33,1% от общего числа), большинство из которых (61,8%) были одноплодными. Оставшиеся 35 406 циклов (17%) были инициированы с целью кратковременной (< 12 месяцев) или долговременной (≥ 12 месяцев) криоконсервации всех полученных ооцитов или эмбрионов для будущего использования (так называемый цикл создания индивидуального банка замороженных ооцитов или эмбрионов). В настоящее время невозможно подсчитать процент успешного проведения этих циклов, исходя из доступной информации. С тех пор как данный доклад был опубликован, появились новые требования к докладам, запрашиваемым Обществом ВРТ, так что будет возможно проследить общее число беременностей от каждой конкретной стимуляции.

Консультация пациентов перед проведением экстракорпорального оплодотворения

- Возраст женщины является наиболее важным фактором в прогнозировании живорождения после ВРТ, учитывая рост бремени анеуплоидии с возрастом.

Проведение предварительной консультации является весьма важным этапом для пациентов, заинтересованных в лечении при помощи ЭКО. Данная консультация должна проводиться с учетом возраста пациентов как ключевого прогностического фактора живорождения. Как показано на *рис. 31.15*, взятого из Национального доклада по применению ВРТ 2014 г., количество клинических беременностей и живорождений уменьшалось пропорционально возрасту пациентки, а точка с наиболее заметными изменениями приходилась на возраст около 38 лет [89] с одновременным ростом частоты невынашиваний (см. рис. 31.9). Влияние возраста на способность к деторождению ассоциируется в основном с высокой частотой возникновения анеуплоидий ооцитов по мере увеличения возраста. Частота появления эмбрионов с анеуплоидиями соответственно возрасту, показана на *рис. 31.16* [159].

Как отмечалось ранее, диагностика состояния овариального резерва является наиболее часто используемым методом при выборе протокола стимуляции и прогнозировании ответа на терапию гонадотропином, но малоинформативна в отношении клинических исходов [150]. Таким образом, 44-летняя пациентка с нормальным овариальным резервом может давать адекватный ответ на терапию гонадотропином, но при этом частота родов на начало цикла у нее составляет примерно 1% (см. рис. 31.15) [89]. Другие факторы, влияющие на вероятность успеха, включают

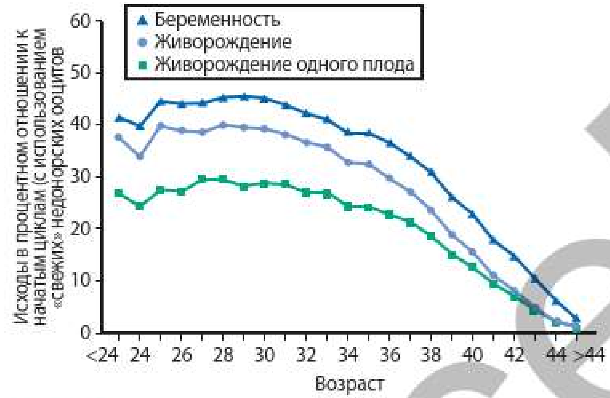


РИС. 31.15. Процент циклов ВРТ, в которых использовались «свежие» аутологичные ооциты или эмбрионы и которые завершились беременностью, живорождениями и живорождением одного плода, в соответствии с возрастом женщины, 2014 г. (Произведен репринт графика с разрешения: CDC, Американского общества репродуктивной медицины, Общества ВРТ. Национальный доклад по применению ВРТ, 2014, Атланта, Джорджия, 2016, Министерство здравоохранения и социальных служб США)

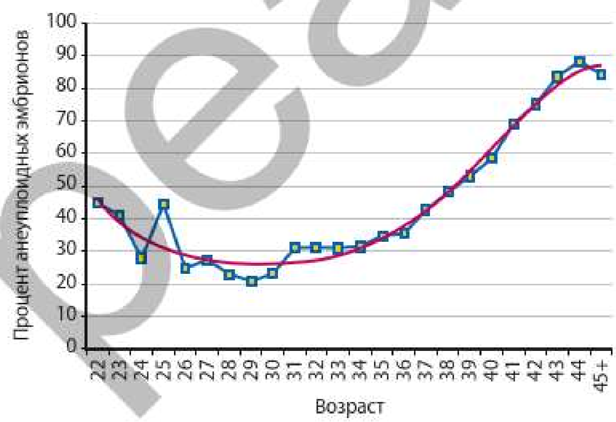


РИС. 31.16. Частота анеуплоидных эмбрионов в зависимости от возраста женщины (Из: Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, et al.: The nature of aneuploidy with increased age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril* 101:656–663, 2014, с разрешения Американского общества репродуктивной медицины)

первичное бесплодие и предыдущие беременности и роды в анамнезе.

Стимуляция яичников

- Протоколы естественного цикла и мягкой стимуляции яичников в США используются редко, и в настоящее время не было отмечено никаких преимуществ, связанных с ними, в отношении КСЯ.
- Протоколы для пациенток с высоким, нормальным и бедным ответом доступны и должны быть выбраны в соответствии с возрастом, результатами оценки овариального резерва и предыдущим ответом на стимуляцию.
- Хотя ХГЧ традиционно используют для финального созревания ооцитов, в циклах с антагонистом ГнРГ существуют другие варианты, например, такие как применение только агониста ГнРГ или двойной триггер аГнРГ/ХГЧ.
- Больше информации об ЭКО в естественном цикле и ЭКО с мягкой стимуляцией содержится в главе 30, ниже представлен лишь краткий обзор.

World peace!

ЭКО в естественном цикле

ЭКО в естественном цикле возможно при тщательном контроле менструального цикла при помощи проведения анализов на гормоны и трансвагинального УЗИ с целью определения момента аспирации доминантного фолликула и получения пригодного для оплодотворения ооцита. Несмотря на то что эта методика является теоретически привлекательной, и именно таким образом началась репродукция с помощью ВРТ, все же ЭКО в естественном цикле ассоциируется с низким процентом беременностей. В одном исследовании 74 таких циклов ооциты были получены лишь приблизительно в 50% циклов, а частота беременностей на цикл составила 3% [160]. В другом исследовании, включавшем 114 процедур ЭКО в естественном цикле, частота беременностей на цикл составила 4% [161].

ЭКО — это лечение, требующее наличия больших ресурсов, и частота беременностей 3–4% на цикл, экономически нецелесообразна. Один довод в пользу данного метода, предложенный защитниками ЭКО в естественном цикле, состоит в том, что ооциты, появившиеся в результате стимуляции, могут иметь высокую частоту анеуплоидий; это беспокойство, однако, ничем не подкреплено. В недавнем проспективном исследовании было продемонстрировано, что частота анеуплоидий бластоцист, полученных в естественном (n = 147; 44%) и стимулированном (n = 6664; 42%; P = 0,81) циклах, не различалась [162]. Частота родоразрешений на «эуплоидный» перенос была аналогичной в естественных и стимулированных циклах (58,7 и 59% соответственно), но в естественных циклах была выше вероятность отсутствия ооцитов для аспирации, бластоцист для биопсии или криозаморозки и эуплоидных эмбрионов для переноса.

Мягкая стимуляция яичников

Несмотря на то что под мягкой стимуляцией яичников понимают разные схемы, этот метод набирает популярность (см. главу 30). Схема может включать использование кломифена или ингибитора ароматазы с 75–150 МЕ гонадотропина; в некоторых источниках сообщается о достаточно высокой суммарной дозе гонадотропина. В нескольких РКИ показано, что среди пациенток как с ожидаемым адекватным, так и с бедным ответом, мягкий подход к лечению с использованием антагониста ГнРГ и низкой дозы гонадотропина может привести к частоте беременностей, сравнимой с таковой в результате длинного протокола применения агониста ГнРГ и традиционной КСЯ [163–165]. Эти исследования ограничены сравнением двух разных схем лечения питуитарной супрессии (агонист против антагониста) и выбором группы сравнения, где применялось лечение, которое обычно не рекомендуется для пациенток с бедным ответом (длинный протокол с агонистом). Кроме того, совокупную частоту наступления беременности при данном подходе еще только предстоит определить. В Европе такой тип лечения применяется более широко, возможно, частично из-за того факта, что во многих странах на законодательном уровне существует ограничение по количеству эмбрионов, которое может быть культивировано, а также по возрастным ограничениям.

Стандартная контролируемая стимуляция яичников

Данный тип лечения наиболее широко используется в США. Он основан на данных, которые показывают, что большее число ооцитов способствует более высокой частоте наступления беременности в любом возрасте. Поэтому успешность лечения зависит ключевым образом от адекватного количества зрелых фолликулов, которые содержат способные к развитию ооциты, что также помогает избежать СГСЯ. В обширных ретроспективных исследованиях утверждается, что для максимального увеличения количества беременностей важно получить достаточное количество эмбрионов, чтобы была возможность селекции. В одном исследовании участвовали 7442 женщины, которые проходили лечение ГнРГ-агонистом в длинном протоколе. Было обнаружено, что наибольшее количество беременностей было достигнуто при 13 извлеченных ооцитов (28%) в цикле [166]. В другом исследовании, включавшем 400 135 ЭКО-циклов (с 1991 по 2008 г.) также была обнаружена зависимость количества беременностей от числа полученных ооцитов. Среднее число ооцитов равнялось 9, что дало 21% живорождений на цикл. Частота живорождений коррелировала с количеством извлеченных ооцитов во всех возрастных группах. Максимальная частота живорождений была достигнута при 15 полученных ооцитах и перестала расти при количестве ооцитов от 15–20. Если было получено более 40 ооцитов, то частота живорождений снижалась [167]. Поэтому основной подход к стимуляции яичников для ЭКО в США состоит в достижении максимального развития множественных фолликулов для того, чтобы иметь возможность селекции эмбрионов, в частности у женщин старшего возраста (> 38 лет), когда частота анеуплоидий увеличивается и одновременно падает процент имплантации.

Препараты, используемые для стимуляции яичников: кломифена цитрат; кломифен и ЧМГ; кломифен и рекомбинантный рФСГ; только ЧМГ; высокоочищенный человеческий ФСГ; только рФСГ и различные комбинации перечисленных препаратов. В сравнении с кломифена цитратом, комбинация кломифена с низкой дозой человеческих гонадотропинов (ФСГ или ЧМГ) увеличивает количество фолликулов, но количество ооцитов и частота наступления беременности ниже, чем ожидается от стандартной стимуляции при нормальном ответе [168]. Хотя данные схемы лечения позволяют прибегнуть к более экономичному варианту стимуляции [169], частота живорождений на перенос достаточно низкая (19%). Поэтому при ожидаемом увеличении частоты живорождений на инициируемую стимуляцию и совокупной частоте живорождений эти варианты лечения уступают в сравнении со стандартной схемой стимуляции одним гонадотропином [170], поэтому не могут быть экономически эффективными.

Далее мы остановимся на протоколах КСЯ, используемых для проведения ЭКО в США. Кроме того, будет

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

рассмотрен процесс принятия решений в отношении выбора конкретного протокола.

Протоколы для пациенток с нормальным и высоким ответом

Протокол десенситизации с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона

При проведении стимуляции яичников основная цель аналогов агонистов ГнРГ или их антагонистов состоит в том, чтобы предотвратить преждевременный подъем уровня ЛГ (вызванный положительным ответом на высокий уровень эстрадиола), пока фолликулы еще не созрели. Соответственно, подавление функции гипофиза уменьшает риск возникновения преждевременной лютеинизации гранулезных клеток и, следовательно, преждевременной овуляции.

Аналоги агонистов ГнРГ отличаются от собственного декапептида ГнРГ по позициям аминокислот 6 и 10. Они устойчивы к распаду, поэтому у них длительный период полувыведения и удлиненный период оккупации рецепторов. Первичное введение аналога агониста ГнРГ ассоциируется с увеличением секреции ЛГ и ФСГ (фаза агониста). Длительное применение приводит к десенситизации и частичной десентизации гипофизарного рецептора ГнРГ, что становится причиной подавления секреции гонадотропинов. В стандартном протоколе десенситизации применение агонистов ГнРГ (0,5–1 мг ежедневно) начинают в середине лютеиновой фазы предыдущего менструального цикла, а стимуляция начинается одновременно или сразу после начала очередной менструации; в это время дозу агониста ГнРГ снижают вполовину (*рис. 31.17; табл. 31.1*). Из-за того, что пролонгированное применение агониста ГнРГ оказывает подавляющее действие на гипофиз, ХГЧ необходим, чтобы инициировать овуляцию; это применимо в отношении пациенток с ожидаемым высоким ответом (об этом пойдет речь далее).

В сравнении с протоколом, где отсутствует супрессия, добавление аналога агониста ГнРГ к протоколам стимуляции яичников для ЭКО-ПЭ ассоциируется с низким уровнем отмены циклов, а также с увеличением количества полученных ооцитов, количества эмбрионов для переноса и частоты клинических беременностей [171, 172]. Например, в одном исследовании было показано, что лечение с использованием агониста ГнРГ (бусерелин) совместно с ЧМГ приводит к увеличению количества полученных ооцитов (9,3 против 6,2), увеличению количества эмбрионов (4,3 против 2,8), а также более высокой частоте клинических беременностей (20% против 14%), в сравнении с лечением кломифеном и ЧМГ [173]. В другом исследовании, где использовали те же препараты, также было продемонстрировано, что схема бусерелин + ЧМГ способствует более высокой частоте беременностей, чем схема кломифен + ЧМГ (36% против 18%) [174]. Тип используемого аналога агониста ГнРГ не является ключевым для достижения лучших результатов. Исследования, в которых применяли агонист ГнРГ — D-Trp6, также показали увеличение частоты наступления беременности в сравнении со стимуляцией без использования агониста ГнРГ [175].

Важно отметить, что при нормальном овариальном резерве протоколы с десенситизацией агонистом ГнРГ дают оптимальное количество ооцитов, но повышают риск СГСЯ в сравнении с протоколами, включающими антагонисты ГнРГ (обсуждается далее). Напротив, при СОР может не быть ответа даже на высокие дозы гонадотропина после десенситизации. В некоторых случаях применение сниженных доз агониста ГнРГ позволяет осуществлять десенситизацию без чрезмерного подавления ответа [176, 177]. В одном РКИ проводилось изучение влияния половинной дозы трипторелина (1,87 мг). Была выявлена адекватная супрессия питуитарной железы, для чего потребовалась меньшая доза ФСГ (42 ± 2 ампулы против 59 ± 4 ампулы), а также при стандартной дозе ФСГ в размере 3,75 мг были получены

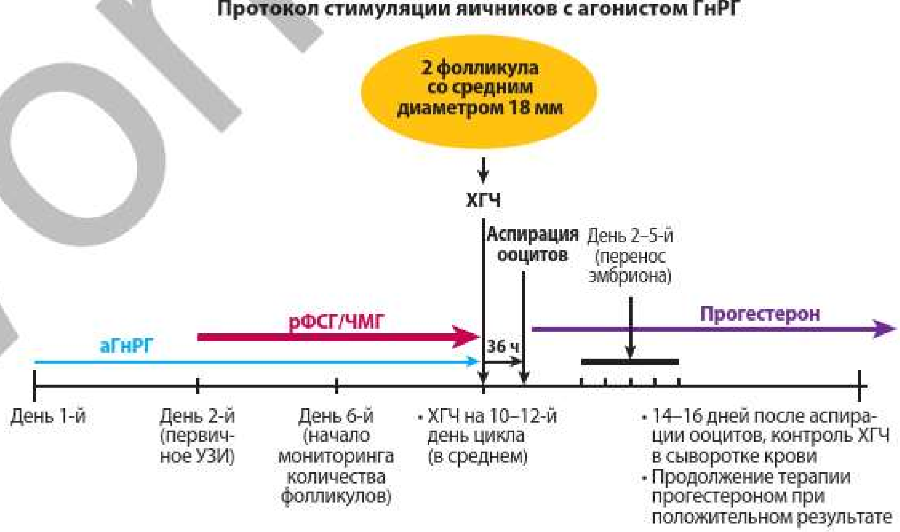


РИС. 31.17. Схематичное представление протокола стимуляции яичников с агонистом ГнРГ при ЭКО (Из: Cheong Y, Ginsburg ES, Macklon N: Protocols for ovarian stimulation. In: Ginsburg ES, Racowsky C, editors: In Vitro Fertilization: A Comprehensive Guide, New York, 2012, Springer Science+Business Media)

World peace!

Табл. 31.1. Краткий обзор протоколов по проведению стимуляции перед ЭКО в зависимости от ожидаемого чрезмерного, нормального или бедного ответа

	Показания	Схема	Инициирующие факторы	Особые примечания
Нормальный или чрезмерный ответ				
Длинный протокол с агонистом ГнРГ	Эндометриоз, аденомиоз, слабое развитие ооцита при использовании лечения с антагонистом ГнРГ	Начать терапию с агонистом ГнРГ с началом лютеиновой фазы или на фоне приема ОК в течение 2–3 недель. Снизить дозу с 0,5 мг до 0,25 мг с началом менструации	Только ХГЧ	Можно использовать разбавленный агонист ГнРГ (0,2–0,1 мг; или 0,1–0,05 мг). Повышенный риск СГСЯ
Антагонист ГнРГ	СПКЯ, ожидаемый чрезмерный (например, у доноров ооцитов), сохранение фертильности, произвольный старт	1–3 недели ОК вместо немедленного начала. Применить антагонист ГнРГ при E_2 > 300 пг/мл или при диаметре доминантного фолликула > 13–14 мм	Только ХГЧ. ХГЧ/агонист ГнРГ. Только агонист ГнРГ	Часто применяется в качестве протокола первого порядка. Комфортный для пациентки (меньше инъекций, меньшая потребность в гонадотропине, меньше контрольных визитов, легкость планирования лечения)
Слабый ответ				
Прайминг эстрадиолом в лютеиновой фазе	Предшествующая десинхронизация пула фолликулов, или бедный ответ на другой тип цикла	С началом лютеиновой фазы применять E_2 до менструации Без ОК • Стандартный старт применения антагониста ГнРГ	Только ХГЧ. ХГЧ/агонист ГнРГ. Только агонист ГнРГ	Можно использовать трансдермальный пластырь или микронизированный эстрадиол перорально
Метод всплеска и микродоза агониста ГнРГ	Альтернативный протокол лечения при слабом ответе	Минимизировать применение ОК (немедленный старт вместо максимальных 7 дней, чтобы избежать чрезмерной супрессии). Старт приема агониста ГнРГ (0,05 мг Q12H) на 2-й день фолликулярной фазы	Только ХГЧ	Может сохраниться желтое тело из предыдущего цикла, что приведет к преждевременному повышению уровня прогестерона. Короткий вводный курс ОК может предотвратить сохранение желтого тела

более зрелые ооциты (10,1 ± 0,54 против 7,4 ± 0,6), зиготы (8,2 ± 0,4 против 6,3 ± 0,4) и эмбрионы (7,8 ± 0,36 против 5,9 ± 0,37). Не было выявлено никакой значимой разницы в частоте беременностей (половина дозы 38,8% против полной дозы 25,3%), имплантаций (22,6% против 13,8%) или невынашиваний (6,1% против 5,0%), хотя прослеживалась тенденция к уменьшению дозы агониста для достижения лучших результатов. Помимо прочего совокупная частота беременностей была значительно выше при более низкой дозе ряда агонистов (56,8% против 35,4%) [178]. Различные вариации длинного лютеинового протокола с полной дозой (1–0,5 мг) или низкой дозой (0,5–0,25 мг/сут) подразумевают использование очень низких доз (0,2–0,1 мг/сут), ультранизких доз (0,1–0,05 мг/сут) и имитацию лютеиновой фазы на фоне приема пероральных контрацептивов.

Протокол с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона

Теоретическая проблема с аналогами агониста ГнРГ заключается в том, что секреция ЛГ стимулируется на начальном этапе лечения, что не согласуется с физиологией нормального менструального цикла. Антагонисты ГнРГ дают возможность резко подавить секрецию ЛГ без первоначального повышения секреции ЛГ [179, 180], т.е. секреция ЛГ может контролироваться в цикле стимуляции. Такой контроль невозможен при использовании агонистов ГнРГ, так как эти препараты следует вводить уже в предыдущем менструальном цикле для достижения полной десенситизации. Антагонисты ГнРГ обладают расширенными заменами аминокислот, в сравнении с нативным ГнРГ, по позициям 1–3 и 6, иногда 8 и 10. Они действуют как ингибиторы рецепторов ГнРГ, составляя конкуренцию эндогенному ГнРГ, что приводит к резкому сокращению секреции гонадотропина в течение 24 ч. Антагонисты ГнРГ обычно применяются в небольших дозах ежедневно (цетрореликс или ганиреликс по 0,25 мг в день подкожно), начиная с 6–8-го дня цикла, или когда доминантный фолликул достигает 14 мм в диаметре [181]; либо примерно на 8-й день цикла вводят большую дозу однократно (цетрореликс, 3 мг подкожно), действие которой длится 4 дня (*рис. 31.18*, см. табл. 31.1) [182]. Оба протокола блокируют спонтанный выброс ЛГ.

Влияние антагониста ГнРГ на стимуляцию яичников зависит от дозы этого антагониста. При небольших дозах супрессия ЛГ минимальна. При больших дозах достигается почти полная супрессия ЛГ. В одном исследовании было изучено влияние шести доз антагониста ГнРГ (ганиреликс) на секрецию ЛГ, а также последующие результаты ЭКО. Применялась фиксированная ежедневная доза рекомбинантного ФСГ [183]. Ганиреликс способствовал зависимой от дозы супрессии не только ЛГ, но также андростенедиона и эстрадиола, а максимальная частота наступления беременности на цикл достигалось при дозе ганиреликса равной 0,25 мг.

Использование оральных контрацептивов (ОК) перед началом применения ангагониста ГнРГ является обычной практикой с целью начала цикла. Первоначальные исследования, благодаря которым было получено одобрение Управления по контролю над продуктами питания и лекарственными средствами

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

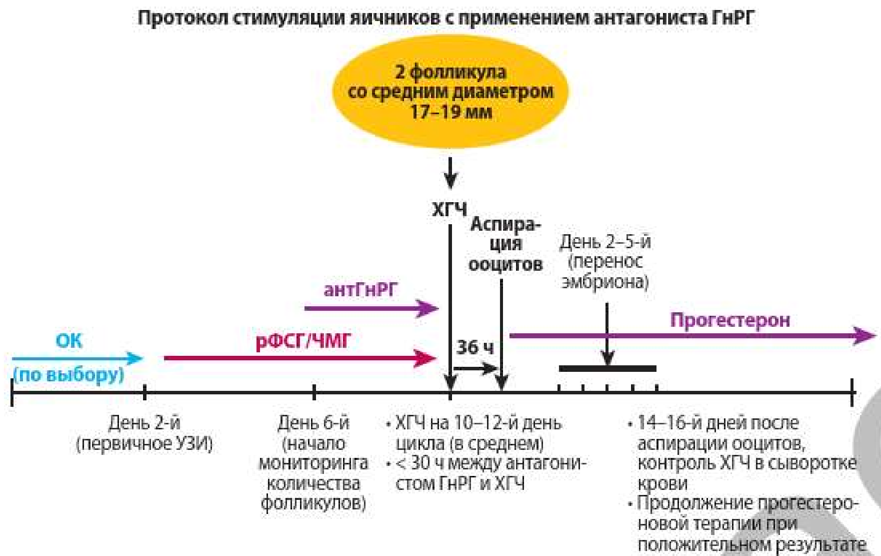


РИС. 31.18. Схематическое представление протокола стимуляции яичников с применением антагониста ГнРГ при ЭКО (Из: Cheong Y, Ginsburg ES, Macklon N: Protocols for ovarian stimulation. In: Ginsburg ES, Racowsky C, editors: In Vitro Fertilization: A Comprehensive Guide, New York, 2012, Springer Science+Business Media)

США, позволили использовать ОК в течение 3 недель перед стимуляцией. РКИ, в котором сравнивалось применение и агониста ГнРГ после подготовки ОК (n = 110 и n = 111 соответственно), и применение антагониста ГнРГ без подготовки ОК (n = 111), показало, что схема ОК + антагонист ГнРГ обладала сходными эффектами со схемой ОК + агонист ГнРГ, но отличалась от третьей схемы. Супрессия, которая следует за применением ОК, была более глубокой в начале стимуляции ($P \leq 0{,}001$), что проявлялось более медленным ростом фолликулов ($P \leq 0{,}001$), более длинной стимуляцией (11,7 и 10,3 дней против 9,4 дней соответственно, $P \leq 0{,}001$), и большей потребностью в рФСГ (2667 и 2222 МЕ против 1966 МЕ, $P \leq 0{,}001$). Во всех трех группах число ооцитов (13,1; 12,9 и 11,5 соответственно) и число качественных эмбрионов (5,1; 5,7 и 5,0 соответственно) было сходным [184]. Метаанализ данных 4 РКИ, в которых приняли участие 847 пациентов, показал отсутствие разницы в частоте развивающихся беременностей [185], хотя продолжительность стимуляции и гонадотропиновой терапии были значительными после применения ОК. В клинической практике пациенткам перед началом цикла с применением антагониста ГнРГ обычно назначают ОК на срок от 7–21 дня. Не у всех пациенток происходит кровотечение отмены после приема ОК, поэтому первичное УЗИ проводится на 2-й день менструации после отмены ОК или на 4-й день после приема последней таблетки ОК, так как у подавляющего большинства женщин к тому моменту кровотечение отмены уже произойдет.

Одной из ценных опций является произвольный старт цикла с применением антагониста ГнРГ, при котором применение гонадотропина начинается в любой день менструального цикла с или без синхронного применения антагониста ГнРГ, чтобы при необходимости способствовать началу лютеолиза [186, 187]. Если антагонист ГнРГ не применен одновременно с гонадотропином, то необходимо сделать это, когда будет достаточный уровень эстрадиола и подходящий диаметр доминантного фолликула, во избежание выброса ЛГ. Данный протокол используется обычно только для случаев сохранения фертильности при онкологических заболеваниях, когда слишком мало времени остается до запланированного лечения с применением гонадотоксичных методов. Предварительные данные по произвольному (n = 35) и традиционному (n = 93) началу лечения с использованием антагониста ГнРГ показало наличие эквивалентного количества зрелых ооцитов и одинаковую частоту оплодотворения [188]. Почти нет данных о последующем развитии эмбрионов или частоте наступления беременности после произвольного начала терапии.

Другая черта данного типа лечения — это прайминг эстрадиолом (орально или внутрикожно) в лютеиновую фазу с использованием с целью синхронизации пула фолликулов и выброса эндогенного ФСГ в ранней фолликулярной фазе, как описано в разделе о бедном ответе.

Как будет показано в следующем разделе, антагонисты ГнРГ имеют ряд преимуществ перед агонистами ГнРГ: количество дней, необходимых для инъекционной терапии, суммарная доза гонадотропина, риск СГСЯ, триггеры окончательного созревания ооцитов, влияние на рецептивность эндометрия. В современной практике протоколы с применением антагониста ГнРГ считаются протоколами выбора для многих пациенток с предполагаемым чрезмерным или нормальным ответом в первых циклах ЭКО.

Протоколы лечения с применением агониста ГнРГ и антагониста ГнРГ

Во многих исследованиях ЭКО указывается на то, что как агонисты ГнРГ, так и антагонисты ГнРГ в протоколах десенситизации ассоциируются с одинаковой частотой отмен циклов из-за преждевременного выброса ЛГ. В кокрановском обзоре 2016 года [189] представлен

World peace!

анализ данных 73 РКИ (n = 12212), в которых сравниваются длинные протоколы с агонистом ГнРГ и антагонистом ГнРГ у женщин с нормальным овариальным резервом. Было обнаружено, что частота отмен была ниже там, где имел место чрезмерный ответ (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,32–0,69; 19 РКИ; n = 4256), а выше — там, где ответ был бедным (ОШ 1,32; 95% ДИ 1,06–1,65; 25 РКИ; n = 5230). Важно отметить, что отсутствуют доказательства статистически значимой разницы в частоте живорождений (ОШ 1,02; 95% ДИ 0,85–1,23; 12 РКИ; n = 2303) или невынашивания (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,82–1,30; 33 РКИ; n = 7022).

Лечение с применением антагонистов ГнРГ часто считают более комфортным для пациенток, во многом благодаря меньшей длительности применения аналогов (5,7 ± 2,3 дней против 25,6 ± 7,6 дней; P < 0,001), более короткой стимуляции (10,6 ± 2,3 дней против 11,4 ± 1,8 дней; P < 0,01) и меньшей суммарной дозы гонадотропина (23,6 ± 8,5 ампул против 25,6 ± 7,6 ампул ЧМГ; P < 0,01) [190].

Кроме того, в метаанализе данных 36 РКИ (n = 7944) отмечено сокращение случаев СГСЯ при применении антагониста ГнРГ почти на 40% (ОШ 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72). Возможные триггеры для финального созревания ооцитов также более разнообразны при использовании антагонистов ГнРГ: ХГЧ, агонист ГнРГ, или ХГЧ в сочетании с ГнРГ. Как описывается далее, эти триггеры дают клиницистам возможность в дальнейшем минимизировать риски СГСЯ у пациенток с чрезмерным ответом, у которых планируется цикл с заморозкой всех эмбрионов или с переносом «свежих».

Наконец, состояние рецептивность эндометрия может быть более физиологичной в циклах с антагонистом ГнРГ. Анализ парных биопсий эндометрия одних и тех же пациенток, проходящих лечение в естественном цикле и с использованием агонистов или антагонистов ГнРГ (в зависимости от выброса ЛГ), показал, что сигнатура по данным микроматричного анализа при применении антагониста ГнРГ больше соответствует таковой при нестимулированном цикле [82]. Например, в циклах с агонистами ГнРГ, только у 15% протестированных генов оказался тот же паттерн дифференциальной экспрессии, что и в нестимулированном цикле; особенно отчеливо подавлению подвергались гены, участвующие в экспрессии клеточного цикла, такие как циклины, семейство белков CDC (контроль клеточного деления), CDK (циклинзависимая киназа) и члены семейства белков E2F. При этом не происходило повышения экспрессии тех генов, для которых это характерно в ественном цикле — генов, участвующих в сигнальном пути TGFb, в пути активации комплемента, в каскаде коагуляции и миграции лейкоцитов. Для сравнения, особенности экспрессии 43% таких генов были сходными при применении антагониста ГнРГ и в нестимулированном цикле.

Протокол лечения при бедном овариальном ответе

Протокол лечения с предварительным праймингом эстрадиолом перед применением антагониста ГнРГ

В одном варианте протокола с антагонистом ГнРГ используется эстрадиол в виде пластыря либо перорально (например, пластыри с 0,3 мг эстрадиола, сменяемые 1 раз в 2 дня, или 4 мг микронизированного эстрадиола перорально ежедневно) в лютеиновой фазе, с последующей супрессией антагонистом ГнРГ (*рис. 31.19*, см. табл. 31.1). После менструации применяется стимуляция гонадотропином с супрессией антагонистом ГнРГ. Гипотетическое преимущество этого подхода состоит в том, чтобы улучшить синхронизацию пула фолликулов путем сокращения размеров антральных фолликулов и уменьшения гетерогенности фолликулярной фазы [191]. С прекращением применения эстрадиола либо с началом менструации, либо с началом приема гонадотропина, гипофиз освобождается от негативного подавления, которое может стимулировать увеличение

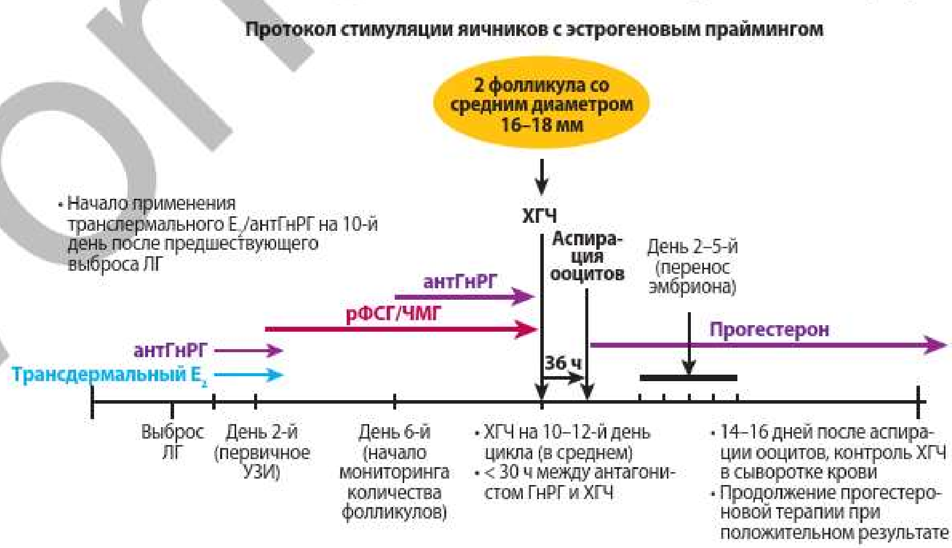


РИС. 31.19. Схематическое представление протокола с праймингом эстрогеном для стимуляции яичников при ЭКО (Из: Cheong Y, Ginsburg ES, Macklon N: Protocols for ovarian stimulation. In: Ginsburg ES, Racowsky C, editors: In Vitro Fertilization: A Comprehensive Guide, New York, 2012, Springer Science+Business Media)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

секреции эндогенного ФСГ; благодаря этому данный протокол как нельзя лучше подходит при бедном овариальном ответе. В одном докладе представлена информация о том, что у пациенток, применяющих лечение согласно данному протоколу, более низкая частота отмены циклов, получено больше ооцитов и больше доступных для переноса эмбрионов, чем в предшествующем цикле [192]. Метаанализ, в котором оценивался цикл с использованием подготовки эстрогеном в лютеиновой фазе, продемонстрировал, что в таком цикле было получено больше ооцитов[193].

Протокол лечения методом всплеска с использованием микродозы агониста ГнРГ

В протоколах десенситизации аналоги агониста ГнРГ обычно начинают применять в лютеиновой фазе цикла, предваряя ЭКО-ПЭ (длинный протокол). В лечении методом всплеска с использованием агониста ГнРГ применение агониста начинается в ранней фолликулярной фазе цикла ЭКО-ПЭ, чаще всего между 1-м и 3-м днями цикла. Применение всплеска задействует как преимущества использования агониста, так и десенситизации. В первые несколько дней лечения, во время ранней фолликулярной фазы, агонист ГнРГ стимулирует эндогенную секрецию ЛГ и ФСГ гипофизом. При продолжающемся применении агониста ГнРГ начинается десенситизация, которая предотвращает преждевременный выброс ЛГ.

Повышенная секреция ЛГ во время всплеска в фолликулярной фазе стимулирует выработку большего количества текального андростендиона, который увеличивает объем субстрата, доступного для ароматизации. Однако увеличенный объем секреции как ЛГ, так и овариального андростендиона может быть не оптимальным, так как по данным некоторых исследований предполагается, что увеличенные уровни циркулирующего ЛГ и интрафолликулярных андрогенов не сопряжены с оптимальным функционированием ооцита [194]. В одном исследовании с участием пациенток, которые проходили лечение с использованием методов десенситизации либо всплеска, концентрация андростендиона в фолликулярной жидкости была равна 27,0 нг/мл против 57,3 нг/мл ($P < 0,05$) соответственно [195]. Увеличенный уровень андростендиона способствует более высокому уровню эстрадиола, а увеличенная секреция ФСГ может способствовать активации фолликулогенеза. Возможны сохранение желтого тела и преждевременная лютеинизация фолликулов, что приводит к клинически значимому увеличению уровня прогестерона в цикле. Такой эффект может быть уменьшен за счет краткого курса применения ОК [196]. В одном исследовании женщины с предшествующим бедным ответом на стандартный длинный протокол десенситизации с агонистом ГнРГ со стимуляцией гонадотропином прошли лечение методом всплеска с использованием микродоз лейпролида ацетата (20 мкг каждые 12 ч), начатого в ранней фолликулярной фазе, также со стимуляцией гонадотропином. В сравнении с предыдущим циклом с десенситизацией, микродоза агониста ГнРГ + гонадотропин привели к более сильной стимуляции, повышенному уровню эстрадиола, повышенному количеству фолликулов и полученных ооцитов [197]. Следует отметить, что у женщин с нормальным овариальным резервом процент отмены циклов выше [198], а частота беременностей ниже при лечении методом всплеска, в сравнении с протоколом десенситизации. В одном большом когортном исследовании, включавшем женщин старше 40 лет с нормальными уровнями ФСГ, лечение методом всплеска с агонистом ГнРГ способствовало снижению частоты родов на цикл в сравнении с лечением агонистом ГнРГ по протоколу десенситизации (15,1% против 21,3%, $P < 0,05$) [199]. В других исследованиях отмечались те же тенденции [200]. Терапию методом всплеска с агонистом ГнРГ не следует использовать в качестве основной при выборе типа овариальной стимуляции у женщин, которые проходят лечение в первом цикле ЭКО или у тех пациенток, у которых присутствует хороший прогноз относительно лечения. Протоколы лечения методом всплеска должны быть использованы в случаях ожидаемого бедного ответа, когда не приходится надеяться, что ответ на протокол десенситизации будет хорошим. Среди других недостатков лечения агонистом ГнРГ методом всплеска можно отметить меньшую гибкость плана лечения (если это не лечение с применением ОК), возможное сохранение желтого тела или преждевременная лютеинизация гранулезных клеток, что приводит к клинически значимому повышению уровня прогестерона в крови, и обязательное использование ХГЧ для финального созревания ооцитов.

Согласно протоколу лечения с помощью микродозы агониста ГнРГ методом всплеска используется разбавленная или пониженная доза препарата. Обычно лечение начинается на 1-й или 2-й день менструального цикла (*рис. 31.20*, см. табл. 31.1). Цель лечения — обеспечить достаточную супрессию во избежание спонтанного выброса ЛГ, но при этом не подавить выброс эндогенного ЛГ и ФСГ, чтобы за счет гипофизарных гонадотропинов усилилась стимуляция яичников. Данный протокол часто используется в первые 2 дня менструации после предварительной терапии ОК, чтобы не допустить сохранения желтого тела с последующим повышением уровня прогестерона в фолликулярной фазе. В РКИ, включавшем 356 пациенток с недостаточным овариальным ответом, которые проходили лечение методом всплеска, оценивались оптимальные дозы гонадотропинов для лечения (450 МЕ против 600 МЕ ЧМГ в пересчете на ФСГ). Интересно, что не было отмечено значительных различий в частоте отмены циклов (26,3% против 19,4%), количестве полученных зрелых ооцитов (4 [0–6] против 4 [2–7]), частоте оплодотворений (62,4% против 57,0%) или имплантаций (29,8% против 30,4%). В соответствии с этим в некоторых программах рекомендуется максимальная доза гонадотропина в день, равная 450 МЕ, так как более высокие дозы не показали большую эффективность и только являлись причиной увеличения расходов на лечение.

В рандомизированных контролируемых исследованиях бедного ответа протокол с микродозой лейпролида ацетата сравнивали с протоколом лечения, в котором используется эстрогеновый прайминг. Было показано отсутствие разницы в частоте клинических

World peace!

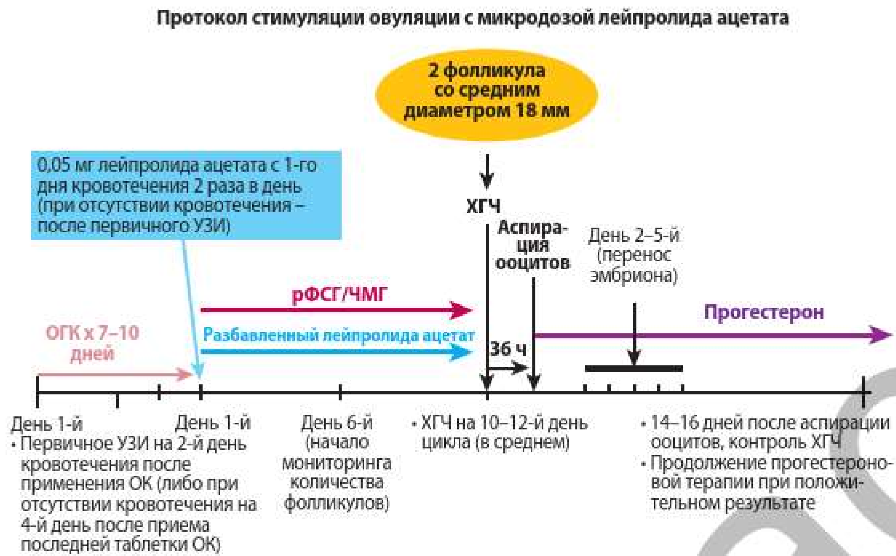


РИС. 31.20. Схематическое представление протокола стимуляции яичников при ЭКО методом всплеска. ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ХГЧ — хорионический гонадотропин человека; ЧМГ — человеческий менопаузальный гонадотропин; ОГК — оральные гормональные контрацептивы (Из: Cheong Y, Ginsburg ES, Macklon N: Protocols for ovarian stimulation. In: Ginsburg ES, Racowsky C, editors: In Vitro Fertilization: A Comprehensive Guide, New York, 2012, Springer Science+Business Media)

беременностей и живорождений [201]. В одном крупном исследовании, охватившем 116 циклов, в протоколе с эстрогеновым праймингом доза гонадотропина была выше (3247,8 ± 634,6 МЕ против 2994,8 ± 611 МЕ), но при этом количество полученных и оплодотворенных ооцитов было аналогичным. Не было зафиксировано никакой значительной разницы между двумя исследуемыми группами относительно частоты имплантаций (9,8% против 7,9%) и клинических беременностей на перенос (16,3% против 15,6%).

Мониторинг «свежих» циклов ЭКО

Специфика рутинного мониторинга цикла различается в зависимости от программы, но основной подход для всех циклов включает в себя первичное обследование и мониторинг во время и после цикла.

В циклах с агонистом ГнРГ документирование секреторной десенситизации происходит путем оценки уровня эстрадиола и прогестерона в крови после начала менструации; уровни эстрадиола и прогестерона должны составлять не более 50 пг/мл и 1,0 пг/мл соответственно (в зависимости от используемого теста). Определение уровня эстрадиола применяется также для того, чтобы исключить наличие функциональных овариальных кист, которые могут появиться в ответ на лечение или способствовать ослаблению ответа на стимуляцию. Простые кисты не всегда отменяют стимуляцию, в отличие от персистирующих или сложных кист диаметром более 3 см, которые требуют предварительного лечения (за исключением установленного эндометриоза и типичных эндометриоидных кист).

Учитывая тот факт, что гипофиз не подавляется в начале цикла с применением метода всплеска или антагониста ГнРГ, обязательным является лишь проведение первичного УЗИ, но при этом нередко выполняют и определение базального уровня эстрадиола и прогестерона, чтобы убедиться в том, что имеет место фолликулярная фаза. Для циклов с антагонистом с применением планового ГнРГ-триггера базовый уровень ЛГ является полезным для прогнозирования адекватного ответа на триггер; значения ЛГ ниже 0,1 мМЕ/мл, которые иногда наблюдаются при длительном применении ОК, в значительной степени связаны с субоптимальным ответом[211].

После первых 3–4 дней стимуляции с использованием гонадотропина проводят последовательные замеры уровня эстрадиола и УЗИ для оценки развития фолликулов и подбора доз препаратов. Также широко применяется контроль над уровнем прогестерона в период стимуляции, так как повышение прогестерона в день введения триггера, по данным ряда когортных исследований, сопровождалось снижением частоты живорождений. Параметры, связанные с повышением уровня прогестерона, включают увеличенное количество фолликулов и более высокое соотношение экзогенных ЛГ:ФСГ, при том что оптимальным является значение от 0,3–0,6 ЛГ:ФСГ [212, 213]. В метаанализе данных 63 исследований (n = 55 199 «свежих» циклов ЭКО) позднее повышение уровня прогестерона негативным образом ассоциировалось с протекающей беременностью или живорождениями; в сравнении с циклами с уровнем прогестерона от 0,4–0,6 нг/мл, незначительное повышение до 0,8–1,1 нг/мл оказывало пагубное воздействие (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,56–0,94) [212]. Клинически значимый порог для повышения прогестерона зависит от лаборатории; но в соответствии с имеющимися данными циклы с прогестероном выше 2 нг/мл при введении триггера могут способствовать большему проценту успешных беременностей с использованием замороженных и предназначенных для отсроченного переноса эмбрионов[214].

Триггер, как правило, вводится, когда хотя бы 1 или 2 фолликула достигли в диаметре 18 мм. Однако зрелые ооциты часто можно получить из фолликулов

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

меньшего размера. В проспективном исследовании, в котором оценивалась зависимость зрелости ооцитов от размера фолликулов, количество зрелых ооцитов обратно коррелировало с размером фолликула в момент аспирации ооцита: более 18 мм (n = 890, 89,9%), 16–18 мм (n = 367, 78,7%), 13–15 мм (n = 236, 72,9%), 10–12 мм (n = 100, 53,0%) и менее 10 мм (n = 34, 47,6%, P < 0,05) [215]. Определение содержания ХГЧ в моче или крови (или содержания ЛГ в крови) после введения триггера (агониста ГнРГ) через день после подъема ЛГ позволяет убедиться перед аспирацией ооцитов, что ответ на триггер был адекватен.

После переноса «свежих» эмбрионов требования к последующему мониторингу минимальны и обычно включают в себя только определение уровня ХГЧ в крови на 14–16-й день после аспирации ооцитов, чтобы определить, произошла ли имплантация.

Окончательное созревание фолликула

Существует несколько триггеров, запускающих окончательное созревание фолликула: мочевой и рекомбинантный ХГЧ, рекомбинантный ЛГ, только агонист ГнРГ, комбинация ХГЧ/агонист ГнРГ и кисспептин. Некоторые варианты (рекомбинантный ЛГ и кисспептин), несмотря на их недоступность для клинического использования в США, включены сюда для полноты списка.

В нестимулированном цикле выброс ЛГ в середине цикла вызывает возобновление мейоза I и способствует переходу к метафазе II, поэтому все триггеры используют ЛГ, гомологичность ЛГ и ХГЧ либо прямо или косвенно стимулируют секрецию эндогенного ЛГ. Рекомендуемое время с момента введения триггера до аспирации ооцитов составляет 36 ч, что основано на длительности интервала от пика ЛГ до остановки метафазы II [216].

Триггер хорионический гонадотропин человека

Прежде чем стали доступны рекомбинантные гормоны, наиболее доступным источником аналога ЛГ был мочевой ХГЧ. Он извлекается из мочи беременной женщины, поэтому данный источник вариативен, и показатели его биоактивности могут колебаться. Он может быть введен внутримышечно или подкожно, и когда он используется отдельно от триггера типа ГнРГ, применяемые в клинической практике дозы ранжируются от 2000–10 000 МЕ.

Приблизительно 15 лет назад рекомбинантный ХГЧ (рХГЧ) стал доступным на рынке. Он производится из трансфектированных клеток яичников китайского хомячка и очищается при помощи иммуноаффинной хроматографии. рХГЧ вводится подкожно в дозе 250 или 500 нмг (где 250 нмг сравнимы с 5000 ЕД мочевого ХГЧ) [217]. Он может быть использован в любом протоколе ЭКО (длинный протокол с агонистами ГнРГ, протокол с микродозой агониста или протокол с антагонистами ГнРГ).

В метаанализе 2016 года сравниваются клинические результаты после индукции окончательного созревания ооцитов с использованием мочевого ХГЧ, рХГЧ или рекомбинантного ЛГ (рЛГ) [218]. Частота развивающихся беременностей/живорождений были одинаковыми для использования мочевого ХГЧ и рХГЧ (ОШ 1,15; 95% ДИ 0,89–1,49; 7 РКИ; n = 1136), а также для ХГЧ и рЛГ (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,51–1,78; 2 РКИ; n = 289). Различий в частоте СГСЯ не было.

Триггер агонист ГнРГ

Когда используется протокол с антагонистом ГнРГ, могут быть рекомендованы другие варианты, включая агонист ГнРГ в качестве стимуляции выброса эндогенного ЛГ из гипофиза. Важно отметить, что пациентки, которые уже лечатся с применением агониста ГнРГ (длинный протокол с аГнРГ или с методом всплеска), а также пациентки с глубокой супрессией ЛГ вследствие длительного использования ОК, не дадут ответ на агонист ГнРГ в качестве триггера. Учитывая короткий период полувыведения ЛГ (примерно 20 мин) и тот факт, что пациентки, у которых в качестве триггера применяют агонист ГнРГ, никогда не подвергаются последующей стимуляции ХГЧ, риск СГСЯ по этой схеме почти полностью отсутствует. В проведенном в 2014 г. метаанализе применение агонистов ГнРГ в качестве триггеров способствовало 85% сокращению риска легкой, умеренной или тяжелой СГСЯ в сравнении с ХГЧ (ОШ 0,15; 95% ДИ 0,05–0,47; 8 РКИ; 989 женщин). Поэтому этот вариант стал наиболее подходящим для доноров ооцитов и других пациенток с избыточным овариальным ответом, например, пациенток с ПКЯ.

Физиологически естественный выброс ЛГ наиболее близок к выбросу под воздействием триггера агониста ГнРГ, так как в этом случает также происходит одновременное высвобождение гипофизарного ФСГ. Значение этого выброса в середине цикла до сих пор не до конца понятно, но известно, что он стимулирует экспрессию рецептора ЛГ в лютеинизирующих гранулезных клетках, а также способствует возобновлению мейоза и росту кумулюса [219]. Наличие подобных плейотропных эффектов подтверждаются результатами нескольких РКИ, где количество полученных зрелых ооцитов после использования агонистом выше, чем после ХГЧ [220, 221].

Весомым недостатком триггера-агониста ГнРГ является недостаточность лютеиновой фазы, если не применяется болюсное введение ХГЧ или усиленная поддержка с применением прогестерона и эстрадиола (обсуждается далее). Как результат, использование агониста ГнРГ в качестве одиночного триггера с ограничено только донорами ооцитов, которые проходят цикл с плановой заморозкой всех ооцитов.

Двухкомпонентный триггер ХГЧ/аГнРГ

Первое РКИ, в котором сравнивались агонист ГнРГ и ХГЧ в качестве триггеров, было преждевременно прекращено из-за 79% ранних выкидышей в экспериментальной группе, несмотря на стандартную лютеиновую поддержку [222]. Последующее РКИ, в котором участвовало 302 пациентки, продемонстрировало, что добавление низкой дозы (1500 ЕД) болюсного ХГЧ к агонисту ГнРГ сохраняло лютеиновую фазу в данных циклах и способствовало увеличению частоты родоразрешений, сравнимых с процентом, получаемым при

Wolfd peace!

дозе ХГЧ, равной 10 000 ЕД [220]. То есть пролонгированное полувыведение ХГЧ (> 24 ч) имеет лютеотропный эффект и поддерживает секрецию прогестерона желтым телом, позволяя осуществлять перенос эмбриона в стимулированном цикле без ущерба для частоты беременностей. Дополнительное использование ХГЧ, даже в низкой болюсной дозе, все же может привести к раннему СГСЯ. В одном ретроспективном исследовании частота СГСЯ составила 8,6% при использовании двухкомпонентного триггера (n= 66) и 0% при использовании только агониста ГнРГ (n = 108; P < 0,01) [223].

Клинические протоколы варьируют в зависимости от дозы лейпролида (1–4 мг однократно, либо дробно в 2 дозы каждые 12 ч) и дозы ХГЧ (1000–2500 ЕД). Относительная эффективность данных типов лечения не исследована.

Триггер кисспептин

Кисспептин — это пептидный гормон, который стимулирует активность ГнРГ. Протеолитическое расщепление кисспептина приводит к образованию кисспептина-54, который связывает парный рецептор G-белка, Kiss1R, в аркуатном ядре гипоталамуса и стимулирует пульсирующую секрецию ГнРГ. Клинические данные в этом отношении ограничены, но предварительное исследование II фазы действия однократной подкожной инъекции кисспептина-54 для стимуляции финального созревания фолликулов у пациенток с чрезмерным ответом подтвердила тот факт, что кисспептин может использоваться в качестве триггера для уменьшения риска развития СГСЯ [224].

Аспирация ооцитов

- Аспирация ооцитов влагалищным доступом является важным этапом в лечения по программе ВРТ. Ее обычно выполняют через 36 ч после введения преовуляторного триггера.
- Зрелость ядра ооцита определяется отсутствием бластулы и присутствием первого полярного тельца. За исключением способности поддерживать развитие жизнеспособного эмбриона, другого маркера для определения цитоплазматической зрелости ооцита нет.
- Созревание *in vitro* (IVM) незрелых ооцитов технически возможно, но пока что эта методика еще не оптимизирована для рутинного использования в условиях клинической лаборатории ЭКО.

Аспирация ооцитов обычно производится под внутривенной анестезией трансвагинально с использованием иглы размером 16 или 17G под контролем УЗИ через 36 ч после введения триггера. Сообщения о наличии ооцитов в фаллопиевых трубах человека после введения ХГЧ позволяют предположить, что временной интервал в 36 ч между введением ХГЧ и аспирацией ооцитов способствует максимальному созреванию ооцитов и минимизирует шанс спонтанной овуляции (*рис. 31.21*). Ранее чем через 30 ч ооциты в доминантных фолликулах могут не созреть. Через 38 ч после введения ХГЧ начинается овуляция, и ооциты могут быть «потеряны» в брюшной полости. Количество



РИС. 31.21. Интервал между инъекцией ХГЧ и процент женщин, у которых произошел фолликулярный разрыв. Количество женщин, участвовавших в исследовании, указано справа от каждого столбика (Из: Edwards RG: Physiological aspects of human ovulation. *J Reprod Fertil* 18 [Suppl]: 87–101, 1973)

полученных ооцитов во многом зависит от количества крупных фолликулов на момент аспирации. В целом, аспирация ооцитов происходит успешно при диаметре фолликулов более 12 мм (*рис. 31.22*) [225].

Перед забором ооцитов происходит подготовка влагалища с помощью обильного орошения физиологическим раствором или антибактериальным средством [226]. Часто применяется профилактическое введение антибиотиков, несмотря на отсутствие РКИ с доказательствами преимуществ такой тактики [227, 228]. Доступ к яичникам через влагалище может быть затруднен в некоторых клинических ситуациях: при ожирении, наличии больших миом, мюллеровых аномалий, предшествующей овариопексии. В таких случаях забор ооцитов может быть безопасно производен под контролем трансабдоминального УЗИ [229] или, как в начале развития технологии ЭКО, с помощью лапароскопии. Независимо от способа аспирации ооцита, их направляют в контейнерах со специальной средой, содержащей буфер HEPES в эмбриологическую лабораторию для изоляции кумулюсных комплексов.

Оценка качества ооцитов

Наиболее правильно оценивать созревание и ядра, и цитоплазмы, потому что оба процесса необходимы для успешного оплодотворения ооцитов и раннего эмбрионального развития. Обычно только 70–80% извлеченных ооцитов достигают созревания ядра (т.е. от них отделилось первое полярное тельце, и они находятся в метафазе II); остальные 20–30% либо находятся в профазе I, либо в метафазе I. После удаления клеток кумулюса и лучистого венца гиалуронидазой перед процедурой ИКСИ созревание ядра становится очевидным благодаря присутствию первого полярного тельца и отсутствию зародышевого пузырька. При традиционном ЭКО созревание ядра определяется косвенно во время проверки оплодотворения, которое подтверждается присутствием пронуклеуса и двух полярных телец. Учитывая тот факт, что не описаны изменения, специфичные для созревания цитоплазмы, доля аспирированных ооцитов, имеющих зрелую цитоплазму, неизвестна. Скорее всего она очень невелика, так как даже после учета множества факторов, участвующих

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

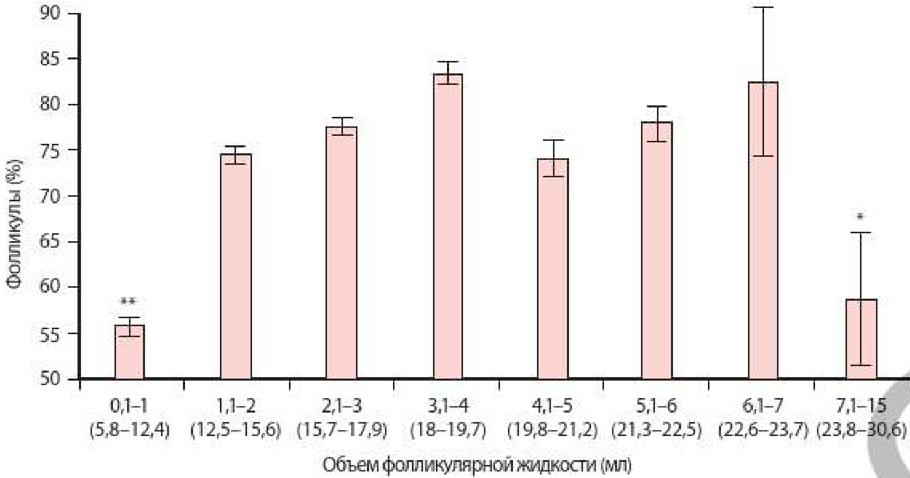


РИС. 31.22. Процент фолликулов, из которых были получены ооциты, в зависимости от размера фолликула. Средний, SEM; *P < 0,01; **P < 0,001. Цифры в скобках — диаметр фолликула в мм, определенный при УЗИ (Из: Wittmaack FM, Kreger DO, Blasco L, et al: Effect of follicular size on oocyte retrieval, fertilization, cleavage, and embryo quality in in vitro fertilization cycles: a 6-year data collection. *Fertil Steril* 62:1205–1210, 1994, с разрешения Американского общества репродуктивной медицины)

в развитии жизнеспособных живых эмбрионов, суммарная эффективность зрелых ооцитов в отношении живорождений составляет всего 5% [229].

Современные методики оценки качества ооцитов можно разделить на две категории: инвазивные и неинвазивные. Инвазивный подход включает биопсию полярного тельца и ПГТ-А и позволяет путем экстраполяции определить хромосомный набор ооцита [231], а также оценить его транскриптом [232]. Неинвазивный подход предполагает визуальную оценку морфологических признаков окружающего кумулюса с помощью светового микроскопа. Во время периовуляционного периода в ответ на выброс ЛГ или экзогенное введение ХГЧ в середине цикла кумулюсные клетки секретируют гликозаминогликаны [233, 234], в результате чего происходит увеличение кумулюса и появляется «лучистость» внутренних клеток лучистого венца. И хотя расположение окружающих кумулюс клеток венца дает общее представление о качестве ооцита [235], этот признак не является абсолютным критерием. О зрелости ядра и выделении первого полярного тельца точнее всего можно судить по визуализации самого ооцита (см. рис. 31.2, C).

Недостаточно полное представление относительно зрелости ооцитов, которое дает морфологическая оценка клеток кумулюса и лучистого венца, стало причиной развития альтернативного неинвазивного подхода к оценке качества ооцитов. Использование поляризованного света для визуализации размера и формы мейотического веретена [236], а также измерение толщины внешнего слоя *zona pellucida* [237] дают лучшие результаты при использовании данного подхода [238]. Однако из-за высокой стоимости поляризационной системы и зависимости результатов от расположения ооцитов, маловероятно, что данный подход когда-либо станет применяться в рутинной практике лабораторий ЭКО.

Созревание ооцитов *in vitro*

Другой подход к забору зрелых ооцитов после стимуляции яичников — это аспирация незрелых ооцитов и их последующее искусственное доведение до зрелого состояния *in vitro* (IVM). В процессе подготовки к процедуре IVM ооциты, находящиеся на стадии развития зародышевого пузырька, извлекаются тогда, когда фолликулы достигнут в диаметре 6–12 мм, либо с использованием ХГЧ-прайминга либо без него [249]. Применение ХГЧ-прайминга может положительно повлиять на вероятность получения зрелых ооцитов после культивирования [249]. Однако такой подход не должен строго ассоциироваться с IVM, так как ооциты могут начать созревать *in vivo* под влиянием ХГЧ. Полученный ооциты обычно культивируются 28–36 ч, чтобы дать время развиться метафазе II [250], тем самым симулируя период времени от выброса ЛГ *in vivo* [251]. Для «отсоединения» незрелого ооцит-кумулюсного комплекса от оболочки гранулезных клеток, покрывающей фолликул, необходима особая уменьшенная игла (размером 19 или 20G, в отличие от игл размером 16 или 17G, которые обычно используются), при этом более низкое давление в насосе может способствовать оптимальной аспирации ооцитов [252].

Эффективность IVM процедуры зависит от того, получают ли ооциты из поликистозных яичников, яичников в естественном цикле или яичников после прайминга небольшой дозой гонадотропина. Существует также значительная вариабельность успеха среди клиник, проводящих данные процедуры, даже если одни и те же процедуры используются для сопоставимых категорияй пациентов [249]. В большинстве исследований указывается, что в то время как более 60% ооцитов после IVM достигают созревания ядра, переходя к метафазе II [249], лишь небольшая часть успешно достигает зрелости цитоплазмы, а значит, и формирования пронуклеуса и начала развития эмбриона. Только 40–80% оплодотворенных ооцитов после процедуры IVM успешно доходят до ранней стадии дробления, а из тех, кто прошел через эту стадию и прошел стадию переноса, лишь менее 15% достигают стадии имплантации [249]. Эффективность еще более низка для ооцитов, созревавших без клеток кумулюса

World peace!

и лучистого венца [253]. Поэтому использование незрелых ооцитов, лишенных данных клеток при подготовке к процедуре ИКСИ, в доступных на сегодняшний день протоколах IVM не рекомендованы [254].

Прежде чем станет возможным надежное использование IVM в программах ВРТ, предстоит преодолеть ряд проблем. Система IVM требует усовершенствования; среда культивирования ооцитов нуждается в опимизации не только путем использования активина-А [255] или эпидермального фактора роста (амфирегулин или эпирегулин) [256], уже показавших свои преимущества. Также требует проведения дальнейших исследований трехмерная система для культивирования в поддержку структурной целостности ооцит-кумулюсного комплекса как в период фазы предвызревания [257], так и во время непосредственного созревания [258, 259]. Кроме того, пока еще не определена оптимальная длительность IVM.

Сбор, оценка и подготовка спермы

- Эякулят обычно используется для проведения ЭКО и заготавливается либо для выполнения классического ЭКО, либо оплодотворения при помощи процедуры ИКСИ, когда используются метод флотации или метод центрифугирования эякулята в градиенте плотности.
- На фоне тяжелой олигоспермии или азооспермии получение тестикулярных и/или эпидидимальных сперматозоидов может обеспечить адекватное количество сперматозоидов для процедуры ИКСИ.

Сбор спермы

Сперму обычно собирают путем мастурбации или иногда путем сексуального контакта с использованием презерватива безе спермицидной смазки. В случаях мужского бесплодия возможно применение методов ретроградной эякуляции, электроэякуляции, биопсии яичек, микробиопсии яичек или эпидидимальной аспирации спермы (см. главу 32). Мужчинам с низкой концентрацией или степенью подвижности сперматозоидов, отсутствием акросомы или при известных нарушениях оплодотворения рекомендовано лечение путем ИКСИ.

Оценка спермы

Оценка качества эякулята начинается с определения времени, которое требуется полученному образцу для разжижения. Качественному образцу необходимо для разжижения около 60 минут при комнатной температуре, хотя довольно часто этот процесс занимает всего 15 минут. После этого жидкий образец подвергается анализу на цвет, объем, вязкость и кислотность. Затем в соответствии с 5-м изданием Протоколов и Критериев оценки ВОЗ оценивается концентрация, подвижность, агглютинация и присутствие инородных клеточных элементов в «свежем», необработанном образце [260]. Морфологическое исследование сперматозоидов может быть выполнено с использованием окрашенного мазка, например по Папаниколау. Оценка морфологических признаков сперматозоидов обычно включает в себя оценку формы головки, дефектов шейки, тела (средней части) и хвостовой части (жгутика) [106] и, как правило, проводится в соответствии со строгими критериями Крюгера.

Табл. 31.2. Референсные пределы ВОЗ для различных параметров семенной жидкости (2010 г.)

Параметр	Нижние референсные пределы*
Объем семенной жидкости (мл)	1,5 (1,4–1,7)
Кислотность	≥ 7,2
Общее количество сперматозоидов (10^6 на одно семяизвержение)	39 (33–46)
Концентрация сперматозоидов	15 (12–16)
Общая доля подвижных клеток (прогрессивная и непрогрессивная)	40 (38–42)
Доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью	32 (31–34)
Морфология сперматозоида (нормальная форма, %)	4 (3,0–4,0)
Жизнеспособность (живые сперматозоиды, %)	58 (55–63)
Иммуногранулотест (подвижные сперматозоиды со сросшимися корпускулами, %)	< 50

Значения представляют собой нижние референсные пределы (5-й процентиль и их 95% доверительный интервал). (Из: World Health Organization: WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, ed 5, Cambridge, 2010, Cambridge University Press.)

Дальнейший анализ может проводиться в зависимости от специфики случая (например, определение наличия антиспермальных антител или оценка жизнеспособности с использованием теста на гипоосмотическое набухание (HOS-тест) [261]. Референсные значения ВОЗ различных характеристик спермы показаны в *табл. 31.2*. Если параметры спермы выходят за пределы референсных значений, то количество выделенных из образца сперматозоидов может быть сопоставлено с частотой оплодотворений и частотой беременностей после проведения традиционного ЭКО [260]. По мере того как количество сперматозоидов в непромытом образце становится ниже 10–20 x 10^6/мл, вероятность возникновения хромосомных аномалий растет [263, 265]. Поэтому необструктивная азооспермия и тяжелая олигоспермия (количество сперматозоидов < 5 млн/мл) являются показаниями для проведения кариотипического анализа (см. главу 32). Интересно, что анеуплоидия сперматозоида увеличивает риск возникновения серьезных морфологических дефектов (например, круглая головка микроцефалия или макроцефалия сперматозоида) и приводит к увеличению вероятности фрагментации ДНК сперматозоида [265].

Подготовка спермы

Для того чтобы извлечь сперматозоиды, образец жидкой спермы обрабатывается путем применения различных техник, в том числе методом флотации и центрифугирования в градиенте плотности полимеров, в результате чего получают так называемый изолят. Применение обеих техник со стандартными образцами спермы способствует получению высокоподвижных сперматозоидов, которые можно использовать для

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

оплодотворения [266]. Однако во многих исследованиях продемонстрировано, что при аномальных параметрах спермы, например при низкой концентрации сперматозоидов, центрифугирование дает лучшие результаты, чем флотация. В одном исследовании образцов спермы, не соответствовавших критериям нормы ВОЗ, метод центрифугирования дал возможность отобрать сперматозоиды, которые по акросомной реакции, по HOS-тесту и зрелости ядра превосходили сперматозоиды, которые были получены методом флотации [267].

При подготовке к инкубации с ооцитами сперматозоиды, полученные путем применения обеих техник, содержатся в обогащенной белком среде в течение 4 ч с целью инициации процесса капацитации. Данный период совпадает с периодом преинкубации ооцитов после их аспирации, который, в свою очередь, способствует стабилизации микротрубочек и созреванию ооцитов [268].

Во время подготовки к процедуре ИКСИ непосредственно перед инъекцией сперматозоиды помещаются в поливинилпирролидон (PVP) для выбора и иммобилизации единственного сперматозоида. Процесс обработки гамет перед их использованием в процедуре ИКСИ описан в главе 32.

Инкубация сперматозоидов с ооцитами, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида и контроль над оплодотворением

- При нормальном оплодотворении образуются два пронуклеуса и два полярных тельца.
- Ооциты, у которых присутствуют менее или более двух пронуклеусов, обычно отбраковываются.

Для стандартного ЭКО количество сперматозоидов, используемое для оплодотворения, варьирует в зависимости от того, где происходит оплодотворение ооцитов — в микрокаплях по 100–200 нмл, в среднем или в большом объеме (обычно 1 мл). При оплодотворении в микрокапле от 25 000–50 000 сперматозоидов приходится на один ооцит, в то время как при оплодотворении в 1 мл около 100 000–300 000 сперматозоидов совмещают с 3–5 ооцитами. У мужчин с нормальными параметрами спермы более высокая концентрация сперматозоидов не влияет на частоту оплодотворений. В целом в исследованиях показано, что совместный инкубационный период ооцита и сперматозоидов продолжительностью от 1–6 ч в отличие от инкубационного периода, длящегося всю ночь, приводит к одинаковым или даже лучшим результатам. Возможно, это происходит из-за того, что ооциты более коротко взаимодействуют с активными формами кислорода, образовавшимися во время инкубационного периода [269].

Примерно через 16–18 ч проверяют, произошло ли оплодотворение ооцитов. Кумулюсные клетки/клетки лучистого венца аккуратно удаляют из ооцита, который затем исследуется под инвертированным микроскопом с 100-кратным увеличением с использованием контрастной микроскопии по Хоффману. Зигота с двумя пронуклеусами (PNs) и двумя полярными тельцами является морфологическим подтверждением того, что процесс оплодотворения произошел нормально. Все ооциты, имеющие менее или более двух пронуклеусов, удаляются. Зиготы с двумя пронуклеусами переносятся в свежую питательную среду либо по отдельности, либо группами.

Для проведения процедуры ИКСИ кумулюсные клеточные массы и остаточные клетки лучистого венца через 3–5 ч после извлечения удаляют при помощи механической и ферментной денудации (с использованием микропипетки и гиалуронидазы). Оценивают степень ядерной зрелости, затем в каждый зрелый ооцит в метафазе II вводят путем микроинъекции один обездвиженный сперматозоид. Более подробно обработка гамет и процедура микроинъекции изложены главе 32.

Процедуру ИКСИ преимущественно назначают для лечения тяжелой формы мужского бесплодия; однако можно назвать и другие показания: предшествующие неудачные попытки оплодотворения при традиционном ЭКО, высокий титр антиспермальных антител, дефицит сперматозоидов в образце, хранящемся в биобанке (например, от пациента, который впоследствии стал бесплодным в результате гонадотоксической терапии), ВИЧ у сердискордантных пар, оплодотворение криоконсервированных ооцитов или ооцитов после IVM или ПГД. Использование ИКСИ в целом или при наличии немужского фактора бесплодия увеличилось за последние 10 лет в такой степени, что 78% всех случаев, о которых сообщалось в Центры по контролю и профилактике заболеваний США в 2014 г., являлись процедурами ИКСИ (см. рис. 31.14, А). В масштабном ретроспективном исследовании в США, в котором 317 996 человек с немужским фактором бесплодия прошли лечение при помощи процедуры ИКСИ (с 1996 по 2012 г.), ИКСИ ассоциировалась с меньшей частотой имплантаций (23,0% против 25,2%; скорректированный относительный риск 0,93; 95% ДИ 0,91–0,95) и живорождений (36,5% против 39,2%, скорректированный ОР 0,95; 95% ДИ 0,93–0,97) [269]. Эти более низкие показатели, вероятно, связаны с геномными параметрами мужчин, чем с самой процедурой ИКСИ.

Системы культивирования эмбрионов

- В настоящее время доступно множество вариантов платформ и коммерческих сред для культивирования; ни один из вариантов не показал каких-либо преимуществ.
- В сравнении с атмосферным кислородом (20%), малое содержание кислорода (5%) может несколько способствовать бластуляции и, соответственно, улучшить общие клинические результаты.

Чашки Петри

Стандартные системы, используемые для культивирования человеческих эмбрионов, не физиологичны. Типичные системы состоят из культуральных чашек, содержащих: 1) 25–50 мкл среды для культивирования

Wolid reace!

либо разлитой по поверхности дна чашки в виде микрокапель, либо залитой в ячейки в дне чашки; 2) большой объем среды, покрывающий всю поверхность дна чашки.

Независимо от того, какой тип среды используется, оба варианта обеспечивают наличие плоской относительно статичной жидкой среды на неподвижном субстрате. Для сравнения, эмбрион, развивающийся в естественных условиях, не только располагается в четырехмерной микросреде, которая является химически очень активной и постоянно меняется (по содержанию цитокинов, питательных элементов, энергетических субстратов, давления кислорода и т.п.), а также контактирует с эпителиальной тканью, насыщенной гликопротеинами [271]. Ввиду нефизиологичного характера современных систем ЭКО, новые системы и технологии для культивирования разрабатываются таким образом, чтобы соответствовать всем физическим и химическим потребностям эмбрионов. Такие технологии включают в себя, например, систему для культивирования Well of the Well (WOW) [272, 273] и микрофлюидный микроканальный подход, который направлен на то, чтобы воспроизвести все этапы процесса ЭКО с минимальным вмешательством со стороны эмбриолога [274, 275]. Однако до сих пор ни одна из этих инноваций не была внедрена в рутинный процесс применения ЭКО, и не ясно, влияет ли данная технология на увеличение выживаемости эмбрионов и, следовательно, на частоту имплантаций, в сравнении с традиционными системами культивирования.

Среда для культивирования эмбрионов

Значительный прогресс в разработке сред для культивирования при ЭКО был достигнут с 1970-х гг., когда был культивирован первый жизнеспособный эмбрион человека. В отличие от среды Хама F-10 или сбалансированного солевого раствора Эрла, дополненного сывороткой материнской крови, которые использовались в те дни для ЭКО, сейчас доступно множество коммерческих сред для культивирования эмбрионов [276, 277].

До появления этих сред попытки культивировать эмбрион человека до стадии бластоцисты требовали использования питающих клеток, чтобы преодолеть блокировку стадии дробления [278]. Но лишь 1990-е гг. ознаменовались заметным прогрессом благодаря использованию двух разных подходов: «возвращению к природе» и «пусть эмбрион выбирает» [277]. Оба этих подхода способствовали успешному культивированию эмбрионов человека до стадии бластоцисты без помощи питающих клеток.

«Природный» подход основывается на оценке характеристики энергетического субстрата в фаллопиевых трубах и маточной жидкости. Результаты показали, что в отличие от фаллопиевых труб концентрация глюкозы в маточной жидкости была относительно высокой, а концентрации лактата и пирувата относительно низкими [279]. Данные наблюдения привели к разработке двух видов сред, основанных на указанных выше различиях, которые используются поочередно для поддержания формирования бластоцисты: первая среда (с относительно высоким уровнем лактата и пирувата) используется с 1-го по 3-й день культивирования, а вторая среда (с относительно высоким уровнем глюкозы) — с 3-го дня культивирования [280]. В результате получается парная среда для культивирования, в которой последовательно используются питательные среды.

Подход «пусть эмбрион выбирает» основан на определении доли сформированных бластоцист на основе систематических корректировок состава среды в процессе проведения многочисленных экспериментов с использованием симплекс-метода [281]. В результате была разработана единая питательная среда для культивирования эмбриона человека с 1-го по 5–6-й день. Эта система обычно называется одноступенчатой.

Многочисленные исследования указывают на эффективность обоих систем — одноступенчатой и двухступенчатой — для культивирования человеческого эмбриона до стадии бластоцисты [282, 283]. Весомые доказательства свидетельствуют о том, что ни одна из систем не превосходит ничем другую; более того, в метаанализе 2016 г. не было отмечено никакой разницы в частоте развивающихся беременностей на случайно выбранную женщину (ОР 0,9; 95% ДИ 0,7–1,3; 2 РКИ; n = 246) [284]. Использование одноступенчатой питательной среды коррелировало с более высокой долей сформированных бластоцист на каждую рандомизированную зиготу/ооцит, но не отражалось на доле высококачественных бластоцист. Совокупная частота беременностей при использовании двухступенчатой системы питательной среды пока еще не исследована.

Оптимальная температура, кислотность и давление кислорода для культивирования *in vitro*

Культивирование человеческого эмбриона, как и других клеток млекопитающих, обычно происходит при температуре 37 °C. Существует небольшое количество данных, что температура яичников и преовуляторных фолликулов на 1–2 °C ниже, чем остальное тело [285], а также, что частота оплодотворений и клинических беременностей может увеличиваться при более прохладной окружающей среде [286]. Единственное на сегодняшний день исследование, в котором сравниваются родственные эмбрионы, культивированные при температуре 37 °C и при физиологически, возможно, более комфортной температуре в 36 °C, показали, что при более высокой температуре частота формирования бластоцист увеличивалась [287]. Следовательно, по крайней мере, на сегодняшний день 37 °C является наиболее предпочтительной температурой для культивирования в лабораторных условиях.

Оптимальная для ЭКО кислотность не определена. Многие производители коммерческих питательных сред рекомендуют проводить культивирование при pH от 7,2–7,4, причем эти рекомендации могут варьироваться в зависимости от того, на какой стадии ЭКО используется среда (оплодотворение, стадия

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

дробления или продленное культивирование). Очень важно отметить, что кислотность внешней среды не отражает степень кислотности внутренней среды внутри эмбриона, и разный уровень лактата, пирувата и некоторых аминокислот в питательной среде может стать причиной различий во внутриклеточной буферизации. Соответственно, идеальный уровень pH для каждой среды свой и фактически может быть определен для каждой отдельной лаборатории во время проведения рутинного контроля качества. Кислотность может быть скорректирована путем изменения давления CO_2 в инкубаторе или изменения концентрации протеина. Что касается параметров работы инкубатора важно помнить, что шкала кислотности логарифмическая. Поэтому изменение на 0,2 единицы pH — это изменение в концентрации H^+ более чем на 60% [288].

Относительно оптимального для культивирования эмбриона человека давления кислорода доступно больше информации. Обычно эмбрионы культивируются в условиях атмосферного кислорода (20%), но за последние 10 лет произошла смена парадигмы, и теперь считается, что эмбрионы можно культивировать при более низком содержании кислорода (5%), которое способствует развитию бластоцист и повышению частоты наступления беременности. Более 20 лет назад был отмечен негативный эффект 20% кислорода на развитие бычьих эмбрионов *in vitro* [289], а эксперименты на мышах доказали, что это воздействие необратимо [290]. Результаты проспективного рандомизированного исследования, согласующиеся с этими наблюдениями, показали, что культивирование эмбрионов в условиях низкого содержания кислорода (в отличие от атмосферного) приводит к значительному увеличению частоты преобразования зигот в бластоцисты (47,8% против 42,1%; P = 0,02), а также частоты живорождений (42,1% против 32,2%; P = 0,04) [291]. Результаты метаанализа данных 2016 г. продемонстрировали небольшое увеличение частоты клинических беременностей (ОШ 1,11; 95% ДИ 1,04–1,18; 9 РКИ; n = 5501) и живорождений (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,04–1,25; 8 РКИ; n = 5401) после культивирования при низком давлении кислорода [292]. Влияние низкого кислородного давления на частоту наступления клинических беременностей сохранилось при субанализе дробления по отношению к переносу бластоцист, однако в отношении живорождений это влияние было явным только после переноса бластоцисты (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,02–1,66; 1 РКИ; n = 160). Поэтому положительный эффект от влияния низкого кислородного давления может проявиться только 3 дня спустя (в соответствии с временем активации генома эмбриона, а также в соответствием с моментом, когда эмбрион попадает в полость матки при естественном оплодотворении), однако это предположение требует дальнейшего изучения. Так как уровень давления кислорода в матке человека равен приблизительно 2% [293, 294], то существует необходимость установить, будет ли дальнейшее уменьшение давления кислорода в инкубаторе оказывать благоприятное воздействие на продленное культивирование.

Единичное и групповое культивирование

Результаты культивирования в наблюдениях на животных и у человека показывают, что частота образования бластоцист может увеличиваться, когда эмбрионы культивируются совместно [295–299]. Например, в одном исследовании описывается процесс, при котором человеческие родственные зиготы были случайным образом помещены в индивидуальную среду (1 эмбрион на 1 лунку) для культивирования, и в групповую (3–5 эмбрионов на 1 лунку); у эмбрионов в групповой среде значительно увеличивалась вероятность перейти к стадии бластулы (212/380, 55,8% против 124/304, 40,8%; P < 0,001) и образовать высококачественные бластоцисты (122/154, 79,4% против 66/96, 68,8%; P < 0,05). Плотность эмбрионов в групповой питательной среде не влияла на бластуляцию; частота образования бластоцист была одинаковой для систем, где находились 3, 4 или 5 эмбрионов: 104/178 (58,4%), 74/141 (52,5%) и 34/60 (56,7%) соответственно. Никаких различий в частоте клинических беременностей или живорождений не было выявлено, но сила исследования была достаточно низкой для данных конечных результатов. Необходимо отметить, то во многих ЭКО-лабораториях эмбрионы культивируются в индивидуальных микрокаплях, чтобы была возможность следить за их развитием, начиная со стадии образования двух пронуклеусов (2PN).

Сохранение культуры в «непотревоженном» состоянии и роль обновления среды на 3-й день культивирования

С появлением технологии покадровой съемки стало возможным проводить культивирование эмбриона с момента процедуры ИКСИ до момента его переноса, криоконсервации или отбраковки, не извлекая систему из инкубатора. Учитывая, что такие факторы, как степень освещения, перепады температуры и атмосфера, могут оказывать повреждающее влияние на эмбрион, сохранение культуры в «непотревоженном» состоянии предпочтительнее, чем многократные ее перемещения с целью морфологической оценки и обновления питательной среды. Кроме того, существуют ограниченные данные относительно того, нужно или нет заменять среду на 3-й день при продленном культивировании. Смена среды может предотвратить накопление токсичных метаболитов, таких как аммиак, но может и нивелировать положительный эффект от аутокринных эмбриотропных веществ.

Сохранение культуры в «непотревоженном» состоянии сравнивалось со стандартной методикой, предусматривающей морфологическую оценку и обновление питательной среды на том же носителе на 3-й день, только в одном проспективном исследовании. В РКИ 2016 г. были рандомизированы донорские ооциты, которые сразу после проведения ИКСИ были помещены либо в одноступенчатую среду до 5-го дня, либо в ту же одноступенчатую среду, но с проведением ее замены на 3-й день. Все эмбрионы одной когорты прошли процесс культивирования в одной и той же системе с покадровой съемкой. В обеих группах частота образования

бластоцист была почти одинаковой (без смены среды 66,8%; со сменой среды 68,3%); также не было разницы в частоте получения высококачественных бластоцист и имплантаций [300]. Таким образом, исходя из ограниченных доступных данных, можно заключить, что культура эмбрионов, полученная при использовании одноступенчатой «непотревоженной» среды, эквивалентна культуре, полученной в такой же среде, но обновленной на 3-й день культивирования.

Оценка качества эмбрионов

- Существуют инвазивные и неинвазивные методы оценки с целью отбора эмбрионов.
- Во многих лабораториях статичная морфологическая градация остается основным методом оценки качества эмбрионов. При этом другие виды анализа, включая ПГТ-А (с использованием биопсии трофэктодермы или с исследованием образца среды), имеют хорошие перспективы.
- Среди пациенток с достаточным количеством эмбрионов для биопсии применение ПГТ-А может способствовать увеличению частоты имплантаций на перенос.

Несмотря на значительный прогресс лабораторных и клинических параметров ЭКО, все еще стоит вопрос о том, как выбрать наиболее качественный эмбрион. Основной целью при оценке качества эмбрионов является идентификация маркеров, которые могут помочь спрогнозировать частоту наступления беременностей более точно, чем возраст женщины и количество перенесенных эмбрионов [301]. Такие маркеры должны способствовать повышению эффективности протоколов по переносу одного эмбриона и уменьшению риска многоплодных беременностей [302]. Как в отношении оценки качества ооцитов, так и в отношении оценки качества эмбрионов, подходы делятся на две большие категории — инвазивные и неинвазивные.

Инвазивные методы при отборе эмбрионов

Преимплантационное генетическое тестирование-А

Число копий хромосом может быть определено путем анализа биоптатов первого и второго полярного телец, бластомера или трофэктодермы. Анеуплоидию можно также выявить путем стандартного метафазного цитогенетического анализа с использованием трипсинового гидролизата и красителя Гимзы, методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), путем анализа однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), сравнительной геномной гибридизации (aCGH), количественной ПЦР (qPCR), а также при помощи секвенирования нового поколения (NGS). Некоторые из этих методик могут также выявлять полиплоидии, мозаицизм и хромосомные структурные аномалии, типа инверсий или сегментных анеуплоидий (известных как микродупликации или делеции). Более детальное обсуждение этих методик, включая относительную ограниченность их эффективности, см. в главе 32. В настоящей главе мы сфокусируемся на клинических исходах после биопсии и отбора эмбрионов при помощи ПГТ-А.

В современной практике ЭКО для обнаружения анеуплоидии используются только анализы SNP, aCGH, qPCR и NGS. И хотя метод FISH все еще применяется в некоторых клиниках для выявления транслокаций, его повсеместное применение довольно сильно сократилось после публикации результатов РКИ 2007 г., в котором говорилось о том, что у женщин в возрасте 35–41 лет без неудачных ЭКО циклов в анамнезе биопсия эмбрионов на стадии дробления с целью ПГТ-А методом FISH сопровождалась более низкой частотой живорождений в сравнении с отбором эмбрионов путем традиционной морфологической оценки (23,7% против 35,1%; ОШ 0,68; 95% ДИ 0,50–0,92) [303]. Это неблагоприятное воздействие преимплантационного генетического скрининга (PGS) было в дальнейшем подтверждено еще в трех последовательно проведенных РКИ [303–306].

Биопсия полярных телец и биопсия эмбрионов на стадии дробления больше не применяются в повседневной практике. Исследование результатов применения биопсии с последующей aCGH обоих полярных телец, бластомеров и трофэктодермы показало, что чувствительность прогнозирования состава хромосом в бластоцисте в пересчете на хромосому была значительно ниже для биопсии полярных телец (50/81, 61,7%; 95% ДИ 50,3–72,3) в сравнении с биопсией на стадии дробления (70/81, 86,4%; 95% ДИ 77,0–93,0; P = 0,001) [307]. Суммарная точность результатов была также значительно ниже для биопсии полярных телец (424/483, 87,8%; 95% ДИ 84,5–90,6 против 455/483, 94,2%; 95% ДИ 91,5–95,9; P = 0,001). Кроме того, анализ биоптатов полярных телец не позволяет различать нерасхождение хромосом от преждевременного разделения сестринских хроматид, результатом чего может стать ложное заключение об анеуплоидии [308]. В парном исследовании двойного переноса родственных эмбрионов, подвергнутых и не подвергнутых биопсии, частота имплантаций зависела от биопсии бластомеров (31% с биопсией против 53% без биопсии, P = 0,035), и практически не зависела от биопсии бластоцист (52% против 54%, P = 0,80) [309]. Более того, при биопсии трофэктодермы, в связи с более низкой частотой выпадения аллелей и неудавшихся амплификаций, было получено меньше неточных результатов (5% против 16%; P < 0,001). Стоит отметить, что бластоцентез может также сопровождаться анализом свободной эмбриональной ДНК; на настоящий момент объем информации по проведению этой процедуры ограничен. В проспективном исследовании 51 бластоцисты, у которых проводилась биопсия трофэктодермы и бластоцентез, частота совпадений на хромосому составила 96,6%, но при этом ДНК удалось выделить лишь в 76,5% образцах жидкости из полости бластулы [310]. Соответственно, биопсия трофэктодермы либо на 5-й, либо на 6-й день развития эмбриона стала стандартным анализом во многих лабораториях.

К настоящему времени проведены три РКИ комплексного хромосомного скрининга; все они показали лучшие клинические результаты после переноса

Worldbreeze!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

эуплоидного эмбриона [311–313]. Метаанализ этих исследований (n = 659) показал, что отбор эмбрионов при помощи ПГТ-А, в сравнении с традиционной морфологической оценкой, был связан с более высокой (ОШ 1,29; 95% ДИ 1,15–1,45) и с более устойчивой (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,21–1,60) частотой имплантаций [314]. При этом в одном из этих исследований, как отмечается далее в разделе «Элективный перенос одного эмбриона», указывается на то, что перенос одного эмбриона, прошедшего хромосомный анализ, приводит к такой же частоте живорождений, как и перенос двух непроверенных эмбрионов, и при этом исключает риск многоплодных беременностей и акушерских осложнений [315]. Таким образом, ПГТ-А может способствовать оптимизации применения элективного переноса одного эмбриона.

Несмотря на то что результаты действительно обнадеживающие, все еще остается ряд вопросов относительно рутинного применения ПГТ-А: 1) не определен оптимальный вариант лечения пациенток с бедным ответом и тех, у кого слишком мало бластоцист для проведения биопсии; 2) скудные данные относительно рентабельности данного подхода; 3) что делать с мозаичными эмбрионами и эмбрионами, имеющими нарушения, значимость которых не ясна; 4) различия в представлении данных при использовании различных методов диагностики; 5) недостаток данных по акушерским, неонатальным и долгосрочным показателям безопасности для детей, рожденных после биопсии трофэктодермы.

Неинвазивные методы при отборе эмбрионов

Неинвазивные методы включают: морфологическую оценку по стандартной системе градации или с применением метода покадровой съемки, а также проведение скрининга использованной культуральной среды на наличие метаболических сигнатур и ДНК.

Стандартный морфологический анализ

Несмотря на некоторые ограничения в определении качества эмбриона с помощью световой микроскопии, морфологическая оценка остается первоочередным подходом при оценке жизнеспособности эмбриона. Человеческие эмбрионы развиваются по особому хронологическому плану, во время которого достигаются определенные точки, характеризующиеся определенными морфологическими особенностями (*табл. 31.3*).

Стандартизированная шкала оценки стадии дробления подробно описана [316]. В прошлом морфологическая оценка эмбриона проводилась только 1 раз — в течение нескольких часов стадии дробления на 2-й или 3-й день развития. Такая оценка включала в себя подсчет количества клеток, оценку степени фрагментации (обычно оценивалась доля от объема всего эмбриона), питтинг цитоплазмы, компактность, симметрия бластомеров с точки зрения их размера и формы, отсутствие вакуолей и многоядерности. Доказано, что каждый из этих параметров имеет некоторую ценность при прогнозировании качества эмбриона и частоты наступления беременности [317–319], однако количество клеток, степень фрагментации и симметрия остаются наиболее часто используемыми характеристиками эмбрионов на стадии дробления. В сравнении с 8-клеточными эмбрионами без фрагментации, симметрия которых близка к совершенной (например, бластомеры одного размера и одинаковой формы), эмбрионы с малым количеством клеток и фрагментацией, но при этом асимметричные характеризуются низкой частотой имплантаций [319], которая понижается еще больше по мере повышения степени фрагментации.

Помимо информации, которую дает оценка на 3-й день после оплодотворения, оценка на 1-й день показывает наличие взаимосвязи между потенциалом к имплантации и морфологией предзиготы (размер пронуклеуса, размер и число предъядрышек, вид цитоплазмы) через 16–18 ч после оплодотворения [320–322], а также способность эмбрионов к завершению первого мейотического деления через 27 ч после оплодотворения (так называемая ранняя стадия дробления) [323, 324].

К 5-му дню эмбрионы обычно считаются высококачественными, если они способны достигнуть стадии бластоцисты через 120 ч после оплодотворения, обладают оформленной трофэктодермой, окружающей увеличенную полость, заполненную жидкостью, а также имеют компактную внутреннюю клеточную массу (ВКМ) [325]. У эмбрионов, у которых бóльшая степень расширения полости бластулы, частота имплантаций выше. Кроме того, важен также тайминг бластуляции: переносы на 5-й день имеют более высокую вероятность имплантации, чем переносы эмбриона, находящегося на той же стадии развития, на 6-й день, скорее всего из-за десинхронизации между эмбрионом и эндометрием [326, 327]. Перенос эмбрионов с отсроченной бластуляцией в последующем криоцикле может способствовать ослаблению данного эффекта. В одном обширном ретроспективном исследовании сравнивали частоту имплантаций относительно стадии развития после переноса «свежих» (n = 1010) или витрифицированных бластоцист (n = 1270) [328]. Оказалось, что эмбрионы поздних стадий развития или

Табл. 31.3. Хронология развития эмбриона от предзиготного состояния (оплодотворенной яйцеклетки) до имплантированной бластоцисты, а также расположение продукта зачатия в органах репродуктивной системы

Стадия развития	День после оплодотворения	Расположение в органах репродуктивной системы
Предзигота	0	Фаллопиевы трубы
2-клеточный эмбрион	1	Фаллопиевы трубы
4-клеточный эмбрион	2	Фаллопиевы трубы
8-клеточный эмбрион	3	Маточно-трубное соединение
Морула	4	Интерстициальный (интрамуральный) отдел фаллопиевой трубы
Бластоциста	5–6	В полости матки
Имплантированная бластоциста	6–7	В полости матки

World peace!

подвергнутые хэтчингу имели одинаковый потенциал к имплантации (29,8% против 27,4%, P > 0,05) в «свежих» циклах и криоциклах, а эмбрионам более ранних стадий была свойственна значительно более высокая частота имплантаций в криоциклах (45,0% против 24,8%, P < 0,001). Аналогично морулы и ранние бластоцисты имели весьма низкий процент вероятности имплантации при «свежем» переносе (3,1–8,0%), но при более длительном культивировании и криоконсервации на 6-й день частота имплантаций была значительно выше, чем при переносе на 5-й день в «свежем» цикле (21,9% против 24,7%, P < 0,001). Таким образом, продленное культивирование и криоконсервация бластоцист может способствовать повышению частоты имплантаций в сравнении с переносом в «свежем» цикле, где частота имплантаций ниже из-за асинхронии между эндометрием и стадией развития эмбриона.

Еще один важный оценочный критерий на стадии бластоцисты — это качество трофэктодермы. Интересно, что ретроспективные данные показывают бо́льшую ценность этого параметра в сравнении с качеством внутренней клеточной массы для прогнозирования имплантаций и живорождений [329–331]. В одном исследовании с участием 694 единичных перенесенных бластоцист частота живорождений составила 57, 40 и 25% для трофэктодермы, оцененной как A, B и C соответственно (P < 0,001). При этом оценка ВКМ не коррелировала с клиническими результатами при многофакторном анализе [330]. Как показывает биопсия на 5-й или 6-й день, оба показателя (качество ВКМ и трофэктодермы) имеют слабую связь с частотой анеуплоидий [322].

Система покадровой съемки

Учитывая описанные преимущества независимой морфологической оценки в определенные дни культивирования, во многих исследованиях были также представлены данные о возможной дополнительной значимости оценки в последующие дни культивирования. Такой подход позволяет выстроить морфологическую базу данных по каждому эмбриону, что в свою очередь поможет улучшить отбор эмбрионов. И хотя в некоторых исследованиях утверждается об отсутствии преимуществ оценки эмбрионов в другие дни, кроме третьего, непосредственно перед переносом [333], в других работах указывается на то, что использование многокомпонентных систем может способствовать наилучшей оценке эмбрионов [334].

С появлением системы покадровой съемки, при которой изображения получают через установленные временные интервалы (каждые 5–20 минут), динамика развития эмбриона человека была описана довольно подробно. В зависимости от системы, изображения появляются уже с автоматическим описанием либо описываются эмбриологом вручную. Обеспокоенность, что развитие эмбриона может быть нарушено под воздействием постоянного, хотя и малоинтенсивного освещения, которое необходимо для работы системы, не подтвердилась. Это стало ясно при анализе развития родственных зигот, одна из которых была культивирована в стандартном инкубаторе, а другая — в системе покадровой съемки [335, 336]. Ретроспективный анализ эмбрионов, культивированных с использованием системы покадровой съемки, показал, что спрогнозировать развитие эмбриона до стадии бластоцисты с вероятностью более 93% можно на основе трех параметров: длительность первого цитокинеза, временной интервал между первым дроблением и началом второго дробления (от 1- до 2-клеточного эмбриона), синхронность бластомеров во время второй стадии дробления (от 2- до 4-клеточного эмбриона) [337]. В то время как благодаря нескольким из этих параметров можно спрогнозировать процесс образования бластоцисты, некоторые из них позволяют прогнозировать потенциал имплантации [338]: длительность первого цитокинеза, время до образования стадии 2-клеточного, 3-клеточного, 5-клеточного эмбриона; аномальное дробление (например, деление одной клетки на три дочерние клетки); обратное дробление (две дочерние клетки объединяются в одну) [339–344]. Некоторые из этих параметров были включены в иерархическую классификационную систему для выбора эмбриона [345]; однако ни один из алгоритмов выбора нельзя считать универсальным. Более того, клиническая эффективность метода покадровой съемки подвергается сомнению в ряде недавних исследований [346–349]. Ни одно из этих исследований не продемонстрировало улучшение клинической частоты наступления беременности после дополнительного использования данного метода для отбора эмбриона. Соответственно, несмотря на то что в некоторых ВРТ-программах этот метод используется, весомых доказательств в его поддержку нет. Будущие исследования новых маркеров развития эмбрионов или альтернативных комбинаций ранее описанных маркеров могут способствовать более глубокому пониманию того, как наилучшим образом (если это вообще нужно) интегрировать параметры, доступные при использовании метода покадровой съемки, в алгоритмы выбора эмбриона.

Метаболомика

Небольшие молекулы в использованной среде для культивирования можно распознать при помощи нескольких методик, включая тандемную масс-спектрометрию (ТМС), ядерный магнитный резонанс, а также рамановскую и ближнюю ИК-спектроскопию. В нескольких работах был представлен анализ маркеров-кандидатов на выживаемость в среде для культивирования, таких как растворимый человеческий лейкоцитарный антиген (sHLA-G) [350], маркеры метаболизма аминокислот [351, 352], маркер захвата глюкозы [353] и специфические максимальные уровни белков, определяемые с помощью протеомного анализа, которые связаны либо с неудачей, либо с успехом имплантации [354]. Три РКИ пытались ответить на вопрос, может ли выбор эмбриона с использованием дополнительного метаболомного анализа влиять на повышение частоты наступления беременности [355–357]. Два из трех РКИ были досрочно прекращены, так как в первом РКИ была показана нулевая результативность для основного исхода, а во втором — прекращено использование основного метода. Ни в одном из этих РКИ не было

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

продемонстрировано клинической или статистической значимой разницы в частоте текущих беременностей после переноса эмбриона на стадии дробления или бластоцисты с использованием метаболомного анализа. Но все же такие подходы позволяют надеяться на их полезность в качестве инструментов для определения маркеров адекватного эмбрионального развития, хотя они и ждут дальнейшего изучения и подтверждения своей эффективности.

Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг

Эмбрионы выделяют геномную ДНК в среду для культивирования [358]. Проведение ПГТ-А и ПГТ-М тестов с использованием среды сейчас возможно: в 2015 г. была проведена первая ПГД (при наличии α-талассемии) с использованием ДНК из среды для культивирования, а в 2016 г. был опубликован первый доклад о применении неинвазивного пренатального ДНК-скрининга (НИПС) [359]. НИПС — это неинвазивный расширенный хромосомный скрининг, при котором ДНК, высвобождающаяся из эмбриона в среду для культивирования, подвергается полногеномной амплификации и анализу с помощью технологии NGS. Источник такой ДНК не определен, но предполагается, что им являются апоптозные лизированные клетки эмбриона. При анализе 42 невостребованных человеческих эмбрионов НИПС показал по всем образцам 24-хромосомную плоидность (частота неопределенности = 0%). При сравнении с результатами NGS всего эмбрионального лизата НИПС обнаружил 21 из 25 эуплоидных эмбрионов и 15 из 17 анеуплоидных эмбрионов. Было получено 4 ложноположительных и 2 ложноотрицательных результата. Эффективность метода можно охарактеризовать следующим образом: специфичность (84,0%), чувствительность (88,2%), положительная прогностическая значимость (78,9%), отрицательная прогностическая значимость (91,3%). Клиническое применение данного скрининга способствовало тому, что у 6 из 7 пациенток родились здоровые дети. Несмотря на то что НИПС является многообещающей технологией, благодаря которой может произойти своего рода революция в хромосомном скрининге, вследствие отмены проведения биопсии трофэктодермы, все же необходимо провести ряд исследований, чтобы сравнить клинические результаты этого метода и традиционного ПГТ-А. Кроме того, точность НИПС в выявлении мозаицизма и сегментарной анеуплоидии все еще не определена.

Перенос эмбриона

- В сравнении с переносом эмбриона на стадии дробления, перенос на стадии бластоцисты сопровождается более высокой частотой клинических беременностей и живорождений. При этом продленное культивирование может привести к увеличению доли отмененных переносов из-за плохого развития эмбриона, а также к большей доле циклов без избыточного количества эмбрионов доступных для криоконсервации. Суммарная частота наступления беременности при переносе эмбриона на стадии дробления и при переносе бластоцисты может быть одинаковой.
- Метод eSET все чаще используется в США, а частота живорождений может быть увеличена благодаря внедрению ПГТ-А среди пациентов с адекватным для биопсии количеством эмбрионов.

Сравнение переноса эмбриона на стадии дробления и на стадии бластоцисты

Первые попытки провести ЭКО в 1960–1970-х гг. начинались с переноса эмбриона на стадии дробления, на 2-й день. В то время системы *in vitro* были весьма примитивными, и поэтому раннее изъятие эмбриона из среды для культивирования и помещение его в материнскую среду как можно раньше считалось наиболее целесообразным решением [5]. К тому же ввиду того, что аспирировали небольшое количество ооцитов и, соответственно, получали мало эмбрионов, отсутствовала необходимость в выборе самого эмбриона, что является основной целью современного продленного культивирования. На сегодняшний день благодаря тому, что общее количество полученных эмбрионов больше числа переносимых эмбрионов, решение о времени переноса — на стадии дробления (2–3-й день) или на стадии бластоцисты (5–6-й день) — занимает центральное место.

Перенос на стадии бластоцисты имеет свои теоретические преимущества:

- улучшенная синхронизация между эмбрионом и эндометрием во время переноса (см. табл. 31.4);
- возможность выбрать наиболее полноценно развитый эмбрион, так как эмбрионы стадии бластоцисты уже доказали свою способность проходить через основные этапы развития *in vitro*;
- обоснование переноса меньшего числа эмбрионов с высоким имплантационным потенциалом, что снижает риск возникновения многоплодной беременности [280, 360].

Несмотря на теоретические преимущества переноса эмбриона на стадии бластоцисты, существует и ряд недостатков: продленное культивирование до стадии бластоцисты может привести к истощению некоторых эмбрионов, а иногда и к остановке развития и дегенерации всех эмбрионов, в результате чего не остается подходящих для переноса эмбрионов [361]. Неспособность спрогнозировать, какие из эмбрионов, находящихся на стадии дробления, разовьются до бластоцисты *in vitro*, привела к значительному росту частоты переносов среди пациенток, рандомизированных для переноса на 3-й день (в сравнении с переносами на 5-й день). Перенос бластоцисты также связан с повышенным риском монозиготных близнецов [362], а, следовательно, и более серьезных акушерских последствий при наличии однояйцевой двойни [363, 364]. Наконец, существует некоторая степень озабоченности относительно возможных негативных эффектов продленного культивирования в связи с риском развития эпигенетических мутаций у потомства [365, 365]; в частности, как видно из данных исследований на животных, программирование развития может меняться под воздействием *in vitro* манипуляций [367, 368]. У детей, рожденных в результате переноса эмбриона на стадии бластоцисты,

World peace!

может быть слегка повышен риск недоношенности [369], наличия врожденных аномалий [370], а также неблагоприятных неонатальных исходов, в отличие от детей, рожденных после переноса эмбриона на стадии дробления [371].

В других исследовательских работах не было показано никакой зависимости между днем переноса и риском монозиготной двойни [372], преждевременных родов [373], врожденных аномалий [375] и других неблагоприятных неонатальных исходов, таких как низкая масса тела при рождении [375]. Следует отметить, что недавно проведенный систематический обзор и метаанализ показали, что перенос бластоцисты ассоциируется с некоторым неблагоприятными перинатальными исходами, однако качество полученных доказательств было признано низким или очень низким, поэтому клиническое равновесие между переносом эмбриона на стадии бластоцисты или на стадии дробления все еще сохраняется [376]. Для уточнения вопросов безопасности необходимы большие регистровые исследования и метаанализы, в которых прослеживалась бы связь результатов родоразрешения с циклами ЭКО.

Были проведены многочисленные РКИ, в которых сравнивали эффективность переноса бластоцисты с переносом эмбриона на стадии дробления. В кокрановском обзоре 2016 г. частота клинических беременностей (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,14–1,47; 27 РКИ; n = 4031) и живорождений (ОШ 1,48; 95% ДИ 1,2–1,82; 13 РКИ; n = 1630) была выше в группе с переносом бластоцисты [377]. Несмотря на то что частота отмен переносов из-за неудовлетворительного развития эмбриона (ОШ 2,50; 95% ДИ 1,76–3,55; 17 РКИ; n = 2577) и доля пациенток, не имевших избыточного количества эмбрионов для криопрезервации (ОШ 0,48; 95 % ДИ 0,40–0,57; 14 РКИ; n = 2292), были выше при продленном культивировании, отличий в общей частоте беременностей после «свежего» ПЭ или криопереноса после однократного забора ооцитов не было (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,64–1,22; 5 РКИ; n = 632). Ретроспективное исследование переносов эмбрионов на стадии дробления на 3-й день с витрификацией избыточных эмбрионов в сравнении с переносом единственной бастоцисты на 5–6-й день (также с витрификацией избыточных эмбрионов) показало, что перенос бластоцисты способствовал увеличению частоты живорождений на цикл (37,8% против 31,3%; P = 0,04) и уменьшению общего количества циклов, необходимых для живорождения (P < 0,001), при этом суммарная частота живорождений была одинаковой (стадия дробления: 52,6% против стадии бластоцисты: 52,5%; P = 0,99) [378].

Важно отметить, что в метаанализе более высокий процент живорождений после переноса бластоцисты был подтвержден только тогда, когда данные анализа были ограничены исследованиями, включавшими женщин с хорошим прогнозом (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,18–1,93; 8 РКИ, n = 1126), а не тех, у которых был неблагоприятный прогноз в отношении успеха ЭКО или тех, которых в итоге не выбрали в качестве участников исследования [377]. Кроме того, временная точка, в которой производилась рандомизация пациенток, оказывала влияние на исход: частота живорождений увеличивалась только в том случае, если рандомизацию проводили на 2–3-й день (ОШ 2,17; 95% ДИ 1,42–3,33), а не в начале цикла (ОШ 1,26; 95% ДИ 0,93–1,70) или в день/на следующий день после забора яйцеклетки (ОШ 1,34; 95% ДИ 0,87–2,06). Это наблюдение указывает на соответствие суммарного качества эмбрионов в стадии дробления вероятности успешного развития хотя бы одной жизнеспособной бластоцисты.

В целом имеющиеся данные позволяют считать, что лучшими кандидатами для переноса бластоцисты являются женщины с хорошим прогнозом (с учетом возраста, количества и качества эмбрионов) и что перенос на стадии дробления может быть рассмотрен в качестве предпочтительного подхода для женщин с плохим прогнозом и относительно небольшим количеством эмбрионов.

Техника переноса

По своему существу перенос эмбриона — это простая процедура, которая включает в себя загрузку эмбрионов в катетер и их перенос в полость матки. Однако сам по себе перенос является ключевым этапом ВРТ, поэтому у клиницистов могут возникать существенные различия в частоте наступления беременности, даже когда во внимание принимаются переносы только высококачественных эмбрионов [379]. В одном исследовании были выявлены различия в диапазоне от 17–54,3% в зависимости от врача[380].

Механические аспекты переноса влияют на частоту имплантаций и беременностей. Например, «травматичный» перенос, сопровождающийся попаданием крови на катетер, связан с уменьшением частоты имплантаций и беременностей [381]. Кроме того, перенос, осуществленный при наличии высокочастотных маточных сокращений, определяемых при УЗИ, также связан с низкой частотой наступления беременности [382]. Как показывают некоторые РКИ и метаанализы, использование мягких и гибких катетеров могут, наоборот, способствовать более высокой частоте наступления беременностей, в отличие от жестких катетеров [383–385].

Проведение трансабдоминального УЗИ во время переноса позволяет контролировать глубину переноса и избежать травмирования эндометрия, однако требует наполнения мочевого пузыря для полноценной визуализации. В нескольких исследованиях говорится о том, что применение УЗИ во время процедуры перенесения эмбрионов отчасти способствует увеличению числа успешных имплантаций и беременностей [386–388]. И хотя в рандомизированных исследованиях не было однозначно показано существенное влияние использования УЗИ на частоту имплантаций или живорождений, все же считается, что эта процедура может привнести некоторые преимущества. В недавнем метаанализе отмечалось, что 42 из 59 исследований были исключены из-за низкого качества [388a]. Тем не менее авторы анализа отметили, что частота развивающихся беременностей была значительно выше, если перенос проводился под контролем УЗИ (441/1254, 35,2%), в сравнении с переносом без УЗИ (350/1218, 28,7%; ОШ

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

1,38; 95% ДИ 1,16–1,64; P < .0003). Большинство исследований показывает, что оптимальной глубиной для переноса является расстояние 1,5 см от дна матки [389].

Количество эмбрионов для переноса

Многоплодные беременности, в частности беременности с большим количеством плодов, остаются одной из наиболее значительных проблем ВРТ, так как они связаны с неблагоприятными акушерскими исходами и неонатальными осложнениями — недоношенностью или низкой массой тела ребенка при рождении. Не стоит недооценивать социальные и экономические аспекты, связанные с многоплодными беременностями, влияющие как на семьи, так и на общество в целом. В связи с этим используются различные подходы для сокращения числа беременностей такого типа. В некоторых западноевропейских странах на законодательном уровне ограничено количество эмбрионов для переноса в рамках ЭКО. В ряде стран применяются сдерживающие меры в отношении врачей, которые при применении ВРТ превысили разрешенное количество перенесенных эмбрионов. Например, в Швеции и Великобритании такие врачи могут лишиться лицензии, а в Германии и Швейцарии им даже потенциально грозит судебное преследование.

В США был предпринят волюнтаристский подход, при котором под эгидой Общества вспомогательных репродуктивных технологий (SART) при Американском обществе репродуктивной медицины (ASRM) был опубликован ряд руководств по количеству переносимых эмбрионов (*табл. 31.4*). Базируясь на таких критериях, как возраст, прогноз и день ПЭ, эти руководства постепенно снижали рекомендуемое количество переносимых эмбрионов, особенно у женщин 37 лет и моложе. Результатом стало снижение частоты беременностей тройнями после ВРТ с 11,4% в 1995 г. до 0,9% в 2014 г. (наибольший спад — на 20,8% — произошел с 1998 по 1999 г., через год после публикации руководства SART) [391]. Соотношение живорождений одного плода, двойни и тройни по данным CDC 2005–2014 гг. показан на рис. 31.14, Е. Несмотря на то что частота беременностей двойней и тройней значительно уменьшилась, все же 1 из 4 живорождений после ВРТ в США является многоплодным. В этом направлении есть еще над чем работать, и мы должны оценивать успех ВРТ не по частоте живорождений в целом, но по частоте живорождений в результате одноплодной беременности. Примечательно, что обновленные руководства SART 2017 г. теперь включают в себя более либеральные рекомендации в отношении возраста при переносе одного эмбриона, а также рекомендации в зависимости от наличия или отсутствия информации о плоидности переносимого эмбриона.

Табл. 31.4. Американское общество репродуктивной медицины/Общество вспомогательных репродуктивных технологий. Рекомендации по ограничению количества переносимых эмбрионов

Прогноз	Возраст (лет)			
	< 35	35–37	38–40	41–42
Эмбрион на стадии дробления*				
Эуплоидный	1	1	1	1
Другой благоприятный фактор	1	1	≤ 3	≤ 4
Все другие факторы	≤ 2	≤ 3	≤ 4	≤ 5
Эмбрион на стадии бластоцисты**				
Другой благоприятный фактор	1	1	1	1
Все другие факторы	1	1	≤ 2	≤ 3
Другой благоприятный фактор	≤ 2	≤ 2	≤ 3	≤ 3

Примечание: обоснование переноса дополнительного числа эмбрионов сверх рекомендуемого должно быть четко документировано в медицинской карте пациентки.

*Для более детального пояснения см. текст; **Другие благоприятные факторы = ОДИН любой из этих критериев: перенос в *«свежем» цикле*: ожидание 1-го или более высококачественных эмбрионов для криоконсервации, предшествующее живорождение после ЭКО; *в криоцикле*: доступность витрифицированных 5–6 дневных бластоцист, эуплоидные эмбрионы, первый криоперенос или предшествующее живорождение после ЭКО. (Из: Руководства по переносу ограниченного числа эмбрионов: точка зрения комитета / Комитет по практической разработке ASRM. *Fertil Steril* 107: 901–903, 2017. Репринт произведен с разрешения ASRM.)

Элективный перенос одного эмбриона (eSET)

На сегодняшний день наибольшей эффективностью в отношении сокращения числа многоплодных беременностей (не только двойней, но и бóльшим количеством плодов) обладает eSET. Во основном такая практика чаще используется в странах Европы, но в последнее время она набирает популярность и в США (см. рис. 31.14, Б и Д). С 2005 по 2014 г. частота переноса одного эмбриона в «свежем» аутологическом цикле увеличилась с 9,3–28,8%, причем основную часть составляют женщины младше 37 лет.

Было проведено несколько исследований eSET у женщин, проходящих лечение по программам ЭКО. В первом РКИ Gerris и соавт. рандомизировали пациенток младше 34 лет, проходивших ЭКО в первом цикле с использованием не менее 2 эмбрионов «высшего качества», на 2 группы — с переносом одного эмбриона (eSET) или двух (DET). Среди женщин, подвергнутых DET, частота наступления беременности была выше в сравнении с eSET (74,0% против 38,5%, P = 0,013); но и частота многоплодных беременностей была выше в группе пациенток с DET (30% против 4%) [392].

В большом многоцентровом исследовании, проводившемся в странах Скандинавии, приняла участие 661 женщина младше 36 лет; в одной группе проводился только один цикл с DET, в другой — цикл с eSET, с последующим криопереносом одного эмбриона (SET), если предшествующая попытка не удалась. В обеих группах частота живорождений была одинакова (SET: 38,8% против DET: 42,9%, P > 0,05) [393]. Для достижения такого эквивалентного процента беременностей, 158 (48%) пациенткам понадобилось 2 цикла ЭКО (один «свежий» и один криоцикл). Чтобы обеспечить высокую приемлемость данного подхода, чрезвычайно важно на первой консультации надлежащим образом информировать пациенток об этом последовательном алгоритме.

Выбор эмбриона с использованием ПГТ-А может являться эффективным методом для частоты живорождений после SET среди пациенток с хорошим ответом.

В исследовании Blastocyst Euploid Selective (BEST) 205 пациенток в возрасте 42 лет и младше с не менее чем двумя бластоцистами были рандомизированы для переноса двух эмбрионов (DET), не исследованных методом ПГТ-А, или одного эуплоидного эмбриона в «свежем» цикле (SET) [311]. Частота развивающихся беременностей после первого переноса был сравнима в обеих группах (60,7% после эуплоидного SET и 65,1% после DET без ПГТ-А; ОШ 0,9; 95% ДИ 0,7–1,2), а также не было ни одной многоплодной беременности после SET (0 против 53,4% после DET, P < 0,001). У пациенток с эуплоидным SET почти в 2 раза чаще наблюдалась одноплодная беременность (60,7% против 33,7%; ОШ 1,8; 95% ДИ 1,3–2,5). Соответственно, риск преждевременных родов (29% против 13%; P = 0,03), низкой массы тела ребенка при рождении (33% против 11%, P = 0,002) и поступления ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) (26% против11%, P = 0,04) были значительно выше в группе с DET [394]. Дети, рожденные после DET, имели более низкую среднюю массу тела при рождении (2778 г против 3317 г, P < 0,0001) и проводили в ОРИТН в 5 раз дольше времени (479 дней против 93 дня; P = 0,03). Действительно, среди пациентов с адекватным количеством эмбрионов для биопсии, ПГТ может способствовать увеличению частоты беременностей после SET до уровня DET, а также разительно сократить число многоплодных беременностей и снизить детскую заболеваемость при рождении двоен.

Неудивительно, что основным фактором, влияющим на возникновение многоплодной беременности, является давление самой пациентки (или пары) на врача с требованием переноса бóльшего числа эмбрионов для повышения вероятности успеха в ЭКО [395]. Такое давление может быть особенно сильным со стороны пациентов, оплачивающих процедуру за счет собственных средств, — в таких случаях частота наступления беременности двойней или тройней выше, чем когда пациентов лечат в рамках медицинского страхования [396–398].

В ретроспективном анализе SET и DET в США с 2005 по 2012 г. (n = 263 375 циклов) использование eSET было намного выше в штатах, где принято страховое покрытие расходов на ЭКО (ОШ 1,60; 95% ДИ 1,54–1,66) [399].

Некоторые страховые компании сейчас требуют, чтобы определенные возрастные группы подвергались SET при первом или втором ПЭ. Аналогична практика разделения рисков, когда молодые пациентки с хорошим прогнозом платят повышенную фиксированную сумму, но при этом имеют гарантию возврата части денег, если беременность не наступит. Такая практика может повысить приемлемость eSET для пациентов.

Поддержка лютеиновой фазы при переносе «свежего» эмбриона

- В то время как поддержка лютеиновой фазы с использованием прогестерона является важным компонентом лечения после ЭКО, добавление других препаратов (эстроген, аспирин, доксициклин и метилпреднизолон) не показало своей эффективности.

Поддержка с использованием прогестерона

При проведении циклов ЭКО эндометрий подвергается воздействию нефизиологических уровней эстрадиола и андрогенов, что может стать причиной аномального созревания эпителия и стромы, особенно если прогестерон лютеновой фазы не может адекватно уравновешивать уровень эстрогена. Так как забор ооцитов связан с удалением большого числа гранулезных клеток, с самого начала применения ЭКО продукция прогестерона яичниками вызывала наибольшую обеспокоенность. В «свежих» циклах ЭКО используются два основных метода поддержки лютеиновой фазы: поддержка с использованием прогестерона (вагинально или внутримышечно) или ХГЧ. Применение обоих гормонов позволяет повысить частоту наступления беременности, в отличие от ведения без поддержки [400], но применение ХГЧ связано также и с высокой частотой СГСЯ [401].

Время начала поддержки с применением прогестерона влияет на частоту беременностей. В качественном клиническом исследовании женщины, проходящие лечение с помощью ЭКО, были разделены на группы: первая группа получала прогестерон сразу после забора ооцитов, а вторая — за 12 ч до этой процедуры. Частота клинических беременностей с поддержкой прогестероном в первой группе была значительно выше, чем во второй (24,6% против 12,9%; P < 011) [402]. В другом РКИ женщины были распределены на следующие группы: первая группа — начало поддержки прогестероном вагинально через 3 дня после забора ооцитов, вторая группа — через 6 дней. Результаты в первой группе оказались значительно лучше, чем во второй [403].

Таким образом, оптимальный интервал для начала лютеиновой поддержки начинается сразу после забора ооцитов и оканчивается к 3-му дню после забора.

Длительность лютеиновой поддержки пока еще четко не обозначена. Во многих клиниках поддержка ведется до тех пор, пока не станет ясно, что беременность наступила. В одном исследовании указывалось на то, что прекращение прогестероновой поддержки после получения положительного ответа теста на ХГЧ точно так же влияет на частоту беременностей, как и продолжение лечения еще в течение 3 недель после положительного ХГЧ [404]. В недавнем рандомизированном исследовании с применением вагинального микронизированного прогестерона у 220 женщин было показано, что частота выкидышей и развивающихся беременностей при отмене прогестерона на 5-й или на 8-й неделе была сходной. Однако в группе, где прогестерон был отменен на 5-й неделе гестации, чаще имели место кровянистые выделения [405]. Учитывая беспокойство, которое вызывает кровотечение у пациенток в первом триместре, лечение прогестероном после 5 недель гестации является вполне обоснованным.

Главными проблемами при использовании прогестерона для поддержки лютеиновой фазы являются боль и стерильные абсцессы в результате ежедневных внутримышечных инъекций. В связи с этим расматривались и другие формы введения (перорально, внутримышечно). В нескольких РКИ было показано,

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

что использование прогестерона вагинально (в составе поликарбофилового геля) имеет ту же эффективность в отношении частоты наступления беременностей, что и внутримышечное использование [406]. Метаанализ 2015 г. показал, что при использовании внутримышечных инъекций прогестерона все же наблюдается более высокая частота живорождений, чем при вагинальном или ректальном применении (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,03–1,50; n = 2309) [407]. Однако следует учитывать и то, что вагинальное введение прогестерона более приемлемо для пациенток. Частота родоразрешений не меняется в зависимости от вагинальных форм введения прогестерона.

Дополнительное применение эстрогена

Другую дискуссию вызывает поддержка лютеиновой фазы с применением эстрогена. И хотя влияние прогестерона на эндометрий в период имплантации и ранних сроков беременности хорошо исследовано, роль эстрогена в поддержке лютеиновой фазы не настолько изучена. В циклах с использованием агонистов или антагонистов ГнРГ глубокая супрессия гонадотропинов в фолликулярной фазе может продлиться и в лютеиновой фазе. Несколькими исследовательскими группами был изучены преимущества применения эстрогена в рамках поддержки лютеиновой фазы. В РКИ с участием 166 женщин, проходивших лечение по длинному протоколу с супрессией агонистами ГнРГ, было изучено влияние эстрогеновой поддержки. Пациентки не получали, получали по 2 или 6 мг эстрадиола на протяжении всей лютеиновой фазы. В соответствии с дозами наблюдалось увеличение частоты беременностей, наиболее значительное при введении 8 мг эстрадиола (23,1% против 32,8%, против 51,3%; $P < 0{,}001$) [408]. Другое РКИ показало, что среди пациенток, получавших длительные протоколы приема агонистов ГнРГ, добавление 4 мг перорального эстрадиола к вагинальному прогестерону было связано с более низкой частотой выкидышей, чем при применении только прогестерона. В других исследованиях, включая рандомизированное исследование пациенток с бедным ответом, не было обнаружено никаких положительных эффектов [409, 410]. В метаанализе 2015 г., в котором анализировалось 15 РКИ (n = 2406), было также показано влияние эстрадиола на частоту клинических беременностей [411].

Другие дополнительные препараты: аспирин, доксициклин и метилпреднизолон

В некоторых программах ЭКО рекомендуется использовать низкодозированный аспирин в качестве вспомогательного средства при ИКСИ. Аспирин так же, как тромбоксан A_2 (мощный вазоконстриктор) и простациклин (вазодилататор), подавляет циклооксигеназу в тромбоцитах. Однако в малых дозах преобладает ингибирующее действие вазоконстриктора. Поэтому использование малых доз аспирина предназначено для улучшения кровотока в яичниках, улучшения фолликулогенеза и содействия имплантации. Одни врачи назначают аспирин во время стимуляции яичников, другие используют его только в лютеиновой фазе, считая, что он может способствовать избыточному кровотечению во время процедуры забора ооцитов. Метаанализ 7 исследований охватил 1241 пациентку, подвергнутых стимуляции овуляции в рамках ЭКО или ИКСИ [412]. Прием аспирина не привел к повышению частоты клинических беременностей (ОШ 1,11; 95% ДИ 0,95–1,31) или живорождений (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,64–1,39) после ЭКО/ИКСИ. Также не было отмечено никакого влияния на частоту выкидышей или эктопических беременностей. Авторы пришли к выводу, что на сегодняшний момент нет доступных данных в поддержку применения аспирина при ЭКО.

В некоторых программах ЭКО при переносе эмбриона применяют доксициклин и метилпреднизолон. Клиническая эффективность доксициклина после аспирации ооцитов не исследовалась; следовательно, использование этого препарата на рутинной основе не может быть рекомендовано. Существует ряд исследований, оценивающих использование глюкокортикоидов (метилпреднизолона) в периимплантационный периода при ЭКО. При этом никаких конкретных данных в поддержку этого лечения получено не было. Метаанализ 14 РКИ (n = 1879) 2012 г. не выявил изменений частоты живорождений после приема глюкокортикоидов (ОШ 1,21; 95% ДИ 0,67–2,19).

Криоконсервация эмбриона

- Во многих лабораториях витрификация заменила медленную заморозку благодаря более высокой выживаемости эмбриона более высокой частоте наступления беременности.
- Элективные циклы с криоконсервацией всех эмбрионов, в которых цикл ЭКО поделен на две фазы (КСЯ и отсроченный ПЭ) в современных программах ЭКО используются все чаще. Такой подход позволяет оптимизировать процесс синхронизации эмбриона и эндометрия, предотвратить СГСЯ и определить наиболее подходящее время для проведения ПГТ.

Протоколы для криоконсервации эмбриона

ЭКО часто приводит к образованию избыточных эмбрионов, «свежий» перенос которых нельзя осуществить из-за риска возникновения многоплодной беременности. Разработка техники криоконсервации эмбрионов позволила выполнять много циклов переноса после единственной процедуры стимуляции овуляции и забора ооцитов, о чем впервые сообщили Zeilmaker и коллеги в 1984 г. [421].

Важными аспектами криоконсервации эмбрионов является использование оптимальных криопротекторов и специальных протоколов. Существует два типа криоконсервации, которые используются на сегодняшний день в лабораториях ВРТ: медленная заморозка (описана Leibo и соавт. в 1984 г.) и витрификация (или ультрабыстрая заморозка, описанная у Rall и Fahy в 1985 г.).

Метод медленной заморозки успешно применяется на протяжении многих лет для криоконсервации

World peace!

как зигот с двумя пронуклеусами, так и эмбрионов на стадии дробления. Для него используются такие криопротекторы, как диметилсульфоксид (ДМСО) или 1,2-пропандиол. Сложности, возникающие при криоконсервации бластоцист, являются специфическими из-за большого объема жидкости в полости бластулы, что несет риск образования внутриклеточных кристаллов льда при заморозке. Ранние попытки заморозки бластоцисты с использованием медленного способа очень отличались друг от друга [422]. Витрификация — это сравнительно новый метод, при котором используется высокая концентрация криопротекторов, позволяющая достичь скорости заморозки 1000–10 000 °C/мин. К преимуществам витрификации можно отнести меньшую продолжительность процедуры и меньшее количество необходимого оборудования, и, конечно, бóльшую долю выживших после разморозки эмбрионов, и, соответственно, тенденцию к увеличению частоты наступления беременности.

В метаанализе 2016 г. семи РКИ (n = 3615 эмбрионов) был показан значительный положительный сдвиг частоты выживаемости эмбрионов после витрификации в сравнении с методом медленной заморозки (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,30–1,93; P < 0,001) [423]. Более высокая частота клинических беременностей была отмечена именно при использовании метода витрификации, хотя статистическая значимость этого отличия была пограничной (ОШ 1,89; 95% ДИ 1,00–3,59; P = 0,051; 3 РКИ; n = 638). Только в одном РКИ сообщалось о более высокой частоте живорождений на цикл после витрификации эмбрионов на стадии дробления (ОШ 2,28; 95% ДИ 1,17–4,44; P = 0,016; 216 циклов). Авторы метаанализа считают, что лабораториям, в которых используется метод медленной заморозки, следует рассмотреть целесообразность перехода к более эффективному методу витрификации. Отсутствуют исследования, в которых изучалось бы долговременное влияние обоих методов заморозки на безопасность матери и новорожденного.

Элективная криоконсервация всех эмбрионов

С увеличением числа выживших эмбрионов после витрификации, частота наступления беременности после криопереноса достигла или даже превысила аналогичный показатель после «свежего» переноса. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США, в 2014 г. частота живорождений после криопереноса была выше во всех возрастных группах, чем соответствующий показатель после «свежего» переноса аутологичных эмбрионов (*рис. 31.23*) [89]. В связи с этим разделение цикла ЭКО на две фазы, когда стимуляция и забор ооцитов осуществляются в первом менструальном цикле (фаза 1), а затем в следующем цикле происходит отложенный криоперенос (фаза 2), стало использоваться довольно часто [424]. Разделение циклов обеспечивает сохранение фертильности, позволяет проводить ПГТ, а также способствует значительному сокращению частоты СГСЯ (благодаря использованию в качестве триггера агониста ГнРГ без «свежего» переноса). Кроме того, криопереносы могут способствовать увеличению частоты беременностей путем преодоления асинхронии между эмбрионом и эндометрием, возникающей вследствие запоздалой бластуляции или преждевременного повышения уровня прогестерона, о чем писалось выше.

В трех РКИ, в которых пациентки были рандомизированы либо для «свежего» переноса, либо для элективной заморозки всех эмбрионов, было продемонстрировано повышение частоты беременностей при использовании стратегии разделения циклов [325,425, 426]. В самом недавнем РКИ (n = 1508 женщин с ПКЯ, проходящих лечение в первом цикле ЭКО) сообщалось о том, что отложенный криоперенос размороженных эмбрионов на стадии дробления был связан с увеличением частоты живорождений (49,3% против 42,0%; ОШ 1,17; 95% ДИ 1,05–1,31), сокращением выкидышей (22,0% против 32,7%; ОШ 0,67; 95% ДИ 0,54–0,83) и снижением частоты СГСЯ (1,3% против 7,1%; ОШ 0,19; 95% ДИ 0,10–0,37) [425]. Важно отметить, что в другом РКИ, в котором оценивались частота имплантаций, клинических беременностей и общего количества беременностей после заморозки всех эмбрионов на стадии пронуклеусов или бластоцисты, не показали изменений данных параметров в зависимости от стадии развития эмбриона на момент криоконсервации [427]. Продолжительность интервала между криоконсервацией и ПЭ (сразу после стимулированного кровотечения отмены или спустя еще один цикл), по-видимому, также не влияла на частоту наступления беременности [428].

Протоколы для подготовки матки к переносу

Криоконсервированные эмбрионы могут быть перенесены во время естественного цикла, измененного естественного цикла или программируемого цикла. «Свежий» перенос в естественном цикле можно использовать только для пациенток с овуляциями. Такой тип переноса требует постоянного контроля уровня

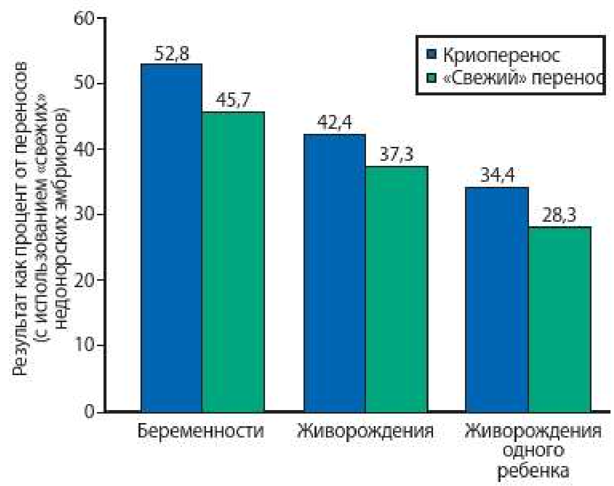


РИС. 31.23. Сравнение частоты беременностей, живорождений и живорождений одного ребенка после ЭКО с использованием свежих аутологических ооцитов или эмбрионов в соответствии с типом цикла («свежий» перенос или криоперенос) в 2014 г. (Произведен репринт графика с разрешения: CDC, Американского общества репродуктивной медицины, Общества ВРТ. Национальный доклад по применению ВРТ, 2014, Атланта, Джорджия, 2016, Министерство здравоохранения и социальных служб США)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ЛГ в моче и крови, а также контроля УЗИ за тем, как развивается доминантный фолликул. Перенос должен быть приурочен к выбросу ЛГ. Измененный естественный цикл включает в себя стимуляцию овуляции при помощи ХГЧ, когда доминантный фолликул достиг зрелого размера. В дополнение к лютеиновой поддержке помимо ХГЧ иногда используется прогестерон. Программируемый цикл включает в себя последовательное применение эстрадиола и прогестерона. Доза и способ введения этих препаратов варьируется в зависимости от того, увеличивается ли поэтапно доза эстрадиола. Кроме того, агонист ГнРГ может быть использован для предотвращения выброса ЛГ, либо цикл может быть проведен без супрессии. Нет разницы между частотой клинических беременностей и живорождений в зависимости от того, проводилась ли супрессия агонистом ГнРГ или нет. Протокол с применением супрессии агонистом ГнРГ может быть предпочтительнее, так как данный вид терапии удобнее для пациента и не предусматривает инъекций [429].

Метаанализ исследований, в которых сравниваются естественные, модифицированные и программированные циклы, показал, что не существует какой-то одной оптимальной схемы лечения [429], поэтому до тех пор, пока не будет установлено иное, выбор протокола лечения остается за пациентом и лечащим врачом. Также требуется провести соответствующие исследования доступных схем лечения, в частности, превосходит ли один тип замены лютеина другой.

Участие третьей стороны в ЭКО

- Как свежие, так и криоконсервированные донорские ооциты доступны для репродукции третьей стороне. Доступные данные указывают на то, что применение «свежих» донорских ооцитов связано с бóльшей частотой живорождений на старт цикла.
- За последнее время в США увеличилось как число циклов с использованием донорских ооцитов, так и число циклов с участием суррогатных матерей, что породило ряд специфичных социальных, этических и юридических вопросов.
- Возникший научно-технологический прогресс, включающий ЭКО с участием третьей стороны и переносом ядра, может в перспективе способствовать предупреждению трансмиссивных и митохондриальных заболеваний. Научные доказательства в поддержку методик по увеличению числа копий митохондрий и/или поддержанию их функции для лечения женского бесплодия в настоящий момент отсутствуют.

Донация ооцитов

Ранние исследования по ЭКО с использованием донорских ооцитов четко обосновали преимущества применения данной технологии в связи с высокой частотой беременностей — в среднем 25% на цикл [431]. Данная технология в настоящий момент уже прочно внедрилась, и частота живорождений после переноса «свежих» донорских эмбрионов увеличилась до 55% на перенос. Большинство клиник ВРТ (93%), подающих

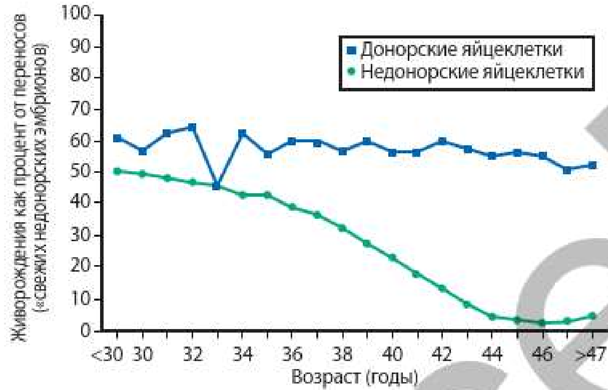


РИС. 31.24. Сравнение частоты живорождений на перенос в соответствии с источником ооцитов. *Квадраты* — это донорские ооциты; *круги* — аутологические ооциты. Показан процент переносов с использование «свежих» эмбрионов (Произведен репринт графика с разрешения CDC, Американского общества репродуктивной медицины, Общества ВРТ. Национальный доклад по применению ВРТ, 2014, Атланта, Джорджия, 2016, Министерство здравоохранения и социальных служб США)

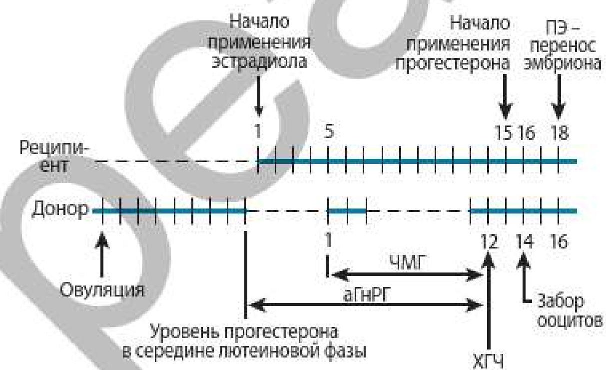


РИС. 31.25. Схема синхронизации донорского ооцита и реципиента эмбриона с применением протокола с аналогом агониста ГнРГ (GnRHa) и экзогенного эстрогена (E_2) и прогестерона (Prog) (Из: Schmidt-Sarosi CL: In vitro fertilization with donor oocytes. In Keye WR, Chang RJ, Rebar RW, Soules MR, editors: Infertility: Evaluation and Treatment, Philadelphia, 1995, WB Saunders, p 781)

свои отчеты в SART, предлагают программы с донацией ооцитов, показания к которым включают возраст женщины и сниженный овариальный резерв. За последние 15 лет число циклов с донорскими ооцитами удвоилось — с 10 801 в 2000 г. до 20 481 в 2014 г. На основании последних данных CDC, в 9,8% циклов используются донорские ооциты [89]. Как видно на *рис. 31.24*, в то время как частота беременностей с применением собственных ооцитов резко снижается по мере увеличения возраста женщины, эта тенденция не наблюдается при применении донорских (и, соответственно, более молодых) ооцитов.

Донация «свежих» ооцитов

При донорстве «свежих» ооцитов циклы донора и реципиента должны быть скоординированы (*рис. 31.25*). Если же планируется, что в цикле будут использоваться замороженные ооциты, то такая координация не нужна. Важным выводом в отношении использования данной методики является то, что у женщин с недостаточностью яичников заместительная терапия

World peace!

эстрадиолом и прогестероном вполне адекватна для подготовки эндометрия к успешной беременности. Никаких других овариальных гормонов не требуется. Большинство донорских программ используют «свежие» ооциты, поэтому теоретически существует риск переноса инфекций от донора к реципиенту; однако сообщения о таких случаях отсутствуют, а в США процедура находится под пристальным контролем FDA.

Донация замороженных ооцитов

Сегодня пациенты имеют возможность использовать криоконсервированные донорские ооциты из коммерческих биобанков. Обычно покупается набор из 6–8 витрифицированных ооцитов и отправляется сразу в лабораторию ЭКО, где реципиент проходит лечение. Выживаемость ооцитов после размораживания составляет 85,6–96,7% [423, 424]. При данном подходе используется метод ИКСИ, и координация циклов донора и реципиента не требуется. Контракты и вознаграждение организации-посреднику исключены. В большинстве программ донорства яйцеклеток используются свежие яйцеклетки, и хотя теоретическая проблема возможной передачи инфекции от донора яйцеклеток реципиенту существует, это никогда не было задокументировано и в Соединенных Штатах строго регулируется под надзором Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA).

Сравнение программ ЭКО с донорскими «свежими» или криоконсервированными ооцитами

В 2013 г. по данным докладов, представленных в CDC, в 2227 из 11 148 циклов (20%) использовались криоконсервированные ооциты. При том что «свежие» циклы отменялись чаще (11,7% против 8,5%; $P < 0{,}001$), частота живорождений на начало цикла (49,6% против 43,2%; $P < 0{,}001$) и на перенос эмбриона (56,1% против 47,1%; $P < 0{,}001$) при использовании «свежих» ооцитов была выше. Интересно, что по данным SART за 2014 г. частота живорождений у реципиентов «свежих» донорских ооцитов был выше, чем у реципиентов замороженных донорских ооцитов (56,8% против 41,5%).

Другие факторы, влияющие на клинические исходы в программах донации ооцитов, включают ИМТ донора и возраст реципиента. Примечательно, что более низкая частота наступления клинической беременности и живорождений может быть результатом более высокой ИМТ донора [435]. Значимость ИМТ реципиента спорна, так как в некоторых ретроспективных исследованиях указывается на то, что этот фактор мог оказывать негативный эффект, но в метаанализах таких данных не приводится [436, 437].

Касательно возраста реципиентов, в 2014 г. SART опубликовал анализ по данным 27 959 донорских циклов, в котором реципиенты старше 45 лет имели более низкую частоту живорождений, в отличие от реципиентов 40–44 лет. Более того, частота живорождений прогрессивно снижалась у реципиентов 50 лет и старше [438].

Важным этическим вопросом является возраст, при котором женщинам не следует рекомендовать ЭКО с применением донорских ооцитов. В некоторых центрах данную процедуру проводили женщинам старше 60 лет; в других запрещено использовать данную процедуру у женщин старше 50 лет. К тому же КСЯ сопряжена с риском для здоровья донора; также есть обеспокоенность относительно рисков, связанных с возможным кровосмешением в результате донаций. Поэтому донору не рекомендуется сдавать донорский материал в количестве более чем на 6 циклов.

Циклы при участии суррогатных матерей

Еще одна форма участия третьей стороны в репродукции включает использование суррогатного материнства, при котором бесплодная женщина проходит процедуру КСЯ и забора яйцеклеток, а ооциты оплодотворяют *in vitro*, но полученный в результате эмбрион переносят в матку суррогатной матери. Эндометрий суррогатной матери заранее готовят к имплантации, а синхронизация циклов двух женщин должна быть такой же, как в случае с синхронизацией циклов у донора и реципиента.

Показаниями к применению суррогатного материнства являются врожденное отсутствие матки, предшествующая гистерэктомия, не поддающиеся хирургической коррекции анатомические нарушения, например, внутриматочные синехии. Также возможность суррогатного материнства может рассматриваться при заболевании потенциальной матери, которое исключает безопасную беременность, а также для решения проблемы бездетности одиноких мужчин и мужчин, состоящих в однополом браке.

Большинство клиник ВРТ (87%), направляющих свои отчеты в SART, предлагают своим пациентам суррогатное материнство. Количество таких процедур удвоилось с 2133 в 2005 г. до 4030 в 2014 г. (см. рис. 31.14, Г), и на сегодняшний день составляет 3% от общего числа циклов ВРТ, проводимых в США [439]. Частота живорождений в результате суррогатного материнства выше, чем при использовании других программ ВРТ, если рассматривать все возрастные группы.

Несмотря на то что цикл с применением суррогатного материнства достаточно прост с клинической точки зрения, с ним связаны достаточно сложные юридические, психологические и иногда этические аспекты. Потенциальная суррогатная мать должна иметь в анамнезе неосложненные беременности, а также пройти полное психологическое и медицинское обследование. Необходим также подписанный всеми сторонами договор, так как законы, касающиеся юридического статуса ребенка, рожденного от суррогатной матери, могут различаться.

Несмотря на многие медицинские и социальные сложности, суррогатное материнство дает возможность бесплодной женщине осуществить репродукцию с использованием собственных гамет и гамет партнера, в ситуации, когда другим путем невозможно получить генетически собственного ребенка. Систематический обзор 2016 г., в котором были проанализированы акушерские, неонатальные исходы, а также особенности последующего развития детей, рожденных в результате суррогатного материнства, показал, что частота

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

преждевременных родов и низкой массы тела при рождении варьируется от 0–11%, и что в возрасте 10 лет такие дети практически ничем не отличаются от детей, рожденных в результате других программ ВРТ или естественного оплодотворения [440]. На сегодняшний день известно несколько случаев живорождений после трансплантации матки от умершего или живого донора [441], и это дает возможность пациентам с абсолютным маточным фактором выносить собственного ребенка, однако роль трансплантации остается неясной, учитывая высокий хирургический риск в сравнении с относительной успешностью и безопасностью программ суррогатного материнства.

ЭКО с участием трех родителей

- Научно-технологический прогресс, обеспечивший возможность участия трех родителей в процедуре ЭКО с переносом ядра, может в перспективе способствовать предупреждению трансмиссивных и митохондриальных заболеваний. Научные доказательства в поддержку методик по увеличению числа копий митохондрий и/или поддержанию их функции для лечения женского бесплодия в настоящий момент отсутствуют.

Технологические достижения, благодаря которым можно использовать материал трех родителей в программах ЭКО, целенаправленно касаются митохондриальной ДНК (мтДНК) ооцита. Это объясняется тем, что: 1) мутации в мтДНК могут привести к появлению смертоносных митохондриальных синдромов, таких как синдром Лея, синдром Кернса–Сейра, а также к нейрогенной слабости, атаксии и пигментному ретиниту — на сегодняшний день эти заболевания не поддаются лечению; 2) наследование мтДНК идет только по материнской линии. Несмотря на то что упомянутые технологии пытались применить и в отношении женского бесплодия, было проведено мало исследований на животных и, соответственно, отсутствует подтверждение их клинической значимости и преимуществ.

мтДНК и митохондриальные заболевания

Несколько уникальных характеристик мтДНК важны для понимания природы митохондриальных заболеваний [572]. Это множественность копий генома мтДНК, а также идентичность генотипа для всех клеток (гомоплазмичность) либо смешение генотипов (гетероплазмичность). Все дети, произошедшие из ооцитов, в которых содержится гомоплазмическая мутация мтДНК, будут либо носителями данного заболевания, либо больными. В ооцитах с гетероплазмической мутацией соотношение мутировавшей мтДНК/мтДНК дикого типа определяет вероятность трансмиссии, уровень гетероплазмичности у потомства и степень выраженности заболевания. Поэтому целью любых терапевтических вмешательств в отношении мтДНК является уменьшение этого соотношения до минимума, по меньшей мере до «порогового» уровня. Порог в 18% был установлен для мутационной нагрузки, в отношении которой вероятность отсутствия заболевания составляет 95% и более, независимо от точки мутации [573]. Однако такой порог считается условным и не определен для большинства митохондриальных синдромов. Кроме того, как показывает разнообразие наследования различных заболеваний между братьями и сестрами, на степень выраженности заболевания могут влиять и другие в настоящий момент неизвестные факторы.

Существует также осложняющий фактор, так называемый «эффект бутылочного горлышка митохондриальной ДНК», который означает сокращение копий мтДНК во время развития женской зародышевой линии. В отличие от зрелого ооцита, в котором содержатся от 100 тыс. до 600 тыс. копий, примордиальные зародышевые клетки содержат только 10–200 копий [574]. Из-за репликации и произвольного разделения ооциты в фолликулярном пуле будут очень сильно различаться по степени гетероплазмии. Поэтому консультирование пациентов, являющихся бессимптомными носителями патогенной мутации мтДНК, в отношении риска заболевания для ребенка, является сложной задачей.

Развивающиеся технологии для профилактики митохондриальных заболеваний

На сегодняшний день разрабатываются различные технологии для уменьшения риска переноса известных мутаций мтДНК. Их можно объединить в группу под названием *пересадка ядра зародышевой линии* (NT), при которой геном ооцита или зиготы, являющихся носителями мутации мтДНК, переносят в безъядерный донорский ооцит или зиготу с диким типом мтДНК. Для ооцитов были исследованы перенос материнского веретена деления (MST) [575, 576], перенос полярного тельца (PBT) [577] и перенос зародышевого пузырька (GVT) [578]; для зигот — перенос пронуклеуса (PNT) [579].

Независимо от типа переноса ядра, существует неизбежный риск передачи мутаций мтДНК кариопласту. И хотя этот риск может быть минимальным во время переноса (< 1%), в некоторых исследованиях с использованием человеческих стволовых клеток было показано увеличение числа мутаций после PNT [580] и MST [580, 51] до 50–60% по некоторым линиям. Кроме того, существует еще одна проблема — это возможная несовместимость между ядерным геномом пациентки и мтДНК донора. Результаты исследований человеческих эмбрионов [583], которые согласуются с некоторыми данными, полученными в экспериментах на животных, указывают на то, что митохондриальная функция при этом не меняется [576, 584].

Из четырех подходов PNT и MST наиболее изучены. В этом отношении проведена большая работа по исследованию моделей животных, а также проведен ряд доклинических экспериментов на человеческих ооцитах и зиготах, подтверждающих принцип действия этих вмешательств [572]. Несмотря на то что сообщается о низком уровне переноса мутаций мтДНК при PNT, на сегодняшний день не зафиксировано ни одной клинической беременности. Напротив, исследования на животных подтвердили техническую возможность осуществления MST, так как из бластоцист,

World Peace!

развившихся из реконструированных ооцитов и несущих в себе минимум кариопластической мтДНК, было получено здоровое потомство [572]. После MST, выполненного в Мексике, родился один здоровый ребенок (в США нет соответствующего разрешения на проведение подобных манипуляций) [585]. Хотя средний уровень мутаций мтДНК в различных тканях новорожденного оказался весьма низок (1,60%, размах: 0–9,23%), на текущий момент не ясно, не произойдет ли со временем накопления мтДНК в тканях или органах.

Примечательно, что Парламент Великобритании легализовал проведение PNT и MST в марте 2015 г., но только в декабре 2016 г. Управление по оплодотворению и эмбриологии человека Великобритании одобрило «осторожное клиническое использование» данной технологии, которая все еще остается экспериментальной. Относительно скудный доклинический и клинический опыт использования, а также потенциальные риски из-за переноса мутаций мтДНК в кариопласт требуют продолжения исследований данной технологии, а также проведения пренатального скрининга и длительного наблюдения за детьми, рожденными после NT.

Новейшие технологии для лечения бесплодия

Количество копий мтДНК в ооцитах человека значительно варьирует [586]. В ооцитах женщин старшего возраста, а также женщин со сниженным овариальным резервом количество копий мтДНК ниже, чем у молодых женщин и женщин с нормальным резервом [587]. Кроме того, и развитие на стадии мейотического созревания [588], и оплодотворение на стадии бластоцисты [589], зависят от количества митохондрий в зрелом ооците, а мейотические и митотические анеуплоидии связаны с митохондриальной активностью [588]. Поэтому кажется логичным, что увеличение количества митохондрий в ооците может способствовать созреванию цитоплазмы, а также улучшению качества ооцитов.

Были изучены возможности нескольких технологий для преодоления потенциального дефицита числа митохондриальных копий в ооците или недостаточности митохондриальной функции при бесплодии. Первой из этих технологий был перенос ооплазмы (OT). Несмотря на то что произошло несколько живорождений [590], были отмечены потенциальные неблагоприятные исходы, включая синдром Шерешевского–Тёрнера и нарушения в развитии [591–593]. Эти данные, а также отсутствие результатов экспериментов на животных побудили FDA в 2002 г. запретить дальнейшее использование OT применительно к человеческим ооцитам.

Относительно недавно появилась информация о методе митохондриальной поддержки, при котором митохондрия берется из предположительно митотически активных прогениторных клеток женской зародышевой линии [594, 595]. Однако существование этих клеток спорно, и, несмотря на данные о рождении нескольких детей после использования этой технологии, потенциальные преимущества ее не подтверждены.

Наконец, было исследовано применение NT для преодоления женского бесплодия, при котором ядро из яйцеклетки, взятой у бесплодной женщины, переносится в энуклеированную донорскую яйцеклетку. Есть сообщение о наступившей в результате данного эксперимента беременности [599], которая, к сожалению, прервалась.

Заключение

Развивающиеся технологии, предусматривающие участие трех родителей, применяются либо в случаях митохондриальных мутаций, либо для лечения бесплодия. Хотя был применен ряд подходов для увеличения численности митохондрий у бесплодных женщин, и даже было достигнуто несколько беременностей, все же весомых и доказательных исследований (как на животных, так и у людей) с воспроизводимыми результатами до сих пор не проведено. Поэтому данный подход нельзя рекомендовать для лечения бесплодия.

Напротив, увеличивается масса доказательств в поддержку применения технологии NT для предотвращения митохондриальных заболеваний. Успешное использование технологий PNT и MST было продемонстрировано у животных и в доклинических исследованиях. Кроме того, сообщается об одной беременности после применения PNT и об одном живорождении после применения MST. Однако из-за известных рисков, связанных с переносом мутаций мтДНК в кариопласт, и потенциальных сдвигов в количестве мутировавших копий во время развития, рекомендуется проводить пренатальный скрининг и впоследствии вести длительное тщательное наблюдение за ребенком, рожденным в результате применения данных технологий.

Риски, возникающие при искусственном оплодотворении, и их ведение

- Несмотря на то что ЭКО считается безопасной технологией, все же стоит обсудить с пациентами ряд имеющихся рисков. Информированное согласие включает в себя такие пункты, как КСЯ, забор ооцитов, эктопическая беременность и многоплодная беременность. Никаких определенных связей между ЭКО как таковым и риском развития онкологических заболеваний не было обнаружено.

Риски, связанные с забором ооцитов

Забор ооцитов — это безопасная амбулаторная процедура, которая очень редко осложняется внутрибрюшным кровотечением, требующим переливания крови, проведение эмболизации или эксплоративного вмешательства. Инфекционные заболевания органов малого таза после забора ооцитов также являются весьма редким явлением, случающимся в 1 из 500 случаев. В большом проспективном исследовании, включавшем 2670 процедур забора ооцитов, кровотечение из влагалища имело место в 8,6% случаев, с кровопотерей более 100 мл в 22 случаях (0,8%). Также отмечено два случая кровотечения из яичника, вызвавшего гемоперитонеум (в одном случае потребовалась срочная лапаротомия, во втором случае — наблюдение). Послеоперационные инфекционные заболевания органов

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

малого таза возникли в 18 случаях (0,6%), в том числе тазовые абсцессы в 9 случаях. Результаты микробиологического исследования показали, что контаминация брюшной полости влагалищной микрофлорой произошла через иглу, используемую для аспирации ооцитов [442]. В другом проспективном исследовании 1058 случаев, изучались осложнения, относящиеся к процедуре забора, проводимой под контролем УЗИ. В 2,8% случаев возникло кровотечение из влагалища, потребовавшее применение тампонады. В данном исследовании инфекционных осложнений не отмечено. Осложнений, связанных с анестезией, также не было (в 95% использовалась общая анестезия, в 5% — седация с применением мидазолама); у 0,7% пациентов наблюдалась сильная послеоперационная боль, требующая стационарного наблюдения. Также сообщалось о единичных случаях ятрогенного повреждения кишечника и органов мочевыведения (мочевого пузыря или уретры). Еще один из возможных рисков — то, что при аспирации не удастся получить ни один ооцит. Это во многом зависит от овариального резерва и ответа на стимуляцию и тригеррные препараты, но даже при ультранизком уровне АМГ (ниже 0,17 нг/мл) частота неуспешных аспираций составила всего 3,3% [151].

Риск неудачи оплодотворения

Полная неудача при проведении процедуры оплодотворения (TFF) при стандартном ЭКО — это нечастый и непредсказуемый феномен, который наблюдается в 5–15–20% [443–445] случаев у пар с необъяснимой природой бесплодия. После того как стандартная процедура ЭКО окончилась неудачей, пробуют процедуру ИКСИ, которая в 95% [446, 467] случаев заканчивается успешным оплодотворением, таким образом указывая, что проблема возникает при слиянии сперматозоида и яйцеклетки. В тех редких случаях, когда проведение процедуры ИКСИ не приводит к желаемому результату, были предприняты исследования с использованием гетерологических гамет [448]. Хотя имеются сообщения о спонтанной активации ооцита, все же неудачи ИКСИ скорее всего связаны с неспособностью ооцита активироваться [22]. В таких случаях используются протоколы с искусственной активацией ооцита (АОА), согласно которым применяются ионофоры кальция [450, 451], хлорид стронция [452] или электрические импульсы [453, 454]. Однако несмотря на обнадеживающие сообщения о результатах такого лечения (акушерские и неонатальные исходы и результаты наблюдения за детьми в течение первого года жизни), регулярное использование АОА требует осторожности и не должно применяться рутинно в клинической практике.

Риск возникновения синдрома гиперстимуляции яичников

КСЯ при ЭКО связана с 5% риском возникновения тяжелой формы СГСЯ. Факторы риска: пиковый уровень эстрадиола > 2000 пг/мл, наличие > 15 фолликулов диаметром > 12 мм, количество антральных фолликулов больше 20, уровень АМГ > 3,5 нг/мл, ановуляторное бесплодие, ИМТ < 25 кг/м^2, использование длинного протокола с агонистами ГнРГ, установленная успешно развивающаяся беременность [117, 189, 455. 456]. СГСЯ классифицируется как ранний (< 10 дней с момента забора ооцитов и связь с параметрами стимуляции, а также использование экзогенного ХГЧ в качестве триггера), так и поздний (≥ 10 дней с момента забора ооцитов и связь с выделением эндогенного ХГЧ инвазивным трофобластом).

Было предложено несколько стратегий по предупреждению СГСЯ, включая отмену цикла, отсрочку стимуляции овуляции («сдерживание» гонадотропинов), применение агонистов дофамина, метформина или коллоидов; супрессию агонистом ГнРГ; использование только агониста ГнРГ или двухкомпонентного триггера ХГЧ/ГнРГ; применение криоциклов.

«Сдерживание» триггера ХГЧ и отмена цикла являются эффективными методами, но оба не приводят к беременности. Отсрочка стимуляции овуляции до того момента, пока уровень эстрадиола не снизится, приводит к получению меньшего количества ооцитов и качественных эмбрионов, но следует отметить, не к снижению частоты наступления беременности. Примечательно, что в кокрановском обзоре четырех РКИ, приведенном 2011 г., сделано заключение, что преимуществ отсрочки стимуляции овуляции для предупреждения СГСЯ не выявлено, так как не отмечено различий в частоте умеренной или тяжелой форм СГСЯ [458].

СГСЯ может быть уменьшен за счет применения дофаминового агониста каберголина у пациенток группы риска [459]. Уровень тирозингидроксилазы, ключевого фермента для выработки дофамина, при СГСЯ снижается в 8 раз [460]. При добавлении каберголина уровень дофамина повышается; это, в свою очередь, стимулирует рецептор D2 в фолликулах и уменьшает проницаемость сосудистой стенки за счет подавления механизма с участием фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) [461]. В РКИ с участием 82 доноров ооцитов, находящихся в группе риска возникновения СГСЯ, пациентки были рандомизированы для получения каберголина в дозе 0,5 мг ежедневно в течение 8 дней, либо плацебо сразу после забора ооцитов. При применении каберголина случаи умеренного СГСЯ сократились до 20%, тогда как в группе плацебо лишь до 44% (P = 0,04), что намного выше, чем при большинстве программ ВРТ. Уровни гематокрита и гемоглобина, а также степень асцита были значительно ниже в группе, где применялся каберголин [459]. Метаанализ семи РКИ 2014 г. (n = 858) показал, что применение каберголина уменьшает риск возникновения умеренной или тяжелой формы СГСЯ (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,29–0,51) и не оказывает никакого негативного влияния на частоту клинических беременностей (ОШ 1,02; 95% ДИ 0,78–1,34; 4 РКИ; n = 561). Данные о врожденных аномалиях отсутствуют [462].

В сравнении с длинными протоколами с агонистами ГнРГ, протоколы с супрессией антагонистами ГнРГ способствуют снижению рисков СГСЯ. В метаанализе 36 РКИ (n = 7944) у пациенток, которым проводили КСЯ с антагонистом ГнРГ, наблюдалось сокращение частоты

СГСЯ любой степени почти на 40% (ОШ 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72). Этот подход предусматривает и использование агониста ГнРГ, либо двухкомпонентного триггера ХГЧ/аГнРГ для финального созревания ооцитов, что также является профилактикой СГСЯ. Таким образом, во многих клиниках протоколы с антагонистами ГнРГ являются предпочтительными для доноров и пациенток с чрезмерным ответом.

Как описано в разделе «Финальное созревание фолликулов», использование в роли триггеров только аГнРГ почти полностью исключает риск СГСЯ, учитывая короткое полувыведение ЛГ (примерно 20 минут) и то, что пациенткам не вводят ХГЧ. В метаанализе 2014 г. такой подход приводил к сокращению случаев легкого, умеренного или тяжелого СГСЯ на 85% в сравнении с применением ХГЧ (ОШ 0,15; 95% ДИ 0,05–0,47; 8 РКИ, 989 женщин) [463]. Добавление малой разовой дозы ХГЧ (1000–2500 ЕД) компенсирует недостаточность лютеиновой фазы, характерной для триггеров — агонистов ГнРГ, и позволяет проводить процедуру «свежего» переноса. Добавление ХГЧ, даже в разовой малой дозе, тем не менее может привести к ранней ГСЯ: в ретроспективном исследовании у 8,6% пациентов ($n = 66$), которые получали двухкомпонентный триггер, развилась ранняя ГСЯ, в то время как у тех пациентов, у которых применялся только агонист ГнРГ, это осложнение не развилось ($n = 108$; $P < 0,01$) [223]. Альтернативные триггеры, включая кисспептин, также должны способствовать сокращению риска СГСЯ, однако необходимы дополнительные исследования. В конце концов, как отмечалось ранее, сегментация ЭКО-цикла с последующим криопереносом стала незаменимым подходом профилактики СГСЯ.

Для пациентов с тяжелыми симптомами СГСЯ, включая напряженный асцит, проведения процедуры парацентеза может как ослабить симптомы, так и сократить их длительность и тяжесть [464]. Парацентез должен быть осуществлен с использованием стерильного оборудования трансвагинальным или трансабдоминальным путем, в зависимости от места наибольшего скопления жидкости. Безопаснее всего эвакуировать всю асцитическую жидкость за 1 раз. Эта амбулаторная процедура также является более экономически выгодной, чем госпитализация [465]. К счастью, учитывая предупредительные меры, о которых писалось выше, в частности преимущественное использование антагонистов ГнРГ, агонистов ГнРГ, двухкомпонентных триггеров с двойным агонистом ХГЧ/ГнРГ и циклов с элективной криоконсервацией всех эмбрионов, тяжелая форма СГСЯ становится все более редким явлением в большинстве клиник ЭКО.

Риск возникновения эктопической беременности

Известно, что ЭКО сопряжено с риском эктопической беременности. Первая беременность после ЭКО была как раз эктопической, и в Клинике Bourne Hall, где впервые было успешно выполнено ЭКО, общая частота эктопических беременностей составляет 4,5% (135 случаев из 3000 клинических беременностей в результате) [466]. Однако в недавнем отчете SART частота эктопических беременностей составила всего 0,6% от начатых циклов с аутологическими свежими ооцитами, что почти не отличается от этого показателя при естественном зачатии [89].

Высокая частота поражений маточных труб и эндометриоза у женщин, проходящих лечение при помощи ЭКО, связана с риском эктопической беременности. В одном ретроспективном исследовании с данными о 161 967 беременностей, наступивших в результате ВРТ, основными факторами риска эктопической беременности были трубный фактор бесплодия (ОШ 2,23; 95% ДИ 1,93–2,58) и перенос нескольких эмбрионов (2 против 1: ОШ 1,29; 95% ДИ 1,11–1,49; 3% против 1%: ОШ 1,69; 95% ДИ 1,35–2,11) [467]. Толщина эндометрия меньше 9 мм перед переносом также ассоциируется с 4-кратным увеличением частоты эктопических беременностей в сравнении с 12 мм, по данным ретроспективного исследования 8125 циклов [468]. Примечательно, что количество полученных ооцитов напрямую связано с риском внематочной беременности в свежих аутологических циклах, но не в донорских циклах; такая ассоциация может указывать на роль чрезмерного уровня гормона во время КСЯ в патогенезе эктопической имплантации [469].

Факторы, снижающие риск эктопических беременностей после ЭКО, включают в себя циклы без КСЯ («свежий» перенос и донорский перенос) и перенос эуплоидных эмбрионов. Среди 103 700 циклов, окончившихся беременностями, частота эктопической беременности была на 65% ниже при «свежем» переносе (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,29–0,42; $P < 0,001$); такая ассоциация прослеживалась и в парном субанализе [470]. Разницы в частоте эктопических беременностей у реципиентов донорских ооцитов в «свежих» или криоциклах не было; также этот показатель был сравним с таковым после «свежего» аутологического переноса. Этот факт в очередной раз указывает на то, что КСЯ может сыграть важную роль в формировании эктопической имплантации. Наконец, перенос эуплоидных эмбрионов также может способствовать сокращению частоты эктопических беременностей: в одном ретроспективном исследовании 9676 циклов при «свежем» переносе эмбрионов, прошедших пренатальный скрининг, не было ни одного случая эктопической беременности; после «свежего» переноса эмбрионов без ПГТ частота эктопических беременностей составила 0,74%; ($P = 0,035$) [471]. Частота внематочной беременности, по-видимому, одинакова при переносе бластоцисты на 3-й или 5-й день [472].

Принципы лечения эктопической беременности, возникшей в результате ЭКО или при естественном зачатии, одинаковы. Одним из важнейших аспектов является исследование образцов эндометрия у симптомных пациенток с беременностью неизвестной локализации и аномальной динамикой уровня ХГ: в ретроспективном исследовании было продемонстрировано, что надлежащая вакуумная аспирация может избавить более 2/3 пациентов от эмпирического использования метотрексата, и эту процедуру следует рассматривать в качестве компонента обследования [473].

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Тем не менее некоторым пациенткам может потребоваться лечение, и пациентки, проходящие лечение с помощью ВРТ, обычно спрашивают, как лечение может повлиять на будущие циклы. Ни терапия метотрексатом, ни сальпингэктомия не влияют на последующие циклы ЭКО. В ретроспективном исследовании, в котором сравнивались характеристики циклов ЭКО 66 пациенток непосредственно перед и сразу после терапии метотрексатом, отмечено, что после лечения потребовалось больше гонадотропина, но разницы в количестве полученных ооцитов или в частоте клинических беременностей не наблюдалось [474]. В других небольших ретроспективных исследованиях показаны аналогичные параметры цикла до и после терапии с использованием метотрексата [475–477]. Метаанализ 2016 г., в котором сравнивались циклы ЭКО непосредственно перед сальпингэктомией по поводу эктопической беременности или гидросальпинкса с циклами после проведения операции, не показал различий в дозах гонадотропина, эстрадиола, количестве полученных ооцитов или частоте клинических беременностей (18 РКИ, n = 1482) [95].

Гетеротопические беременности, под которыми понимают одновременное сосуществование внутриматочной и внематочной беременностей, случаются в 0,2% случаев ЭКО [478] и приблизительно в 10 раз чаще, чем после естественного зачатия [479]. Это происходит как вследствие переноса множества эмбрионов, так и вследствие фоновых заболеваний пациенток с бесплодием, в частности, патологических состояний маточных труб. Эктопическая беременность либо удаляется хирургическим путем, либо элиминируется путем инъекций хлористого калия или гиперсмолярной глюкозы [480–481]. При хирургическом удалении эктопической беременности сальпингэктомия предпочтительнее сальпингостомии; в случаях с гетеротопической беременностью из-за того, что маточная беременность является причиной повышения уровня ХГ, невозможно путем мониторинга уровня ХГ достичь желаемого результата.

Риск возникновения многоплодной беременности

К счастью, благодаря современным возможностям выбора эмбриона и технологии eSET, частота многоплодных беременностей значительно снизилась. На рис. 31.1, Е показано соотношение живорождений одного ребенка, двоен и троен с 2005 по 2014 г. по данным CDC. Несмотря на то что количество двоен и троен значительно сократилось, все же 1 случай из 4 живорождений после ВРТ в США является результатом многоплодной беременности. Беременность тройней наступает в 0,9% случаев после «свежего» недонорского цикла. К осложнениям многоплодных беременностей относят преждевременные роды, низкую массу тела детей при рождении, гестационную гипертензию, гестационный диабет, более высокую частоту пороков развития, а также повышенный риск перинатальной смертности. Как отмечалось ранее, eSET и страховая защита, предоставляемая при лечении бесплодия, способствуют уменьшению частоты многоплодных беременностей.

Пары с многоплодной беременностью могут выбирать между двумя опциями ведения такой беременности: выжидательная тактика или редукция одного или более эмбрионов или плодов. Наиболее часто используемый метод редукции — это фетоцид путем внутрисердечной инъекции хлористого калия. Трансабдоминальный доступ обычно применяется в 10–13 недель беременности, а трансвагинальный доступ может быть применен и раньше.

Риск рака у женщин, подвергающихся ЭКО

Бесплодие и отсутствие родов в анамнезе являются факторами риска рака яичников [486]. Хотя в некоторых исследованиях предполагается, что применение препаратов для КСЯ может быть связано с повышенным риском рака яичников, имеющиеся данные скудны. Последние исследования не выявили зависимости между раком и овариальной стимуляцией у женщин, проходивших лечение с помощью ЭКО. В шведском регистровом исследовании сообщается, что из 24 058 женщин, у которых было ЭКО, 1279 вошли в регистр рака. Риск возникновения рака был обнаружен еще до ЭКО (ОШ 1,37; 95% ДИ 1,27–1,48) и был наиболее высоким (ОШ 3,93) именно в отношении рака яичников. Риск рака после ЭКО был значительно ниже (ОШ 0,74; 95% ДИ 0,67–0,82), в основном из-за более низкого, чем ожидалось, риска возникновения рака груди или шейки матки. Риск рака яичников был по-прежнему повышен, но все же ниже риска до ЭКО (ОШ 2,13). Авторы предположили, что, возможно, этиология бесплодия и рака яичников едина [487]. Недавно проведенный метаанализ показал, что ЭКО не способствует увеличению риска рака яичников [488]. Группу из 9175 женщин в Финляндии, которые приобрели препараты для ЭКО, проведенного с 1996 по 1998 г., сравнили с контрольной группой, соответствующей по возрасту, месту жительства, а также социально-экономическому и семейному положению. Было проведено сопоставление с Регистром раковых заболеваний Финляндии с 1996 по 2004 г. Заболеваемость раковыми заболеваниями в целом и заболеваемость гормонально зависимыми раками молочных желез, матки и яичников были одинаковыми среди женщин обеих групп. У пациенток, подвергнутых ЭКО, было зарегистрировано меньше случаев рака шейки матки (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,30–0,85), но больше случаев рака кожи, не считая меланомы (ОШ 3,11; 95% ДИ 1,02–9,6). У пациенток с ЭКО чаще отмечался инвазивный рак яичников, но реже — рак молочной железы, чем в контрольной группе, но при этом количество случаев было небольшим и сильно не отличалось между группами [489]. Среди носителей генов BRCA1 и BRCA2 ЭКО не было связано с повышенным риском рака яичников [490]. В других исследованиях был показан более высокий риск пограничных опухолей яичников при ЭКО (ОР 2,46; 95% ДИ 1,20–5,04). Необходимы дальнейшие более обширные исследования с соответствующим наблюдением за пациентками.

Существуют противоречивые данные относительно более высокого риска рака молочной железы и ЭКО. Старший возраст матери на момент первой

Mobile Read

беременности является давно известным фактором риска рака молочной железы [491]. В когортном австралийском исследовании с участием 21 025 женщин, из которых 7123 прошли лечение с помощью ЭКО, было зарегистрировано 384 случая рака молочной железы (55 случаев рака *in situ*). При этом не было обнаружено увеличения суммарной частоты рака молочной железы у женщин после ЭКО (ОР 1,10; 95% ДИ 0,88–1,36). Однако у женщин, которые начали лечение с помощью ЭКО в возрасте моложе 24 лет, частота рака груди была выше, чем у бесплодных пациенток контрольной группы того же возраста, не проходивших ЭКО, даже после уточнения по критерию старшего возраста при первых родах и многоплодной беременности (ОР 1,56; 95% ДИ 1,01–2,40) [492]. Примечательно, что другие переменные, в частности социально-экономический статус и возраст менархе, не принимались во внимание при проведении данного анализа. В 2016 г. в Нидерландах было проведено когортное исследование со средней длительностью наблюдения 21,1 лет 19 138 женщин, подвергнутых ЭКО, с контрольной группой, включавшей 5950 пациенток с бесплодием [493]. Риск возникновения рака груди среди пациенток, прошедших ЭКО, незначительно отличался от контрольной группы (ОР 1,01; 95% ДИ 0,86–1,19) или населения в целом (СОЗ 1,01; 95% ДИ 0,93–1,09). В возрасте 55 лет суммарная частота рака молочной железы составила 3,0% в группе ЭКО и 2,9% в контрольной группе (P = 0,85).

Акушерские и неонатальные исходы, а также данные о развитии детей, рожденных в результате ЭКО

- Беременности после ЭКО могут быть сопряжены с риском ряда акушерских и неонатальных осложнений: гипертензии, гестационного диабета, патологии плаценты, преждевременных родов, низкой массой тела ребенка при рождении, врожденных пороков развития. Необходимо проведение дальнейших исследований для того, чтобы решить, являются ли эти факторы последствием ВРТ или связаны с бесплодием.

Гипертензивные расстройства

У пациенток, проходящих лечение с помощью ЭКО, может быть повышен риск возникновения гипертензии на фоне беременности (включая как гестационную гипертензию, так и преэклампсию). В исследовании на территории стран Скандинавии сравнивались исходы 47 088 одноплодных беременностей после ВРТ и 268 599 одноплодных беременностей, наступивших в результате естественного зачатия. Процент гипертензивных расстройств был выше у пациенток после ВРТ (5,9% против 4,7%; ОШ 1,16; 95% ДИ 1,10–1,21). Повышенный риск наблюдался как при «свежих», так и при криоциклах, но наибольший риск наблюдался после процедуры FET (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,11–1,37). Взаимосвязь между FET и гипертензией была также зафиксирована в японском регистровом исследовании 277 042 циклов (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,35–1,86) [494] и в недавнем РКИ «свежих» и криопереносов (1,4% против 4,4%; ОШ 3,12; 95% ДИ 1,26–7,73) [495].

Другие нестимулированные циклы, такие как у реципиентов донорских ооцитов, также могут находиться в зоне риска преэклампсии. Результаты метаанализа 11 РКИ продемонстрировали более чем трехкратное повышение риска возникновения преэклампсии при беременностях, наступивших при помощи донорских ооцитов, в сравнении с аутологическими беременностями (ОШ 3,12; 95% ДИ 2,56–3,85), независимо от количества плодов и возраста пациентки [495].

Гестационный диабет

У пациенток, которых лечат путем ЭКО, может быть умеренный риск возникновения гестационного диабета в сравнении с теми, кто забеременел естественным путем. В метаанализе 16 РКИ (n = 15 306) риск возникновения гестационного диабета был выше после ЭКО (ОШ 1,69; 95% ДИ 1,19–2,42) [496]. Важно отметить, что не проводилось исследований, в которых сравнивались бы случаи гестационного диабета у пациенток, подвергнутых ЭКО, и у бесплодных женщин, получавших другое лечение. Соответственно, результаты, приведенные выше, должны интерпретироваться с осторожностью. Более того, определенные заболевания, типа СПКЯ, ассоциируются с повышенным риском гестационного диабета [497], поэтому возможно, что такой эффект связан с характеристиками популяции пациентов, а не с самим лечением.

Патологические состояния плаценты и геморрагические осложнения

Предлежание плаценты, как и акушерские кровотечения в целом могут возникать чаще при беременностях после ЭКО. В ретроспективном исследовании сравнили 6730 одноплодных живорождений после ВРТ с 2167 одноплодных живорождений у бесплодных женщин, которые забеременели без ВРТ. В группе ВРТ частота дородовых (6,7% против 4,5%; P < 0,001) и послеродовых кровотечений (11,1% против 8,9%; P < 0,003), а также предлежания плаценты (2,6% против 1,2%; P < 0,001) была значительно выше, чем в группе без применения ВРТ [498]. Различий в частоте отслойки плаценты не было. Однако учитывая тот факт, что это был только субанализ, коррекции по таким критериям как возраст пациентки, число родов в анамнезе, метод родоразрешения, проведено не было. Следовательно, результаты данного анализа следует интерпретировать с осторожностью. При первичном анализе, в котором сравнивались 6730 пациенток ВРТ с популяцией в целом (n = 24 619), а не только с бесплодными пациентками, логистическая регрессия проводилось с учетом вышеуказанных конфаундеров, и взаимосвязь была подтверждена. Кроме того, повышенный риск возникновения предлежания плаценты после ВРТ был также зафиксирован в других исследованиях. В анализе 1349 повторных беременностей у женщин, которые забеременели естественным путем, а затем при помощи ВРТ, риск предлежания плаценты был в 3 раза выше

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

в группе с ВРТ (скорректированное ОШ 2,9; 95% ДИ 1,4–6,1) [499]. При этом в другом исследовании было выдвинуто предположение, что бесплодие само по себе, а не определенный тип его лечения, является причиной повышенного риска предлежания плаценты: анализ более более 10 000 циклов показал, что предлежание плаценты чаще отмечалось у бесплодных пациенток в целом, забеременели ли они при помощи стимуляции овуляции, внутриматочной инсеминации или при помощи ЭКО, чем у пациенток соответствующей группы контроля [500]. Поэтому все еще остается открытым вопрос, связано ли предлежание плаценты с бесплодием как таковым или с лечением бесплодия.

Увеличение риска врастания плаценты также связано с ЭКО [494, 500–502]. В двух исследованиях сообщалось о том, что врастание плаценты в 3 раза чаще встречалось после циклов FET в сравнении со «свежими» циклами. Значимость этих данных с точки зрения нормального или инвазивного прикрепления эмбриона в циклах с подготовленным эндометрием все еще предстоит определить.

Преждевременные роды и низкая масса тела при рождении

Метаанализ 15 РКИ, включавших 12 283 ЭКО и 1,9 млн одноплодных беременностей после естественного оплодотворения, показал, что одноплодные беременности после ЭКО сопровождались более высокой частотой перинатальной смертности (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,6–3), преждевременных родов (ОШ 2; 95% ДИ 1,4–2,2), низкой массы тела ребенка при рождении (ОШ 2,7; 95% ДИ 2,3–3,1) и детей, маленьких для гестационного возраста (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,3–2,0) [503]. В другом метаанализе 27 РКИ указывалось, что риск преждевременных родов при одноплодных беременностях после ЭКО-ПЭ был в 2 раза выше, чем при беременностях после естественного оплодотворения [504].

Однако некоторые считают, что нельзя разделять перинатальные риски, связанные с ВРТ, от тех рисков, которые возникают из-за заболеваний репродуктивной системы [505]. Бесплодные пары могут также иметь риск различных неблагоприятных репродуктивных исходов, необязательно связанных с лечением. В исследовании 12 021 родов одним ребенком и 3108 родов двойней, сравнивали случаи естественного оплодотворения и оплодотворения после индукции овуляции с внутриматочной инсеминацией или без нее (OI/IUI). Случаи из двух групп формировались в пары по возрасту матери, количеству предшествующих родов, полу плода и году рождения. В результате анализа была установлена значительно более высокая частота преждевременных родов (< 32 недель и < 37 недель), рождения детей с низкой и очень низкой массой тела, а также перевода новорожденных в отделение интенсивной терапии среди пациенток, подвергнутых OI/IUI. Также отмечалась более высокая неонатальная смертность, частота вспомогательной вентиляции легких и респираторного дистресс-синдрома у детей от одноплодных беременностей или от беременностей двойнями после OI/IUI. Эти данные указывают на то, что само бесплодие, а не применяемое при нем лечение способствуют худшим неонатальным исходам после ЭКО [506]. О сходных данных сообщает метаанализ 65 РКИ 2013 г. В частности, преждевременные роды чаще встречались при одноплодной беременности, которая наступила самопроизвольно (скорректированное ОШ 1,35; 95% ДИ 1,22–1,50) или в результате OI/IUI (скорректированное ОШ 1,45; 95% ДИ 1,21–1,74) [507]. Использование ЭКО/ИКСИ также сопровождалось повышенной частотой преждевременных родов в сравнении с контрольной группой бесплодных пациенток (скорректированное ОШ 1,55; 95% ДИ 1,30–1,85). Таким образом, бесплодие, возможно, является предрасполагающим фактором для перечисленных осложнений, и это влияние может быть изменено посредством определенного типа лечения.

В регистровом исследовании SART с участием 56 792 младенцев сравнивали частоту преждевременных родов и низкой массы тела при рождении в соответствии с типами циклов («свежий» или FET) [508]. Разница в частоте преждевременных родов отсутствовала; однако частота рождения детей с низкой массой тела была выше после FET (10% против 7,2%; ОШ 1,35; 95% ДИ 1,20–1,51). Это наблюдение подтвердилось при парном анализе женщин, которые родили детей после «свежего» или криопереноса (11,5% против 5,6%; ОШ 4,66; 95% ДИ 1,18–18,38). Среди реципиентов донорских ооцитов различий в частоте рождения детей с низкой массой тела в зависимости от типа цикла не наблюдалось (11,5% против 11,3%; ОШ 0,99; 95% ДИ 0,82–1,18). Эти данные указывают на то, что стимуляции в «свежем» цикле и сопровождающие их сверхфизиологичные уровни гормона могут участвовать в патогенезе формирования низкой массы тела у плодов после «свежего» аутологического цикла. Более того, недавний метаанализ, в котором сравнивались акушерские риски после переноса эмбриона на стадии дробления и на стадии бластоцисты, выявил повышенный риск преждевременных родов (< 37 недель), ранних преждевременных родов (< 32 недель), рождения слишком большого плода для своего гестационного возраста и перинатальной смертности, хотя последний индикатор был отмечен только в одном исследовании [376]. Для сравнения, перенос эмбриона на стадии бластоцисты был связан с меньшим риском рождения слишком маленького для гестационного возраста плода. Ввиду того что имеющиеся доказательства характеризуются низким или очень низким качеством, доказательная база довольно неясная, необходимо больше аналитических исследований для выявления каких-либо различий в акушерских и неонатальных исходах в соответствии со стадией развития эмбриона при переносе.

Врожденные аномалии

Любые взаимосвязи между ВРТ и повышенным риском врожденных дефектов достаточно сложны, и большинство имеющихся на сегодняшний день аналитических исследований ограничены в связи со следующими факторами: дополнительное тестирование эмбрионов,

World Page!

полученных в результате ИКСИ; невнесение сведений об аномалиях развития в национальные регистры рождений; влияние возраста матери; влияние многоплодной беременности; включение пациентов с тяжелыми формами мужского фактора бесплодия, из-за которых у детей может быть повышен риск развития хромосомных аномалий в результате их передачи по отцовской линии [510, 511].

Когортное исследование 2012 г. в Австралии, включавшее 308 974 рождений, из которых 6163 произошли в результате ВРТ, и в котором участвовали бесплодные пары со спонтанной беременностью, и пары, прошедшие через ЭКО или через ЭКО/ИКСИ из-за мужского фактора бесплодия, показало, что частота врожденных аномалий составила 8,3% в группе ВРТ и 5,8% без ВРТ (ОШ 1,47; 95% ДИ 1,33–1,62). После корректировки по различным параметрам ОШ составил 1,28 (95% ДИ 1,16–1,41). Когда результаты ИКСИ и ЭКО были проанализированы по отдельности, то такая ассоциация перестала быть значимой в случаях с ЭКО (7,2% аномалий; ОШ 1,07; 95% ДИ 0,90–1,26), но осталась таковой для ИКСИ (9,9%; ОШ 1,57; 95% ДИ 1,30–1,90) [513]. Примечательно, что пары с бесплодием в анамнезе, независимо от того, проходили ли они лечение с помощью ВРТ или нет, также были в зоне повышенного риска появления у них детей с аномалиями развития.

В исследовании 15 045 детей, рожденных после ВРТ в 7 центрах в Китае, была продемонстрирована намного более низкая частота аномалий, чем по результатам других исследований (1 или два порока развития у 1,25% всех детей, рожденных после ВРТ, в сравнении с 1,35% в общей популяции). Частота пороков развития была выше после процедуры ИКСИ у ЭКО-новорожденных, но это различие не достигало статистической значимости (1,58% против 1,11%; ОШ 1,42; 95% ДИ 0,99–2,03) [514].

Чтобы изучить связь между ВРТ и аномалиями развития плода, было проведено несколько метаанализов. Анализ 2011 г. включил 56 РКИ, в 46 из них сравнивались дети после ЭКО/ИКСИ с детьми, зачатыми естественным путем (ОШ 1,37; 95% ДИ 1,26–1,48). В 24 исследованиях, в которых сравнивались дети после ЭКО и ИКСИ, не было обнаружено различий в частоте пороков развитий (ОШ 1,05; 95% ДИ 0,91–1,20) [515]. Однако во многих из этих исследований были представлены результаты, не скорректированные в соответствии с определенными параметрами. Тест на гетерогенность исследований выявил значительные различия — в некоторых из них определялась частота аномалий только при рождении, в других — до двухлетнего возраста ребенка; некоторые были основаны на популяционных данных, другие — на клинических. К тому же непривлечение контрольных групп бесплодных пациентов, зачавшим без помощи ВРТ, стало очень большим ограничением данных исследований.

В целом данные литературы свидетельствуют, что бесплодные пары имеют более высокий риск рождения детей с аномалиями развития, а ВРТ может быть связано со слегка повышенным риском врожденных дефектов, но эта связь пока не ясна.

Риск развития онкологических заболеваний у детей, рожденных в результате ЭКО

Вопрос о том, существует ли у детей, рожденных в результате ЭКО, более высокий риск развития онкологических заболеваний, является спорным.

Анализ данных регистра онкологических заболеваний Швеции с 1982 по 2005 г. выявил только одно заболевание, частота которого была выше у детей, рожденных после ЭКО — гистиоцитоз из клеток Лангерганса, клональная опухоль костного мозга (ОШ 5,6; ДИ 1,8–13,0) [516]. Длительное наблюдение за 26 692 детьми выявило 53 случая рака у детей после ЭКО в сравнении с 38 ожидаемыми случаями (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,09–1,86): 18 случаев рака крови; 17 опухолей органов зрения или нервной системы, 12 — с других опухолевых заболеваний [517]. В других исследованиях была найдена связь между ЭКО и ранней детской лейкемией (средний возраст заболевших детей < 3,8 лет) [518].

Для сравнения, в 2013 г. регистровое исследование Великобритании 106 013 детей, рожденных в результате ЭКО в период с 1992 по 2008 г., не выявило более высокого риска по онкологическим заболеваниям: было 108 случаев рака в сравнении с 109,7 ожидаемыми случаями (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,81–1,19) [519]. В частности, не был повышен риск лейкемии, нейробластомы, ретинобластомы и поражения ЦНС, опухолей почек или герминоклеточных опухолей. Был выявлен повышенный риск возникновения гепатобластомы и рабдомиосаркомы; абсолютные риски были очень малы и не могли быть отнесены на счет ВРТ или бесплодия, либо на счет других потенциальных промежуточных факторов, таких как преждевременные роды или низкая масса тела при рождении.

Соответственно, вопрос о наличии связи между небольшим повышением риска возникновения раковых заболеваний у детей, рожденных в результате ЭКО, остается открытым. Необходимо проведение дальнейших исследований для прояснения этих взаимосвязей.

Эпигенетические нарушения

Существует предположение, что ВРТ может быть причиной развития эпигенетических изменений в одном или двух унаследованных аллелях определенного импринтингового гена. Такие модификации могут происходить из-за изменений дифференцированного ДНК-метилирования или изменений в гистонах, приводящих либо к активации, либо к супрессии генов [520]. Особое внимание следует обратить на тот факт, что ВРТ может ассоциироваться с увеличением частоты импринтинговых дефектов, которые приводят к редким врожденными заболеваниям, например, синдром Беквита–Видемана или синдром Ангельмана. В 2003 г. Дебаун и др. первыми сообщили о связи между импринтинговыми патологиями и ВРТ [521]. У 4,6% детей, рожденных в результате ЭКО, они обнаружили синдром Беквита–Видемана, врожденное заболевание, включающее нарушения роста и неоплазии, тогда как частота этого заболевания среди населения США в целом составляет 0,8%. Повышенная частота развития

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

других синдромов такого рода была зафиксирована именно у детей, зачатых в результате ЭКО [365].

Хотя в одном исследовании, проведенном в Нидерландах, сообщалось о пяти случаях ретинобластомы у детей, рожденных в результате ЭКО, что является гораздо более высокой заболеваемостью в сравнении с населением Нидерландов в целом [522], по данным Бостонской программы контроля над лекарственными средствами, детей с ретинобластомой, зачатых при помощи ЭКО, обнаружено не было, в то время как в общей популяции заболеваемость составила 6,7 таковых случаев на 100 000 рождений [523]. В большом исследовании, проведенном по данным Шведского национального регистра заболеваний и включавшем 16 000 детей, рожденных после ВРТ, никакой связи между ранними детскими раковыми заболеваниями и ЭКО/ИКСИ выявлено не было [516]. По данным Национального центра по изучению ретинобластомы в Нидерландах, это заболевание возникло у 7 детей, зачатых в результате ЭКО или ИКСИ, при этом никакого гиперметилирования промотора гена RB1 обнаружено не было. Поэтому был сделан вывод о том, что между ЭКО/ИКСИ и ретинобластомой отсутствует эпигенетическая связь[524].

Для решения вопроса о существовании связи между процедурами ВРТ и повышенным риском возникновения импринтинговых аномалий необходимо проведение дальнейших исследований. У детей, рожденных в результате применения ВРТ, проводится рутинный стандартный скрининг, так как общая абсолютная заболеваемость чрезвычайно низка.

Влияние окружающей среды и образа жизни на ВРТ

- Некоторые факторы образа жизни, включая курение, чрезмерное употребление алкоголя и ожирение могут влиять на частоту наступления беременности после ЭКО.

Заключение

С момента рождения в 1978 г. первого ребенка, зачатого при помощи ЭКО, в развитии ВРТ произошли кардинальные изменения. Эти изменения как в клинике, так и в лаборатории способствовали планомерным успехам в отношении роста частоты живорождений и уменьшения частоты многоплодных беременностей. Однако некоторые методики внедрялись в клиническую пратику без проведения должных клинических исследований, чтобы продемонстрировать их бо́льшую целесообразность по сравнению со «стандартным» ЭКО. Очень важно, чтобы проводились глубокие исследования таких технологий до начала из применения в рутинной клинической практике.

Действительно, у ВРТ — светлое будущее. С одной стороны, можно сказать, что ВРТ сейчас едва ли похожи на те технологии, с которых все начиналось в 1970-х гг.; с другой стороны, мы возвращаемся на круги своя. Часто развитие новых технологий исходит не только из возможностей лечения, но и из того, что является социально приемлемым в данной сфере. Недавние прорывные разработки включают применение технологии CRISPR/CAS9 для редактирования генов с целью изменения последовательности ДНК при мутациях зародышевой линии [569] и получение репродуктивно компетентных гамет из соматических клеток [570]. Теперь, когда мы вступили в пятое десятилетие развития ЭКО, чрезвычайно важно, чтобы врачи, специалисты лабораторий и общество совместно определяли цели и границы развития ВРТ.

Основная билиография

Bianchi E, Doe B, Goulding D, et al: Juno is the egg Izumo receptor and is essential for mammalian fertilization. *Nature* 508 (7497): 483–487, 2014.

Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2014 Assisted Reproductive Technology National Summary Report. Atlanta, GA, 2016, US Dept of Health and Human Services.

Chen C: Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet* 1: 88 –886, 1986.

Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al: Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 366: 1803–1813, 2012.

Forman EJ, Hong KH, Franasiak JM, et al: Obstetrical and neonatal outcomes from the BEST Trial: single embryo transfer with aneuploidy screening improves outcomes after in vitro fertilization without compromising delivery rates. *Am J Obstet Gynecol* 210: 157.e1–157.e6, 2014.

Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, et al: The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril* 101: 656–663, e1, 2014.

Hazout A1, Bouchard P, Seifer DB, et al: Serum antimullerian hormone/mullerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril* 82: 1323–1329, 2004.

Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Westergaard LG, et al: 1,500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 93: 847–854, 2010.

Kalra SK, Ratcliffe SJ, Coutifaris C, et al: Ovarian stimulation and low birth weight in newborns conceived through in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 118: 863–871, 2011.

Palermo G, Joris H, Devroey P, et al: Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 340: 17–18, 1992.

Ray PF, Kaeda JS, Bingham J, et al: Preimplantation genetic diagnosis of beta-thalassaemia major. *Lancet* 347 (9016): 1696, 1996.

Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, et al: A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril* 94: 888–899, 2010.

Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, et al: Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders. *Fertil Steril* 96: 344–348, 2011.

Steptoe PC, Edwards RG: Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 2: 366, 1978.

Trounson A, Mohr L: Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature* 305: 707–709, 1983.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World of Medicine!

ГЛАВА 32

Работа с гаметами и эмбрионами

Митчелл Роузен
Синьли Ян
Филип Марш
Эндрю Рандж
Джованна Оливера
Салустиано Рибейро
Родель Симбулан
Молли Куинн

Лабораторные условия

- Условия в лаборатории ЭКО должны быть строго отрегулированными для воспроизведения физиологических параметров.
- В лаборатории должны отсутствовать загрязняющие вещества. Следует строго контролировать качество воздуха.
- Механизм создания подходящей микросреды для лаборатории включает в себя контроль качества для поддержания постоянных pH и температуры.

In vivo сперматозоид и яйцеклетка объединяются, и преимплантационные эмбрионы развиваются в рамках узко определенных физиологических параметров в стерильных условиях. Одной из задач лаборатории является воспроизведение именно таких условий, насколько это возможно. Поэтому наличие загрязняющих веществ может оказать значительное неблагоприятное влияние на успешность ВРТ [1, 2]. Загрязняющими агентами могут быть микроорганизмы, неорганические (т.е. окись углерода, оксид азота) или летучие органические соединения (ЛОС). Они могут появиться из внешней среды (например, общее загрязнение, строительство, промышленные выбросы) или возникнуть внутри лаборатории (например, из краски, чистящих жидкостей, напольных покрытий, кабинетов и оборудования).

Макросреда

Чтобы минимизировать воздействие загрязняющих веществ, лаборатории ЭКО должны строго контролировать качество воздуха [3]. На сегодняшний день нет стандартной практики для оптимизации результатов ЭКО [4, 5]. Тем не менее лаборатории ЭКО, как правило, имеют свои собственные центральные системы вентиляции (ЦСВ) и/или передвижные фильтрующие установки, где наружный (и рециркулирующий) воздух проходит через высокоэффективные фильтры для твердых частиц, а также через фильтры из активированного угля, перманганата калия и/или активированного углерода [6, 7]. Высокоэффективные фильтры для твердых частиц отделяют твердые частицы (≥ 0,3 мкм) и поглощают споры плесени и бактерии. Фильтры с древесным углем или углеродом удаляют ЛОС. К тому же лаборатории имеют фильтры, размещенные в каналах отопления, вентиляции и кондиционирования, которые используют химическую/абсорбирующую фильтрацию и/или ультрафиолетовое излучение для дальнейшей очистки воздуха и удаления микробов и частиц (≥ 0,01 мкм), бактерий и вирусов [8]. Чтобы поддерживать стерильную воздушную среду, лаборатория должна иметь высокий коэффициент герметичности (стены и потолки не должны иметь отверстий), в ней должны проходить множество циклов воздухообмена в час (от 15 до 25 воздухообменов в час) и в лаборатории должно поддерживаться положительное давление с целью предотвращения попадания загрязняющих агентов из соседних помещений.

Для сведения к минимуму выбросы ЛОС вся мебель в лаборатории должна быть из нержавеющей стали, стены — гладкие непористые, источники освещения герметично изолированы для снижения количества частиц, переносимых с воздухом. Лаборатория также должна быть оборудована высокоэффективными фильтрами для удаления твердых частиц и фильтрами с активированным углем для удаления потенциальных загрязнителей, таких как бензол, изопропанол и пентан из сжатого газа (N_2 и CO_2).

Основная задача лаборатории — обеспечить постоянство оптимальной среды, поэтому необходимо

World peace!
Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 32.1. Образец графика контроля качества

Локализация	Инструмент	Меры по контролю качества	Частота
Лаборатория эмбриологии	Инкубатор	Регистрация температуры и уровня газа	Каждый день
		pH среды	3 раза в неделю
		Уровень воды в инкубаторах с увлажнением	Каждый месяц
		Виасенсор парциального давления CO_2 и O_2	
		Микробиологический анализ образца воды	Раз в квартал
		Замена внутренних фильтров	Раз в квартал
	Рабочий «островок»	Виасенсор парциального давления CO_2 и O_2	Каждый день
		Регистрация температуры и уровня газа	Каждый день
		Уровень воды	Раз в квартал
		Замена внутренних фильтров	
Газовая комната Андрология	Температура нагреваемых поверхностей	Регистрация	Каждый день
	CO_2/азот и смесь газов	Регистрация давления	Каждый день
	Тепловые блоки	Регистрация температуры	Каждый день
	Фильтры воды	Контроль уровня	Каждый день
	Компьютерный анализ спермы	Валидация латексными шариками с различной концентрацией	Каждый день
Сигнализация		Мониторинг	Каждый день
Криолаборатория	Емкость с азотом	Заполнение	Раз в 2 недели

использовать лабораторное оборудование, которое обеспечивает идеальные условия для развития эмбрионов: стабильная температура (37 °C) и диапазон pH от 7,2 до 7,4 [9–11]. Колебания температуры вредны для системы микротрубочек ооцитов, так как они вызывают уменьшение размера веретена деления, дезорганизацию микротрубочек внутри веретена деления и в некоторых случаях полное отсутствие микротрубочек [9, 12–14]. Вмешательство в организацию веретена деления может вызвать нерасхождение хромосом, результатом чего могут стать анеуплоидии. Изменения pH могут нарушить метаболический гомеостаз, стимулировать или предотвратить индукцию специфических молекулярных путей, изменить экспрессию генов и повлиять на развитие эмбрионов.

Лаборатории ЭКО имеют много оборудования, в том числе инкубаторы, микроскопы, лазеры, радиаторы, водяные бани и криогенные хранилища Дьюара. Есть множество вариантов каждого вида оборудования; выбор зависит от стоимости, конкретной процедуры, активности и размера лаборатории. Инкубаторы бывают типичными (боксового типа) или планшетными (настольными), с увлажнением или без и/или способными поддерживать низкое давление кислорода. Стереоскопы используются для очистки ооцитов от клеток кумулюса, в то время как инвертируемые микроскопы с микроманипуляторами применяются для выполнения ИКСИ, вспомогательного хэтчинга и биопсии эмбриона. Вне зависимости от выбора должны быть соблюдены соответствующие меры контроля качества оборудования. Пример графика проверок приведен в *табл. 32.1*.

Кроме того, следует проводить проверки качества всех расходных материалов (например, сред для культивирования и пластиковых изделий), которые либо недавно были введены в лабораторию, либо входят в пополняемый запас (например, новая поставка). Цель тестирования — исключить попадание в систему эмбриотоксичных веществ. Это тестирование проводится с использованием биоанализа (например, развитие эмбриона мыши, выживание человеческого сперматозоида), сравнивающего результаты исследования нового материала с контрольным материалом, который ранее был успешно использован в лаборатории.

Микросреда

Культуральная среда — важнейший компонент в работе с гаметами и эмбрионами. Цель заключается в том, чтобы максимально имитировать естественные условия. Тем не менее среда *in vivo* является динамичной, а среда *in vitro* — статичной. Поэтому практически невозможно создать идеальную культуральную среду [15, 16]. Культуральная среда, используемая сегодня в лабораториях ЭКО, решает эти и другие физиологические проблемы и обеспечивает наиболее подходящие условия на разных этапах процесса ЭКО[11, 15]. Она может быть классифицирована на основе питательных веществ (простые или сложные) или процесса культивирования (одношаговый, последовательный) [15, 16].

Многочисленные исследования эмбрионального метаболизма, а также анализы состава трубной и маточной жидкостей привели к совершенствованию культуральных сред. Существует несколько сложных составов, каждый из которых состоит из субстратов, включая ионы, углеводы, аминокислоты, белки, антиоксиданты, антибиотики, буферы и хелаторы в разном количестве [17]. Культуральная среда, используемая конкретной лабораторией, определяется системой культивирования в целом и клиническими исходами [18, 19].

Культуральные среды также можно классифицировать по используемой буферной системе. Как упоминалось ранее, pH культуральной среды имеет решающее значение для развития эмбриона, так как в естественных условиях pH окружающей среды влияет на функцию сперматозоидов, эмбриональный метаболизм и локализацию органелл [20]. Соображения безопасности и исходы с точки зрения развития человеческого эмбриона сократили спектр буферных систем, используемых в лабораториях ЭКО [21]. Наиболее часто используемые системы зависят от конкретной цели и имеющегося оборудования (*табл. 32.2*). Как правило, для культивирования используется буферная среда на основе бикарбоната натрия [22], потому что

World peace!

Табл. 32.2. Использование сред с наиболее часто применяемыми буферными системами в лаборатории ЭКО

Среда	Тип	Отмывание спермы	Извлечение ооцитов	КСИ	Перенос эмбриона	Криоконсервация	Эмбриональная культура	День 3 Биопсия	День 5 Биопсия
HEPES	Буфер на основе цвиттериона	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	Да	Да
MOPS	Буфер на основе цвиттериона	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	Да	Да
HEPES/MOPS смесь	Буфер на основе цвиттериона	Да	Неизвестно	Да	Неизвестно	Неизвестно	Нет	Да	Да
Бикарбонат/ CO_2	Буфер на основе бикарбоната	Неизвестно	Да	Да	Да	Неизвестно	Да	Нет	Нет

тщательные исследования показали лучшее развитие эмбриона в присутствии диоксида углерода, чем в комнатной амосфере [23–25]. pH поддерживается равновесием газов; следовательно, оборудование должно иметь датчики CO_2 и регулировать давление CO_2 для поддержания желаемого pH, специфичного для данной среды. Среда, которая контролируется бикарбонатом натрия и остается в комнатной амосфере (вне среды, контролируемой CO_2) даже на короткое время, подвержена значительным изменениям pH. Поэтому для процедур, проводимых в комнатных условиях, требуется использование цвиттер-ионного буфера, такого как MOPS (pH = 6,5–7,9; pKa 7–7,3) или HEPES (pH = 6,8–8,2; pKa 7,2–7,5). Оба буфера оказались клинически эффективными [20, 26]. Эта небикарбонатная среда используется в основном для таких процедур, как забор ооцитов, очистка ооцитов от клеток кумулюса, ИКСИ и биопсия эмбрионов. В качестве альтернативы лаборатории могут использовать рабочие «островки», в которых предусмотрена возможность контроля CO_2 и использование бикарбонатной буферной системы.

Помимо внешних условий, лаборатории должны быть укомплектованы обученным персоналом. Работа в лаборатории чрезвычайно трудоемкая. Члены коллектива лаборатории должны быть дисциплинированными, фокусироваться на деталях и работать в команде. Численность персонала зависит от количества и типа выполняемых процедур. В лаборатории ЭКО, выполняющей все процедуры, должно быть минимум два эмбриолога и дополнительный эмбриолог на каждые 100–150 циклов. Каждая лабораторная процедура стандартизирована. Эмбриологи следуют стандартным операционным процедурам (СОП), созданным для каждой процедуры, выполняемой в лаборатории. Приверженность СОП обеспечивает согласованность и снижает систематические ошибки. В рамках обеспечения контроля качества периодически проводится анализ работ, каждый эмбриолог участвует во внутренних или внешних программах контроля качества для каждой процедуры.

Процедуры

Процедуры, выполняемые в лаборатории, являются специфическими для стадий развития гамет и эмбрионов (*рис. 32.1*), и эмбриологи должны координировать свою работу соответствующим образом. Последующие разделы охватывают сущность и подробное описание наиболее широко применяемых процедур.

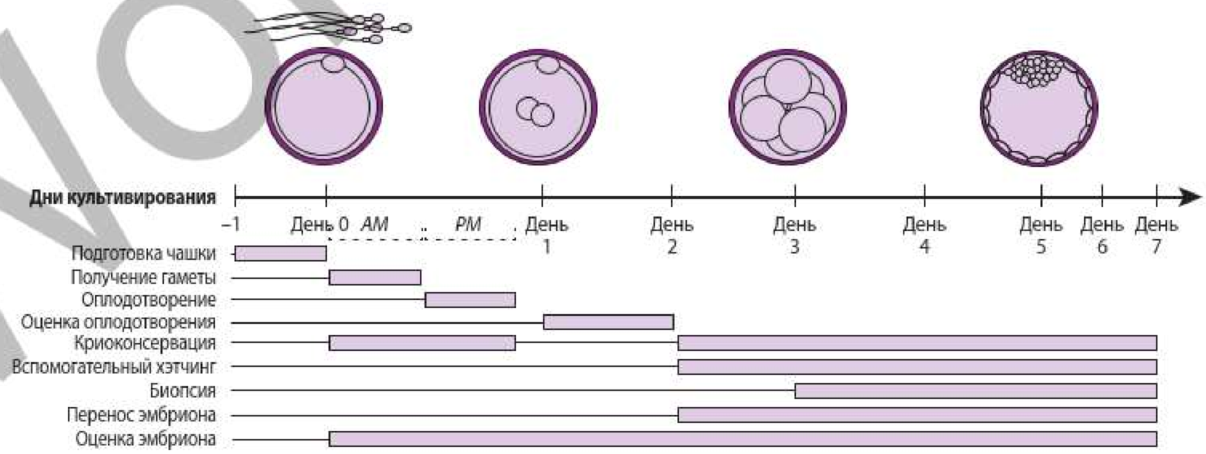


РИС. 32.1. График проведения эмбриологических процедур. Ежедневные задачи эмбриолога продиктованы текущим культуральным днем. Среды для культивирования подготавливают за день до любой процедуры, чтобы обеспечить надлежащий баланс pH. Задачи, которые необходимо выполнить, представлены горизонтальными столбиками. AM и PM отражают время суток (AM — первая половина, PM — вторая половина)

Worldpeace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Работа с гаметами

- Полученные ооциты отделяют от фолликулярной жидкости и подвергают морфологической оценке. Экспандированный ооцит-кумулюсный комплекс (ОКК) свидетельствует о зрелости ооцитов.
- Кумулюсные клетки, окружающие ооцит, удаляют перед ИКСИ с целью оценки *zona pellucida* (ZP), перивителлинового пространства и цитоплазмы ооцитов, а также для оценки зрелости ядра путем определения зародышевого пузырька (ЗП) и полярного тельца (MII).
- Сперматозоиды из эякулята обрабатывают с помощью обычного промывания, миграции (флотации) или метода на основе градиента плотности.
- Способ обработки сперматозоидов, полученных хирургическим путем, зависит от того, откуда получен материал: сперматозоиды из придатка яичка (эпидидимиса) обрабатывают методом на основе градиента плотности, из яичка — путем механического разделения и диссекции.

Получение ооцитов

Сбор яйцеклеток осуществляется путем аспирации фолликулярной жидкости из антральных фолликулов. Фолликулярная жидкость передается в лабораторию для оценивания. Примерно 75–80% аспиратов будут содержать ооциты. Размер фолликула определяет вероятность получения яйцеклетки и вероятность ее зрелости (*рис. 32.2*) [26а]. Зрелость ядра и цитоплазмы ооцита имеет решающее значение для нормального оплодотворения и развития эмбриона.

Подготовка к забору ооцитов начинается заблаговременно. За день до забора чашки для культивирования подготавливают под воздействием контролируемых условий с постоянным pH и стабильной температурой 37°С (см. выше).

После аспирации фолликулярную жидкость передают в лабораторию ЭКО, где ооциты идентифицируют с помощью стереомикроскопа, обычно при увеличении от ×8 до ×60. Эмбриолог перемещает содержимое каждого катетера в чашку Петри, формируя тонкий слой жидкости, который можно быстро просканировать на наличие ооцитов. Затем ооциты промывают в культуральной среде на основе бикарбоната, переносят в предварительно подготовленную сбалансированную среду и хранят в CO_2-инкубаторе до дальнейшей обработки.

Оценка ооцита

Методы оценки зрелости ядра и цитоплазмы ооцитов делятся на две основные категории: инвазивные и неинвазивные. Обычно в эмбриологических лабораториях проводят морфологическую оценку с использованием светового микроскопа. Каждый ооцит оценивают с точки зрения зрелости ядра и морфологических характеристик; процедура включает в себя оценку каждого анатомического компонента ооцита (кумулюс, ZP, перивителлиновое пространство, полярное тельце и цитоплазма) (*рис. 32.3*). Морфологические характеристики ооцита были изучены в качестве факторов, которые могут быть связаны с исходами беременности [27]. Тем не менее сложно определить, есть ли связь между каждой морфологической характеристикой и исходом ЭКО, потому что многие исследователи использовали разные термины для определения аналогичных наблюдений. Хотя консенсуса не существует, принято регистрировать эти наблюдения. Была разработана система балльной оценки ооцитов, которая учитывает все морфологические характеристики [28–31].

Полученные при заборе фолликулярной жидкости ооциты трудно идентифицировать, потому что они окружены кумулюсной массой, состоящей из фолликулярных клеток в полимеризованной матрице из гиалуроновой кислоты (см. рис. 32.3, Б и В). Поэтому в случае стандартного оплодотворения при классическом ЭКО (СО; см. далее) морфологическая оценка ограничивается ОКК. Объем, плотность и экспандирование кумулюсных клеток позволяют определить стадию зрелости ядра яйцеклетки. Оценка кумулюса — это визуальный осмотр, при котором определяется, компактны или расширены клетки. Компактные клетки кумулюса выглядят более темными из-за плотной консолидации этих клеток вокруг ооцита (см. рис. 32.3, Б); они обычно связаны с незрелыми ооцитами, тогда как расширяющиеся или полностью экспандированные клетки кумулюса обычно связаны со зрелыми ооцитами (см. рис. 32.3, В) [33–35].

В отличие от СИ, при котором происходит осеменение интактных зрелых ОКК, оплодотворение с помощью микроманипуляции (ИКСИ) требует денудации ооцитов (т.е. удаления окружающих клеток кумулюса и лучистого венца). Денудация позволяет дополнительно детально оценить каждый компонент ооцита (*рис. 32.4*). Начиная с самого наружного слоя, ооцит заключен в толстую оболочку гликопротеина — ZP, которая обычно имеет толщину 15–20 мкм; у зрелого ооцита она полупрозрачна и интактна (см. рис. 32.3, А). В исследованиях было рассмотрено, влияет ли степень «затемненности» и/или толщина ZP на клинические исходы. Хотя было обнаружено, что «затемненность» мало коррелирует с клиническими исходами, при более тонкой ZP частота оплодотворения была выше [38, 39]. Для других изменений морфологии ZP, в том числе разрывов, связь с клиническими результатами не прослеживалась [40–42]. Повреждения могут быть связаны со старением яйцеклетки или повышенным давлением при аспирации ооцитов.

Пространство между ZP и оолеммой называется перивителлиновым пространством. Хотя в нескольких исследованиях было предположено, что увеличенное перивителлиновое пространство (*рис. 32.5, Е*) ассоциируется с более низкой частотой оплодотворения и худшим развитием эмбриона, не существует консенсуса на этот счет [28, 36, 43, 44]. Есть предположения, что увеличенное перивителлиновое пространство связано со старением ооцитов. Иногда перивителлиновое пространство может содержать гранулы, которые, по-видимому, не влияют на развитие ооцитов или эмбрионов [42]. Первое полярное тельце появляется в перивителлиновом пространстве. Слишком большие полярные тельца могут указывать на нарушения

World peace!

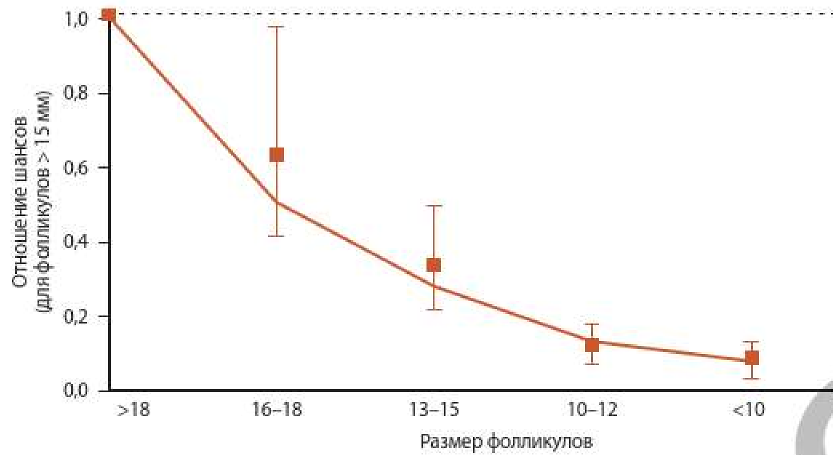


РИС. 32.2. Вероятность аспирации яйцеклетки со зрелым ядром (Метафаза II, MII) относительно размеров фолликула (Из: Rosen MP, Shen S, Dobson AT, et al: A quantitative assessment of follicle size on oocyte developmental competence. *Fertil Steril* 90: 684–690, 2008)

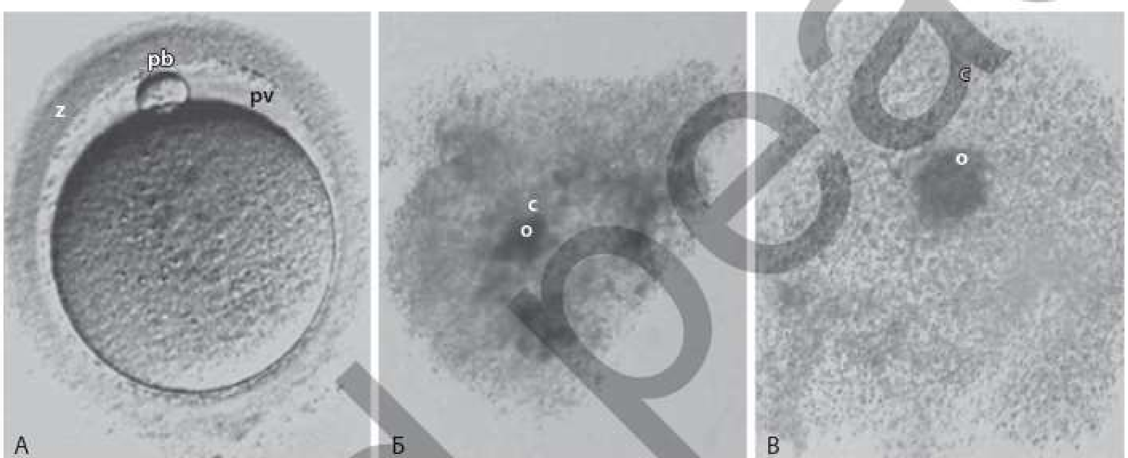


РИС. 32.3. Ооцит-кумулюсный комплекс: А. После денудации структуры яйцеклетки становятся видимыми: (z) *zona pellucida*, (pv) перивителлиновое пространство, (pb) полярное тельце (если ооцит зрелый (MII)); **Б.** Компактная темная кумулюсная масса (c), окружающая ооцит (o); **В.** Экспандированная кумулюсная масса (c), окружающая ооцит (o)

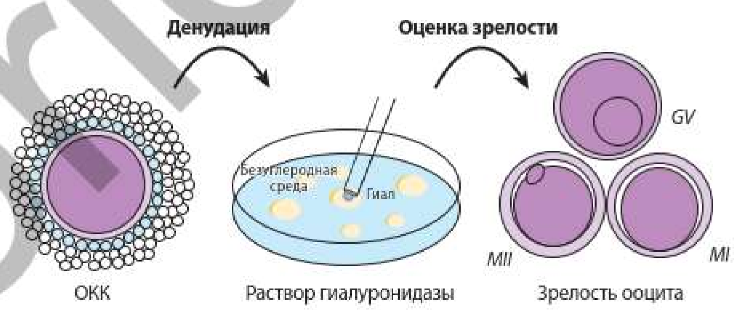


РИС. 32.4. Денудация ооцитов. Ооцит-кумулюсные комплексы (ОКК) могут быть разделены с помощью химического и механического воздействия с использованием гиалуронидазы в процессе, известном как денудация. Вкратце ОКК погружают в каплю гиалуронидазы и осторожно обрабатывают пипеткой в течение не более 40 секунд, чтобы минимизировать токсичность и предотвратить отрыв полярного тельца. Ферментативную реакцию останавливают путем переноса ооцита в чистую микрокаплю без гиалуронидазы. Может потребоваться дополнительное механическое воздействие пипеткой с более узким отверстием для удаления остатков клеток лучистого венца, прикрепленных к ооцитам. Затем ооциты оцениваются на наличие полярного тела для определения зрелости

положения мейотического веретена, которое может возникнуть во время старения ооцитов [42]. Соответственно, большое полярное тельце связано с низким качеством эмбрионов и низкой частотой наступления беременности. Фрагментация первого полярного тельца не считается патологией [45].

Цитоплазма нормальной яйцеклетки обычно однородна, полупрозрачна и не имеет включений [46]. Довольно распространенная аномалия, которую можно выявить с помощью световой микроскопии, — это центральная зернистость (*рис. 32.5, Б*). Это явление, скорее всего, обусловлено поляризованным распределением

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

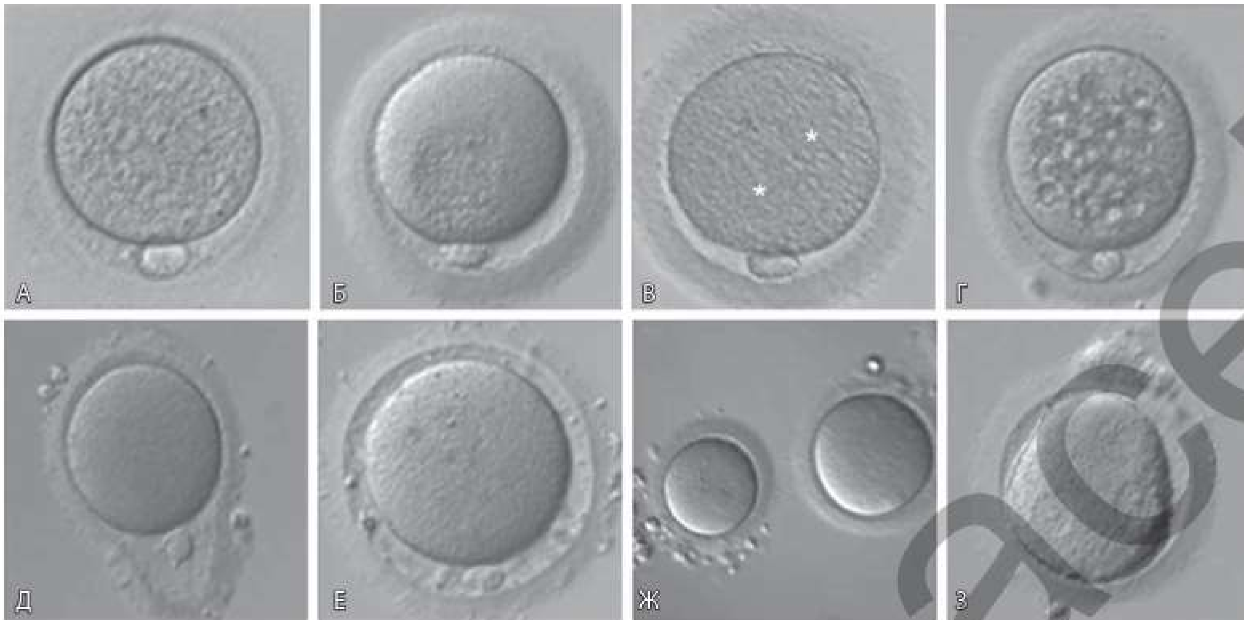


РИС. 32.5. Морфология ооцитов. Варианты атипичной морфологии: **А.** Зернистость цитоплазмы; **Б.** Централизованная зернистость; **В.** Гладкие кластеры эндоплазматического ретикулума (*); **Г.** Высоковакуолизированная цитоплазма; **Д.** Аномальная *zona pellucida*; **Е.** расширенное перивителлиновое пространство с фрагментами; **Ж.** Сравнение нормального (*слева*) и гигантского ооцитов (*справа*); **З.** Многоядерный ооцит (Из: Rienzi L, Vajta G, Ubaldi F: Predictive value of oocyte morphology in human IVF: asystematic review of the literature. *Hum Reprod Update* 17: 34–45, 2011; Lehner A, Kaszas Z, Murber A et al.: Giant oocytesin human in vitro fertilization treatments. *Arch Gynecol Obstet* 292: 697–703, 2015; Munne S, Cohen J: Chromosome abnormalities in human embryos. *Hum Reprod Update* 4: 842–855, 1998)

митохондрий и может быть связано со старением цитоплазмы. Исследования зернистости, генерализованной или центральной, не смогли доказать четкую связь с клиническими исходами [36, 47]. Хотя некоторые исследования показали, что «затемненность» цитоплазмы связана с более низкой частотой оплодотворения или развитием эмбриона, другие исследования этого не подтвердили [37, 48]. Также выдвигалось предположение, что темная и зернистая цитоплазма может быть связана с атрезией.

Наличие вакуолей, агрегация гладкого эндоплазматического ретикулума (гЭПР) в цитоплазме могут быть связаны с более низкой частотой оплодотворения и развивающихся беременностей и худшим качеством эмбрионов (*рис. 32.5, В*). Присутствие вакуолей может быть ассоциировано со старением ооцитов и дегенеративными процессами в них [50]. Сообщалось, что наличие гЭПР связано с повышенным риском возникновения синдрома Беквита–Видемана, диафрагмальной грыжи, множественных пороков развития и дефекта межжелудочковой перегородки [51–54]. В недавнем исследовании беременностей с эмбрионами, полученными из таких ооцитов, было показано рождение здоровых детей и рекомендовано тщательное наблюдение за ними [55]. В любом случае, рекомендуется принимать во внимание такую аномалию цитоплазмы. Наличие включений или рефрактильных телец имеет неоднозначную связь с качеством эмбриона и исходом беременности. Хотя клеточная основа включений внутри ооцита неизвестна, их наличие может иметь связь с атрезией [42].

Возможны различные формы и размеры ооцитов. Нормальный человеческий ооцит имеет диаметр около 120 мкм. Ооциты диаметром 200 мкм или более обычно называются гигантскими (*рис. 32.5, Ж*). Считается, что гигантские размеры ооцитов являются следствием ошибок в митозе во время пролиферации оогоний [56]. В результате эти ооциты, вероятно, диплоидны и полученные из них эмбрионы имеют повышенный риск триплоидий, мозаицизма или полиплоидий [56, 57]. Наличие гигантской яйцеклетки в когорте ооцитов не связано с общим ухудшением исходов беременности, но некоторые данные показали, что эмбрионы, полученные из такой когорты, могут иметь повышенный уровень аномалий деления [58].

Микроскопическое исследование ооцитов после денудации позволяет выявить зародышевые пузырьки. *Рис. 32.6* показывает три стадии созревания ооцитов. В среднем 3,9% интактных ооцитов находятся на стадии метафазы I (MI) с разрушившимся зародышевым пузырьком, но до выхода первого полярного тельца [59]. Приблизительно 10,3% интактных ооцитов находятся на стадии ЗП и около 85,8% находятся на стадии MII, что определяется наличием первого полярного тельца [5]. ИКСИ проводится только на ооцитах стадии MII, потому что только такие ооциты достигли гаплоидного состояния и, следовательно, могут быть оплодотворены. Сообщалось, что 74% ооцитов в стадии MI проходят мейотический цикл в течение 20 ч после забора [60]. Другое исследование показало, что у 27% ооцитов MI полярное тельце выделялось в течение 4 ч после забора яйцеклетки [61]. Этим ооцитам проводили ИКСИ в день забора, параллельно с ооцитами, извлеченными на стадии MII. Это исследование продемонстрировало, что ооциты стадии MI, которые завершили свое созревание *in vitro*, имели более низкие



РИС. 32.6. Стадии созревания ооцитов: А. Незрелый зародышевый пузырек (ЗП) в цитоплазме; **Б.** Ооцит после разрушения ЗП при мейозе I; **В.** Выход первого полярного тельца означает, что зрелый ооцит во II стадии мейоза готов к оплодотворению

показатели оплодотворения по сравнению с ооцитами, аспирированными в стадии MII. Тем не менее никаких различий в качестве эмбрионов между этими двумя группами ооцитов не наблюдалось [61]. Дополнительные исследования поддерживают эти наблюдения, показывая, что ооциты, созревшие *in vitro*, могут быть нормально оплодотворены; однако перенос эмбрионов, полученных из этих ооцитов, редко приводит к беременности [62, 63]. Результаты свидетельствуют о том, что сохранение ооцитов в стадии MI у пациенток с минимальным количеством ооцитов стадии MII может увеличить количество эмбрионов для переноса; но шанс увеличения таким образом частоты наступления беременности минимален [64]. Ооциты в стадии ЗП нуждаются в длительной (от 24 до 48 ч) инкубации в культуральной среде вместе с гонадотропинами для достижения стадии MII [65, 66]. Было зарегистрировано всего несколько беременностей после оплодотворения ооцитов, полученных на стадии ЗП, хотя было проведено стандартное ЭКО с контролируемой гиперстимуляцией яичников [62, 67]. Ввиду неудовлетворительных клинических результатов ооциты на стадии ЗП обычно утилизируются. Денудированные и промытые ооциты инкубируют до времени микроинъекции.

Визуализация с помощью LC-PolScope дает ценную информацию о строении и архитектуре веретена деления. Целостность мейотического веретена в ооцитах на стадии MII имеет решающее значение для нормального оплодотворения и последующего развития. В целом мейотические веретена деления могут быть обнаружены примерно в 91% ооцитов на стадии MII во время ИКСИ [68]. Исследования показали, что наличие двулучепреломляющих веретен деления в ооците человека может предсказать не только бо́льшую вероятность оплодотворения, но также и лучший потенциал развития эмбриона [69–71]. Высокая степень рассогласованности мейотического веретена и первого полярного тельца, которую также можно было наблюдать, вероятно, была связана со смещением полярного тельца при удалении кумулюса и лучистого венца [68, 72]. Относительное положение веретена внутри ооцита мало влияет на потенциал развития эмбрионов [68, 69].

Поскольку у большинства ооцитов есть веретена, сам факт их присутствия имеет, по-видимому, ограниченную ценность. Также еще только предстоит узнать, имеет ли количественный анализ веретен (оценка плотности канальцев внутри веретен) какую-либо диагностическую ценность [73]. На данный момент визуализация веретена деления и появление первого полярного тельца — точные показатели зрелости ооцитов, которые помогают определить сроки ИКСИ (см. ИКСИ) [74–76].

Потенциал развития ооцита также был оценен с помощью биомаркеров. Применены несколько стратегий, в том числе сравнение транскриптомов, белков (протеомика) или метаболитов (метаболомика) клеток гранулезы и/или клеток кумулюса, или фолликулярной жидкости. Факты свидетельствуют, что клетки кумулюса эмбрионов, после переноса которых развилась беременность, могут иметь особую экспрессию [77]. Другие исследования показали, что профили экспрессии генов в клетках гранулезы или клетках кумулюса не имеют связи с результатами оплодотворения, но могут быть связаны со старшим возрастом женщин [78, 79]. Estes и др. обнаружили, что протеом фолликулярной жидкости у женщин 32 лет и младше был предиктором ответа яичника и живорождения [80]. Еще одно исследование показало, что ооциты, результатом оплодотворения которых стала беременность, содержали много белков, а те ооциты, при которых беременность не возникла, содержали большое количество убиквитинированных пептидов [81]. Несколько исследователей нашли связь между метаболомом фолликулярной жидкости и потенциалом развития ооцитов. Хотя эти данные, безусловно, представляют интерес, тесты, о которых шла речь выше, пока еще не готовы для рутинного клинического использования. Однако, учитывая, что эти тесты основаны на процессах клеточной регуляции, биомаркеры могут быть в будущем более информативны, чем морфология.

Сбор спермы

Сперматозоиды получают либо посредством эякуляции (т.е. мастурбации, электроэякуляции) или хирургическим путем. Оценка спермы очень важна для диагностики бесплодия и лечения. Способ получения спермы для ЭКО зависит от клинического сценария (см. главу 31). Процесс получения спермы и ее оценка зависят от метода сбора и будут обсуждаться далее. Выбор метода подготовки спермы зависит от характеристик образца, в особенности от количества подвижных сперматозоидов, соотношения между подвижными и неподвижными клетками, объема, наличия антител, агглютинации, присутствия гноя и посторонних элементов.

Большинство образцов спермы получают в результате мастурбации в специальную емкость. Контейнер для сбора должен иметь широкое горлышко, быть из пластика или стерильного стекла, а также проверен

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

на цитотоксичность. На контейнере указываются полное имя пациента, идентификационный номер, дата рождения, дата и время сбора и количество дней воздержания. Сперму собирают через 2–10 дней воздержания. Более короткий период времени может быть связан с меньшим объемом, но более высокой подвижностью сперматозоидов, в то время как более длительное воздержание может привести к снижению подвижности сперматозоидов [82, 83]. При мужском бесплодии более короткая продолжительность воздержания (1 день) может обеспечить более высокую подвижность и лучшую морфологию [84]. Использование смазки (кроме минерального масла или определенных видов смазок) не рекомендуется, потому что она может обладать спермицидными свойствами. Также возможен сбор спермы во время полового акта в презерватив из силастика.

Желателен сбор спермы на месте. Для этой цели обычно выделяют отдельную комнату и проход к ней. Комната может находиться рядом с лабораторией и иметь окно для передачи материала; образец также может быть передан специальному сотруднику (для проверки в соответствии со строгим пошаговым протоколом). Если по личным причинам пациент не может произвести сдачу спермы в клинике, он может сделать это дома или в близлежащем месте, что позволит доставить образец в лабораторию в течение часа. Образцы должны храниться при комнатной температуре во время транспортировки (от 20 до 37 °C) и могут находиться при комнатной температуре в лаборатории в течение часа, чтобы произошло разжижение спермы.

Оценка спермы

Перед обработкой спермы для ЭКО выполняют оценку качества спермы, при которой оценивают количество сперматозоидов и их подвижность (*табл. 32.3*). Результат оценки качества спермы определяет метод ее дальнейшей обработки и вариант осеменения. Подсчет

Табл. 32.3. Референсные значения параметров спермы в соответствии с руководствами ВОЗ

Параметры спермы	ВОЗ, 2010
Объем	1,5 мл
Концентрация	15×10^6/мл
Общая концентрация спермы	39×10^6
Для подвижных сперматозоидов	40%
Прогрессирующая подвижность*	32% (a + b)
Жизнеспособность	58%
Морфология (строгие критерии Крюгера), нормальные формы, %	4%
Количество лейкоцитов	$< 1 \times 10^6$/мл



Строгий морфологический анализ: наблюдаемые варианты морфологии в образце включают *(a)* большую акросому, *(d)* дефект хвоста, *(l)* лейкоцит, *(m)* макроцефальную головку, *(n)* нормальную морфологию, *(r)* круглую головку, *(t)* коническую головку

Значения представляют собой нижние референсные пределы (5-й процентиль).
**a* — быстрая прогрессия (> 25 мкг/с). (World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed.2010. Available at: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/.)

сперматозоидов и оценка их подвижности осуществляют путем стандартных процедур [85]. Цель подготовки спермы заключается в кумуляции подвижных сперматозоидов во фракции, свободной от семенной плазмы и посторонних элементов. Методы подготовки спермы основаны на попытке имитировать естественный процесс, посредством которого жизнеспособные сперматозоиды отделяются от семенной плазмы и других компонентов во время процесса миграции по цервикальному каналу [86]. Семенная плазма содержит вещества, которые препятствуют капацитации и ингибируют процесс оплодотворения.

Обработка спермы должна быть выполнена в течение 30 минут, если процесс разжижения завершен, или не позднее 1 ч после получения образца. В случае задержки возможно неконтролируемое производство активных форм кислорода (АФК), содержание которых превышает антиоксидантную активность семенной плазмы, что приведет к окислительному стрессу и снижению способности сперматозоидов к оплодотворению. АФК производят лейкоциты и другие компоненты, присутствующие в семенной плазме [90, 91]. После обработки спермы осеменение должно быть выполнено в течение 4–6 ч [92–94]. После 4–6 ч фрагментация ДНК спермы может быть повышена [94]. Несколько методов подготовки спермы описаны в следующих разделах.

Технологии обработки

Простое отмывание

Процедура простого отмывания обеспечивает максимальный сбор сперматозоидов и применима в том случае, если образцы спермы хорошего качества. Процедура подразумевает добавление культуральной среды, которая является сбалансированным солевым раствором с добавлением белка и соответствующего буфера. Образец спермы смешивают с буферной средой и центрифугируют. Затем центрифугат снова соединяют со средой и повторно центрифугируют. Скорость центрифугирования (для 300 г 1000 об/мин) и количество процедур отмывания должны быть сведены к минимуму, чтобы избежать продукции АФК. Накопление АФК может ухудшить качество и подвижность сперматозоидов, вызвать перекисное окисление плазматических мембран сперматозоидов, снизить вероятность связывания и слияния оолеммы и привести к «срыву» оплодотворения [95]. Количество процедур отмывания для удаления семенной плазмы может быть уменьшено путем увеличения объема среды в каждой пробирке. Несмотря на свою успешность, процедура простого отмывания редко применяется для ЭКО в виду присутствия посторонних элементов (например, лейкоцитов, эпителиальных клеток) и нежизнеспособных сперматозоидов, присутствующих в центрифугате, которые могут препятствовать капацитации и способности жизнеспособного сперматозоида оплодотворять яйцеклетку [95–97].

Миграция: флотация

Подвижные сперматозоиды могут быть отобраны благодаря их способности мигрировать из семенной плазмы в культуральную среду. Флотация является

World peace!

очень распространенным методом обработки спермы для ЭКО. Есть несколько способов выполнить эту процедуру. Сначала нужно промыть образец спермы, а затем поместить его под небольшое количество культуральной среды (0,5–1 мл). После 1 ч инкубации (время флотации) супернатант удаляют. Он будет содержать очень подвижную сперму (более 90% подвижных сперматозоидов) и помещен в небольшой объем культуральной среды предварительно для дальнейшего использования. Этот метод является простым, дешевым, для него не требуется сложное оборудование или высокоспециализированные навыки. Чаще всего он используется для «нормальных» образцов (средняя или хорошая концентрация и подвижность сперматозоидов), учитывая, что количество полученных таким образом сперматозоидов будет небольшим.

Градиент плотности

Градиент плотности разделяет сперматозоиды в зависимости от их плотности [98]. Хотя первоначальный метод подготовки был выведен с рынка из-за возможности загрязнения эндотоксинами, в настоящее время существует несколько типов плотных сред на основе силиконовых частиц с силановым покрытием, в отношении которых было показано, что их токсичность очень низка. Градиенты плотности могут быть непрерывные или прерывистые [100–102]. Тип градиента определяется тем, есть ли непрерывный градиент сверху донизу пробирки, или же есть несколько слоев с уменьшающейся плотностью, размещенных друг над другом. Существуют многочисленные коммерческие продукты. Наиболее распространенный градиент, используемый для обработки спермы в ЭКО, является прерывистым, где суспензия с низкой (40–45%) плотностью наслоена на суспензию с высокой (80–90%) плотностью силиконовых частиц с силановым покрытием. Образец спермы помещают на поверхность суспензии и центрифугируют. Эта процедура основывается на том принципе, что морфологически нормальные сперматозоиды, аномальные сперматозоиды и посторонние элементы имеют разную плотность. В результате нормальные подвижные сперматозоиды под воздействием центрифугирования проникают в суспензию с более высокой плотностью, тогда как неподвижные или морфологически аномальные сперматозоиды задерживаются на границах интерфаз. Этот метод позволяет выделить субпопуляции сперматозоидов с лучшей подвижностью, морфологией и качеством ядерной и митохондриальной ДНК [96, 103–105]. Результатом использования метода градиента плотности в сравнении с флотацией стали отбор более качественных сперматозоидов и более высокая частота оплодотворения [106, 107]. Градиент плотности является наиболее широко используемым в лабораториях ЭКО методом обработки спермы, полученной путем мастурбации или электроэякуляции.

Фильтрация через стекловолокно

Фильтрация через стекловолокно отделяет подвижную сперму от неподвижной спермы, посторонних элементов и лейкоцитов до центрифугирования. Процесс включает в себя удаление посторонних элементов из эякулята посредством механической задержки и адгезии к стекловолокну. Поскольку фильтруется весь эякулят в полном объеме метод дает возможность обрабатывать эякулят от пациентов с олигозооспермией. Эта техника удаляет до 90% лейкоцитов, контаминирующих сперму, и соответственно значительно снижает количество АФК [108]. После фильтрации сперма центрифугируется для удаления семенной плазмы. Фильтрация через стекловату — это простая техника, позволяющая получить сперматозоиды с хорошей подвижностью.

Магнитно-активированная сортировка клеток

Магнитно-активированная сортировка клеток (МАСК) на молекулярном уровне отделяет сперматозоиды, которые подверглись апоптозу. Апоптотические сперматозоиды несут в себе остатки фосфатидилсерина, которые связываются с аннексином V. Технология включает в себя смешивание образца спермы после центрифугирования в градиенте двойной плотности с суперпарамагнитными шариками, которые конъюгированы со специфическими антителами к аннексину V в течение 15 минут [111]. Смесь загружают на колонну-сепаратор, которая размещена в магнитном поле. Сперматозоиды, не подвергшиеся апоптозу (аннексин V-отрицательные), не связываются с шариками и проходят через колонну. Эта фракция имеет лучшую морфологию и более высокий потенциал оплодотворения, чем сперматозоиды, полученные в результате разделения градиентом плотности [110, 112, 113]. Хотя некоторые клинические исследования показали лучшие показатели выживаемости после криоконсервации и частоты наступления беременности при использовании МАСК, другие исследования такой связи не обнаружили [113–115]. Необходимо провести дополнительные исследования, прежде чем МАСК будет внедрена в рутинную практику клинических лабораторий.

Стимуляция спермы пентоксифиллином

Целью любой процедуры ИКСИ является использование жизнеспособных сперматозоидов. Подвижность сперматозоидов является лучшим показателем того, что и функциональная (защитная) плазматическая мембрана и метаболические процессы в порядке. Сперматозоиды, извлеченные из яичка, находятся в ином физиологическом состоянии, чем сперматозоиды, которые были получены из эпидидимиса. Часто эти сперматозоиды (свежие или размороженные) имеют чрезвычайно низкую подвижность или неподвижны, что затрудняет выявление жизнеспособных сперматозоидов. Подвижность сперматозоидов можно стимулировать различными химическими веществами. Одним из наиболее часто используемых химических веществ для стимуляции подвижности сперматозоидов является пентоксифиллин [116, 117]. Его можно вводить перорально в течение 3–6 месяцев или добавлять раствор непосредственно к обработанной сперме и инкубировать в течение 1 ч перед применением [118–122]. Пентоксифиллин является неспецифическим ингибитором фосфодиэстеразы; он оказывает стимулирующее воздействие на подвижность сперматозоидов [123]. Этот эффект объясняется

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

повышенным внутриклеточным уровнем циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) вследствие подавления его распада цАМФ-фосфодиэстеразой [124]. Также известно, что пентоксифиллин усиливает акросомную реакцию из-за повышенных уровней цАМФ [125, 126]. Гиперстимуляция сперматозоида с помощью пентоксифиллина может вызывать преждевременную акросомную реакцию [127–129], поэтому данный метод следует использовать только тогда, когда нельзя сразу определить подвижные сперматозоиды.

Новые методы

В настоящее время изучается эффективность некоторых новых методов подготовки спермы путем уменьшения АФК [86, 107]. Введение антиоксидантов в образец спермы или устранение стадии центрифугирования может снизить количество АФК. Разделение сперматозоидов методом электрофореза и микрофлюидная обработка спермы отделяют сперматозоиды от семенной плазмы без центрифугирования и сейчас изучаются как методы, которые могут снизить количество АФК. Неизвестно, улучшат ли эти методы клинические результаты [130, 131].

Получение сперматозоидов хирургическим путем

Несколько методов были разработаны для извлечения сперматозоидов из яичек и/или их придатков у мужчин с азооспермией. Используемая техника зависит от клинической картины (обсуждается в главе 31). Оценка и обработка образца зависят от хирургической техники и места извлечения. Извлечение сперматозоидов должно проводиться либо в день забора яйцеклеток, либо за день до этого, в зависимости от загруженности лаборатории. Кроме того, извлеченный хирургическим путем образец может быть инкубирован в течение нескольких дней, если сперматозоиды требуют дальнейшего созревания [133]. Оплодотворение сперматозоидами, извлеченными хирургическим путем, может быть проведено только путем ИКСИ для получения оптимальных результатов (см. далее).

Сбор, обработка и оценка сперматозоидов, полученных хирургическим путем

Получение сперматозоидов из придатка яичка

Получение сперматозоидов из придатка яичка производится либо путем микрохирургической эпидидимальной аспирации (MESA), либо путем чрескожной эпидидимальной аспирации (PESA). PESA проводится «вслепую» [134]. Хирургический подход зависит от предпочтения врача и клинической картины. Для пункции придатка яичка используется тонкая игла, а эпидидимальную жидкость собираетсят путем аспирации тонкой иглой.

MESA — открытая хирургическая процедура извлечения спермы, при которой используется операционный микроскоп, чтобы найти канальцы придатка яичка, вскрыть их и аспирировать вытекающую семенную жидкость. Независимо от техники забора, эпидидимальную жидкость помещают на чашку Петри и исследуют под инвертированным микроскопом (увеличение ×400) для подтверждения наличия подвижных сперматозоидов. В большинстве случаев количество посторонних элементов меньше, чем эякулята, который содержит большое количество подвижных сперматозоидов (1×10^6 сперматозоидов/мкл). Техника обработки образца для выделения подвижных сперматозоидов основана на плотности и подвижности сперматозоидов и количестве посторонних клеточных элементов. Обычно используется метод градиента плотности, за исключением случаев, когда плотность спермы низкая — в этой ситуации применяют метод простого отмывания.

Получение сперматозоидов из яичка

Из яичка сперму получают либо путем аспирации (TESA), либо путем экстракции (TESE) [134]. При TESA осуществляют чрескожный забор образца иглой с широким отверстием. TESE — это «открытая» процедура, при которой осуществляется забор нескольких кусочков тестикулярной ткани. Образцы, полученные путем TESA, оценивают на предмет наличия подвижных и неподвижных сперматозоидов с помощью стереомикроскопа. С помощью диссекции тонкой иглой сперматозоиды отделяют от семенных канальцев и окружающих тканей. Большинство этих сперматозоидов незрелые, хотя некоторые двигаются или «подергиваются». Образцы TESE содержат большое количество посторонних клеточных элементов. Обнаружение сперматозоидов в тканях яичка — трудоемкий процесс, который может занять несколько часов в зависимости от количества сперматозоидов и причин тестикулярной недостаточности. Существует множество методов выявления сперматозоидов [132]. Обычно ткань яичка исследуют под стереомикроскопом для выявления семенных канальцев и удаления сгустков крови. После этого выполняют дисперсию канальцев путем механического измельчения и/или обработки ферментами. После гомогенизации образец исследуют с помощью инвертированного микроскопа (увеличение ×400), чтобы определить наличие сперматозоидов. Сперматозоиды отделяют от семенных канальцев и посторонних элементов путем диссекции.

Оплодотворение

- Приблизительно через 2–6 ч после получения ооцитов осуществляют оплодотворение либо путем классического ЭКО (CO), либо путем внутрицитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ).
- При CO сперматозоид должен внедриться в ооцит, аналогично процессу оплодотворения *in vivo*.
- Для ИКСИ требуется отбор и иммобилизация жизнеспособных сперматозоидов, подготовка денудированного ооцита для инъекции и разрыв оолемы до введения сперматозоида в ооцит.
- Существуют и описаны различные методы отбора сперматозоидов для ИКСИ.

Оплодотворение — это процесс, который является результатом слияния двух родительских гамет — ооцита

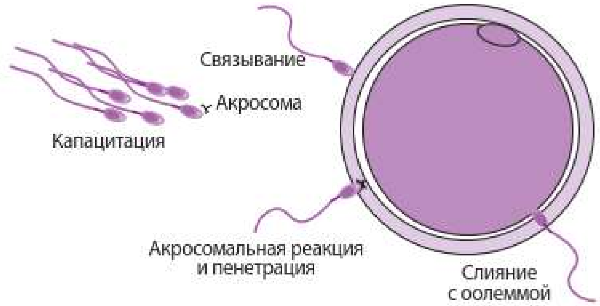


РИС. 32.7. Оплодотворение у млекопитающих. Сперматозоиды подвергаются процессу, известному как капацитация, который обеспечивает связывание с *zona pellucida* ооцита (ZP). Происходит ряд ферментативных процессов, известных как акросомальная реакция, которые позволяют сперматозоиду пройти сквозь ZP, пока он не нарушит мембрану ооцита, известную как оолемма. После этого сперматозоид целиком проникает в ооцит с помощью фагоцитоза

и сперматозоида. Когда эти две гаметы встречаются, происходит серия важных событий, которые приводят к оплодотворению и в конечном итоге к развитию нового человеческого организма (см. главу 31).

Для естественного оплодотворения сперматозоид должен пройти через стадию капацитации, в результате чего он проникнет сквозь слои ооцита (см. рис. 32.3, *32.7*). Капацитация — это биохимический процесс с участием гиалуронидазы, которую сперматозоиды используют для прохождения через клетки кумулюса, окружающие ооцит. Фермент гиалуронидаза находится на наружной мембране головки сперматозоида и активируется, когда сперматозоиды становятся зрелыми (см. ПИКСИ) [135, 136]. Чтобы преодолеть *zona pellucida*, сперматозоиды связываются с ней, а затем подвергаются акросомной реакции. Связывание опосредуется сперматозоидными рецепторами, прежде всего ZP-специфичным гликопротеином 3(ZP3), который является и основным лигандом для сперматозоида, и триггером акросомальной реакции. Затем сперматозоид сливается с мембраной яйцеклетки (оолеммой) и внедряется в ооцит путем фагоцитоза (см. рис. 32.7). Далее следует активация ооцита, в результате чего происходит деконденсация ядра сперматозоида и завершение мейоза в яйцеклетке с выделением второго полярного тельца. В течение 5–6 ч после внедрения сперматозоида образуются новые ядерные мембраны вокруг деконденсированного мужского и женского хроматина, в результате чего образуются два пронуклеуса (2PN) [137].

ЭКО — это процесс, предназначенный для соединения яйцеклетки и сперматозоида вне организма женщины. Есть два метода ЭКО, которые выполняются в лаборатории: стандартное оплодотворение (СО) и ИКСИ. Показания к этим процедурам обсуждаются в главе 31. При выполнении СО сперматозоид должен внедриться в ооцит, более или менее имитируя естественный процесс. При ИКСИ сперматозоид вводят напрямую в ооцит, что исключает естественное проникновение сперматозоида через кумулюс, ZP и оолемму. После инъекции сперматозоида должны произойти естественные события, включающие активацию ооцита, для того чтобы оплодотворение завершилось нормально. Для активации ооцита требуется специальный фактор (фосфолипаза C-zeta), который вызывает производство инозитолтрифосфата (IP3) в ооплазме и приводит к высвобождению кальция, что необходимо для того, чтобы оплодотворение завершилось [138]. Процедуры оплодотворения каждым из двух методов описаны далее.

Стандартное экстракорпоральное оплодотворение

Оплодотворение должно быть осуществлено в течение 2–6 ч после получения яйцеклетки. Было доказано, что оплодотворение менее чем за 2 ч после получения яйцеклетки приводит к снижению частоты наступления беременности [139, 140]. Значительные временные задержки после получения яйцеклетки ведут к снижению вероятности оплодотворения и ухудшению исходов беременности из-за нестабильности веретена деления и последующей потерей или «рассеиванием» хромосом в ооците [14, 141, 142]. В среднем 55–65% ооцитов, как правило, бывают оплодотворены (2PN). Процедура включает в себя подготовку чашек за день до оплодотворения для уравновешивания среды и масла (37 °C и pH). Поскольку необходима инкубация основа для нее представляет собой среду из бикарбоната натрия под масляным слоем (*рис. 32.8*). Капли обычно имеют объем от 50 до 200 мкл и содержат от одного до четырех ОКК каждая. Распределение ооцитов определяется лабораторией на основе предшествующей эффективности процедуры. Кумулюс сохраняют на ооцитах, чтобы обеспечить максимальную вероятность оплодотворения. Обработанная сперма затем добавляется к каплям. Рекомендуется асептически добавить от 40 000 до 100 000/мл подвижной спермы на микрокапельку. Вероятность оплодотворения оказалась значительно выше при соотношении 20 000 сперматозоидов на яйцеклетку, чем при 5000 сперматозоидов на яйцеклетку [143]. Этот диапазон

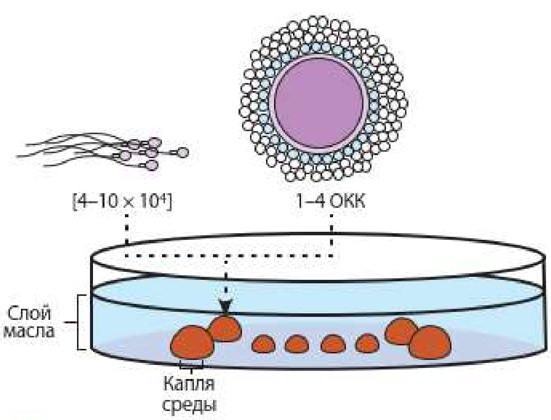


РИС. 32.8. Стандартное оплодотворение. Через 2–6 ч после извлечения ооцитов от 1 до 4 ОКК помещают в микрокапли объемом приблизительно 200 мкл. Идеальная концентрация сперматозоидов должна составлять 40 000–100 000 на каплю. На следующее утро оплодотворение может быть оценено путем механического удаления клеток кумулюса для того, чтобы выявить наличие пронуклеусов в цитоплазме

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

концентрации сперматозоидов оптимизирован для достижения высокой вероятности оплодотворения без повышенного риска полиспермии [144]. Очень важно, чтобы процедура была проведена как можно скорее либо на рабочем острове с подачей CO_2 и на теплой рабочей поверхности, чтобы снизить вероятность изменения pH или охлаждения. После завершения процедуры гаметы инкубируют в течение 16–20 ч, а затем смотрят, произошло ли оплодотворение. В большинстве случаев процедуру проводят между 13:00 и 15:00, чтобы оптимизировать время проверки оплодотворения на следующий день (см. рис. 32.1). Хотя традиционно осемененные ооциты инкубируют в течение ночи, связывание сперматозоидов с ZP может произойти уже через 1–3 ч после осеменения, и наступит оплодотворение. Таким образом, несколько часов контакта сперматозоида с яйцеклеткой могут привести к тому же результату, который наблюдается после инкубации в течение ночи [144–147]. Возможно, более длительное воздействие высоких концентраций спермы может увеличить шанс негативного воздействия высокого уровня АФК на ооциты и изменить pH в среде [26]. Эти нарушения могут повлиять на жизнеспособность эмбрионов, вызвать уплотнение ZP и уменьшить вероятность наступления беременности [146, 148]. Поэтому некоторые лаборатории практикуют удаление излишних сперматозоидов (не связанных с яйцеклетами) уже через 3 ч после инкубации. Независимо от времени инкубации, считается необходимым оценить оплодотворение в течение 16–20 ч после осеменения (*табл. 32.4*).

Тем не менее низкое количество сперматозоидов или их недостаточная подвижность снижает вероятность успешного оплодотворения при стандартном ЭКО [149–151]. В некоторых случаях результаты могут быть улучшены путем увеличения количества подвижных сперматозоидов (см. «Подготовка образца спермы»), либо за счет уменьшения объема среды, которое может увеличить взаимодействие между гаметами, например при технике с использованием микрокапель под слоем масла. Было продемонстрировано, что эта техника повышает шансы на оплодотворение более чем на 40% и обеспечивает 24% вероятность беременности [152].

Для улучшения результатов стандартного ЭКО было разработано несколько методов, основанных на попытке преодоления ОКК. Первоначально удаляли кумулюс, но вероятность оплодотворения не увеличивалась [153, 154]. В дальнейшем целью стала ZP, так как это известный барьер для проникновения сперматозоидов. Различными методами старались сделать ZP тоньше, чтобы сперматозоиды получили прямой доступ к оолемме. Методы включали дриллинг ZP (ZD), частичную диссекцию ZP (PZD) и прицельное рассечение лазером [68–70, 73, 74, 155–160]. Тем не

Табл. 32.4. Методы селекции лучшей спермы для ИКСИ: преимущества и недостатки

Техника	Условия	Длительность процедуры	Преимущества	Недостатки
Интрацитоплазматическая инъекция спермы (ИКСИ)	Стандартные микроскопы для ИКСИ	Быстрая селекция сперматозоида	Недорогой раствор для селекции	Селекция сперматозоидов основана на морфологии подвижности и не исключает наличие повреждений ДНК
Интраплазматическая инъекция морфологически отобранных сперматозоидов (ИМСИ)	Микроскопы с увеличением ×6000	Необходимо дополнительное время для поиска и отбора подходящих сперматозоидов	Увеличивается частота имплантации и беременности	Стоимость оборудования может быть очень высокой. Селекция сперматозоидов должна производиться при комнатной температуре, чтобы избежать повреждения ДНК
Тест гипоосматического набухания сперматозоидов (HOST)	Гипоосматические растворы	Дополнительные 30–120 мин на тест до селекции	Позволяет дифференцировать жизнеспособные и нежизнеспособные сперматозоиды. Можно различить степень фрагментации ДНК	Чрезмерно длительное пребывание в условиях гипоосмолярности может влиять на жизнеспособность
Физиологическая интраплазматическая инъекция сперматозоидов (ПИКСИ)	Специальные чашки с гиалуроновыми микрокаплями	Дополнительные 5–30 мин обработки до селекции	Позволяет отобрать зрелые сперматозоиды с нормальной морфологией. Отбор сперматозоидов с оптимальной целостностью ДНК. Может уменьшать частоту анеуплоидии	Относительно дорого. Трудность микроманипуляций со сперматозоидами вне вязкой среды
Двойное лучепреломление головки сперматозоида	Микроскопы с контрастирующими и поляризующими линзами	Необходимо дополнительное время для обработки и селекции подходящих сперматозоидов	Позволяет отобрать зрелые сперматозоиды, которые прошли акросомальную реакцию. Позволяет отобрать сперматозоиды с минимальной фрагментацией ДНК и нормальным ядром. Может улучшить качество 3-дневных эмбрионов и увеличить частоту имплантации	Стоимость оборудования может быть чрезмерной

World peace!

менее увеличение вероятности полиспермии и все еще относительно низкая частота оплодотворения привели к тому, что был предложен метод субзональной инъекции сперматозоидов (SUZI) [161–165]. Этот метод включает в себя прямую инъекцию нескольких подвижных сперматозоидов в перивителлиновое пространство с помощью инъекционной пипетки [166]. Но даже у SUZI были свои недостатки, а именно вероятность акросомных аномалий или нарушение процесса слияния сперматозоида с оолеммой. В результате частота нормального оплодотворения была низкой (20%), а частота наступления беременности слишком низкой, чтобы рекомендовать PZD и/или SUZI в качестве рутинных клинических методов.

Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

ИКСИ представляет собой процедуру микроинъекции одного сперматозоида в яйцеклетку сквозь ZP и оолемму. Эти ооциты подвергаются нормальному процессу активации, в том числе высвобождению Ca^{2+} [167–170]. Это говорит о том, что контакт с плазматической мембраной не является решающим фактором для активации ооцита. Первый успешный опыт использования ИКСИ был зафиксирован с получением живого потомства кроликов и крупного рогатого скота, а уже в 1992 г. документированы первые случаи беременности и родов у человека после ИКСИ [127, 170]. Считается, что ИКСИ также превосходит SUZI по частоте оплодотворений, количеству эмбрионов и вероятности имплантации эмбрионов [172–175].

Средние показатели оплодотворения с ИКСИ колеблются от 70 до 80%, а вероятность беременности сопоставима со стандартным ЭКО при нормальном количестве сперматозоидов. Благодаря своей успешности ИКСИ теперь выполняется повсеместно даже тогда, когда стандартное ЭКО не может быть выполнено из-за плохой подвижности или морфологии сперматозоидов.

ИКСИ выполняют на инвертированном микроскопе с увеличением до ×200 и ×400, оборудованном микроманипуляторами и микроинжекторами, и на платформе с нагревом [14]. Микроманипуляторы позволяют выполнять как обычные, так и тонкие манипуляции в трехмерном разрешении. Один микроинжектор используется для удержания денудированной яйцеклетки, а другой — для введения сперматозоида. Движение ооцита или сперматозоида опосредуется микрометром, который контролирует поршень. Вся установка размещена на вибростойком столе, чтобы избежать возможных воздействий окружающей среды.

Процедура ИКСИ включает следующие шаги: 1) денудация ооцитов; 2) отбор и иммобилизация; 3) позиционирование ооцита до инъекции; 4) разрыв оолеммы перед введением сперматозоида в яйцеклетку. *Рис. 32.9* показывает последовательность действий при инъекции.

Денудация ооцита подразумевает удаление окружающего кумулюса для визуализации яйцеклетки и позволяет точно провести инъекцию (см. рис. 32.4) [176]. Так как считается, что клетки кумулюса выделяют паракринные факторы роста, которые играют роль в созревании цитоплазмы или ядра ооцита, несколько исследователей изучили, влияет ли ранняя или отсроченная денудация на темпы оплодотворения [177–179]. Предпочтительным считают проведение преинкубации в течение 2–6 ч до денудации [177, 179, 180]. Однако некоторые данные свидетельствуют о том, что вероятность оплодотворения может быть увеличена путем более длительной преинкубации (> 3 ч) и сокращением времени от момента денудации до оплодотворения [177, 181, 182]. Денудированные ооциты более уязвимы для изменений pH.

Удаление окружающих клеток обычно достигается посредством комбинации ферментативных и механических процедур (см. рис. 32.4). Поскольку гиалуроновая кислота является основным компонентом внеклеточного матрикса кумулюса, ооциты переносят в раствор гиалуронидазы и буферную среду с HEPES приблизительно на 30 секунд пипетками уменьшающегося диаметра (от 150 до 135 мкм) для облегчения механической денудации [32]. Чаще всего используются препараты бычьего происхождения с очищенной гиалуронидазой, хотя доступна рекомбинантная человеческая гиалуронидаза [183, 184.] Любой препарат гиалуронидазы помогает разорвать соединения между клетками кумулюса, делая ооцит доступным для оценки и ИКСИ (см. выше). После денудации ооциты должны быть тщательно промыты с целью удаления следов гиалуронидазы. Следует отметить, что как концентрация фермента, так и продолжительность его воздействия должны быть минимизированы из-за возможности повреждения или активации партеногенеза ооцитов [141].

После денудации ооцит может быть четко визуализирован, а его строение и созревание оценены (см. рис. 32.5). Ооциты, имеющие полярное тельце (MII) и являющиеся морфологически интактными, подходят для ИКСИ и могут быть оплодотворены. Ооциты, которые не имеют первого полярного тельца (MI) или зародышевого пузырька, могут быть культивированы и использованы после выхода полярного тельца [185]. Однако, как упоминалось ранее, беременность в результате переноса эмбрионов, полученных из незрелых ооцитов, которые дозревали *in vitro*, наступает редко [62, 63, 67, 187]. Поэтому ооциты с зародышевым пузырьком обычно не используются. Денудированные и промытые ооциты инкубируют до момента микроинъекции. Ооциты должны быть оплодотворены в течение 6 ч после забора [179, 188]. Однако некоторые данные свидетельствуют о том, что сокращение времени от денудации до инъекции может улучшить результаты [177, 181].

Чтобы ввести сперматозоид в яйцеклетку, сперматозоид должен быть отобран и обездвижен. Процесс отбора начинается с подготовки пластиковой чашки для микроинъекции, содержащей микрокапли буферной среды с HEPES под слоем минерального масла (см. рис. 32.9). Как правило, есть центральная капля (~ 5 мкл) поливинилпирролидона (ПВП), окруженная другими микрокаплями (культуральная среда для поддержки ооцита во время ИКСИ). Из-за вязкости ПВП

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

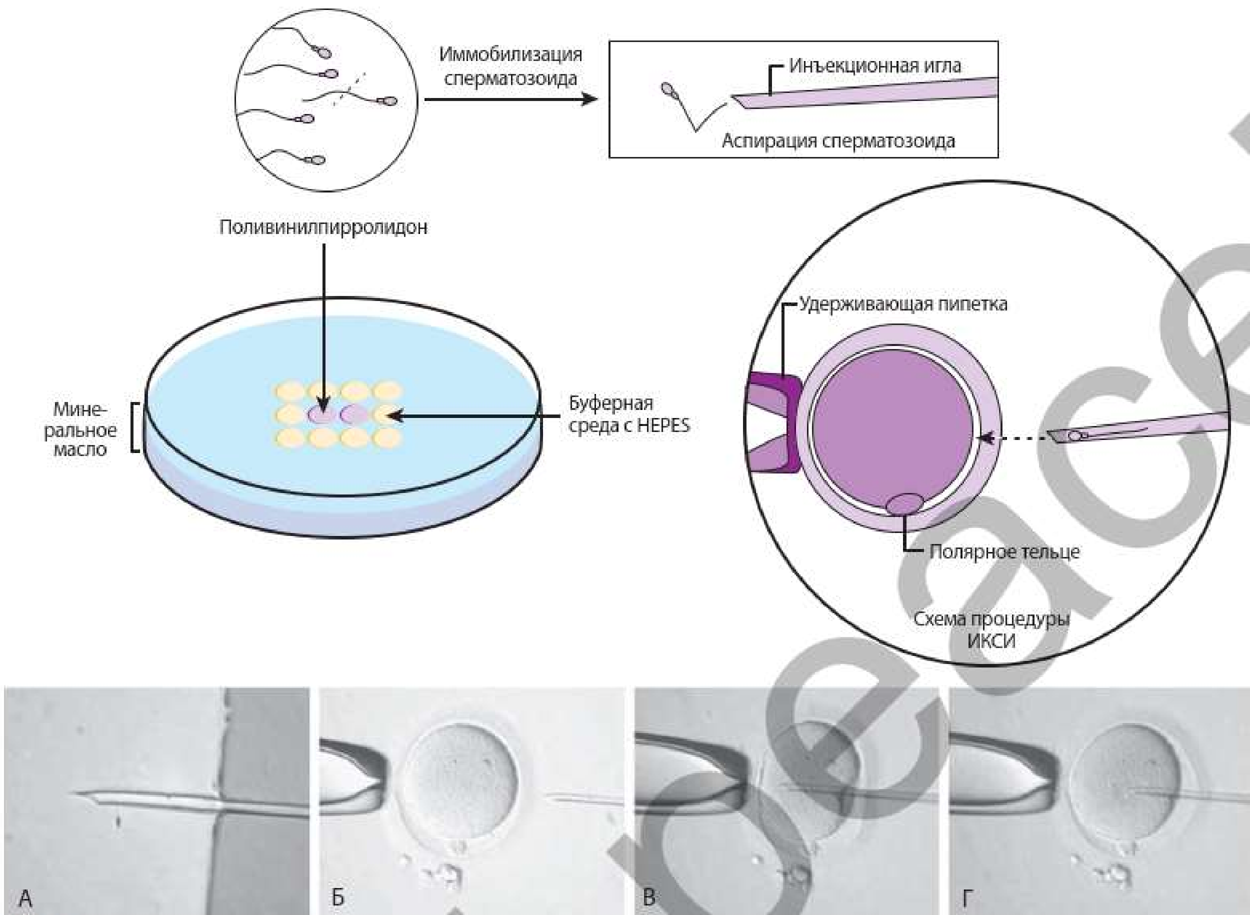


РИС. 32.9. Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ИКСИ). Приблизительно 1 мкл обработанной спермы добавляют к капле поливинилпирролидона (ПВП), чтобы замедлить движение сперматозоидов и иммобилизовать их путем поломки хвоста с помощью инъекционной иглы. Примерный путь иглы показан *пунктирной линией* на верхней панели. Этот сперматозоид будет аспирирован и в капле буферизованного носителя, содержащего ооцит, введен непосредственно в цитоплазму. Особое внимание следует уделить положению полярного тельца, и инъекцию следует выполнять в стороне от него и, соответственно, от места предполагаемого расположения аппарата митотического веретена. От **А** до **Г**: микроскопические изображения от иммобилизации сперматозоида **(А)** до инъекции **(Б–Г)**

движение сперматозоидов сильно замедленно и они располагаются в ПВП достаточно дисперсно, что помогает отобрать сперматозоид и выполнить необходимые манипуляции. После обработки спермы небольшое количество (~ 1 мкл) суспензии спермы добавляют к капле ПВП, а ооциты — в окружающие капли.

Инъекционную пипетку наполняют ПВП, затем определяется жизнеспособный сперматозоид. Жизнеспособность подтверждается в основном подвижностью сперматозоидов (иногда только «подергиванием») и их морфологией. Иммобилизация спермы осуществляется путем прижатия хвоста сперматозоида пипеткой для инъекций ко дну чашки. Это приводит к разрыву плазматической мембраны хвоста сперматозоида. Такое агрессивное воздействие на сперматозоид увеличивает вероятность оплодотворения [189, 190]. Было доказано, что иммобилизация сперматозоида является важным фактором активации ооцитов. Это достигается высвобождением цитозольных факторов сперматозоидов через разрыв мембраны.

Изменения в плазматической мембране сперматозоида и акросоме после иммобилизации подтверждают путем трансмиссионной электронной микроскопии или сканирующей электронной микроскопии [191, 192]. Механическая иммобилизация иглой ИКСИ является широко распространенным методом, однако было описано и использование лазера со сходной частотой оплодотворения [193–195]. После иммобилизации сперматозоид аспирируют, начиная с хвоста с помощью пипетки, и переносят к микрокапле, содержащей ооцит.

Ооцит удерживают на месте путем осторожной аспирации пипеткой. Полярное тельце ооцита должно располагаться на 12 или 6 часах условного циферблата, что позволяет избежать возможного повреждения мейотического веретена [196], хотя положение первого полярного тельца не всегда совпадает с локализацией веретена деления. Тем не менее существует мало доказательств того, что контроль за расположением веретена деления во время ИКСИ уменьшает вероятность повреждения веретена или же увеличивает вероятность оплодотворения [156].

Если и удерживающая пипетка, и ооцит находятся в идеальном фокусе микроскопа, инъекционная игла, содержащая иммобилизованный сперматозоид вблизи кончика, может быть введена в ооцит в точке 3 часа условного циферблата по линии экватора.

Табл. 32.5. Результаты оплодотворения после стандартного ЭКО или ИКСИ

Результат	Пример	Стандартное ЭКО (частота)	Стандартное ЭКО (плоидность)	Т	ИКСИ (частота)	ИКСИ (плоидность)	Т
0 PN		1%*	> 50% диплоидов	Да	1%*	> 50% диплоидов	Да
1 PN		10%	30–60% диплоидов	Да	2–5%	Гаплоиды	Нет
2 PN		55–65%	Диплоиды	Да	70–80%	Диплоиды	Да
3 PN		0–6%	Диспермическая триплоидия**	Нет	2–4%	Дигиническая триплоидия**	Нет
> 3 PN		Редко	Мультиплоидия	Нет	Редко	Мультиплоидия	Нет

*Частота встречаемости 0PN, которые продолжают дробление; **Наиболее распространенная хромосомная аномалия. ИКСИ — интрацитоплазматическое введение спермы; PN — пронуклеусы; Т — перенос.

Прохождение ZP довольно легко достигается простым продвижением пипетки. Тем не менее в оолемму не всегда удается проникнуть с одного прокола. Мягкая аспирация или несколько нажатий могут решить проблему. Иногда приходится искать другое, более податливое место для инъекции [196]. Внезапное поступление цитоплазмы в иглу или «щелчок» при проникновении в оолемму указывает на разрыв мембраны. После того как было установлено, что разрыв оолеммы произошел, сперматозоид может быть введен в ооцит вместе с минимальным количеством окружающей среды. После этого иглу удаляют.

После завершения ИКСИ все инъецированные ооциты промывают и переносят в микрокапли среды на основе бикарбоната под маслом в условиях, сходных таковым при стандартном ИКСИ. Эти ооциты проверяют на целостность и успешность оплодотворения приблизительно через 16–20 ч после ИКСИ (*табл. 32.5*) [137].

Техника выбора сперматозоидов

Техника выбора сперматозоидов варьирует в зависимости от процедуры. При ИКСИ техник субъективно оценивает подвижность и морфологию сперматозоидов с помощью микроскопа при увеличении ×200–400 [197]. Тем не менее сперматозоиды, выглядящие морфологически нормальными при таком увеличении, на самом деле могут иметь различные структурные нарушения на субклеточном уровне, которые могут остаться незамеченными эмбриологом. Существует мнение, что вероятность оплодотворения, развитие эмбрионов и результаты беременности могут быть улучшены с помощью более сложной оценки.

Инъекция морфологически отобранных сперматозоидов

Bartoov и его коллеги разработали метод оценки сперматозоидов в режиме реального времени при большом увеличении — исследование морфологии органелл подвижных сперматозоидов (MSOME) [198, 199]. MSOME выполняется на инвертированном микроскопе, оборудованном интерференционной контрастной оптикой Normarski, которая позволяет проводить исследование при большом увеличении (< 6000×) [199]. Этот метод привел к разработке процедуры, называющейся интрацитоплазматической инъекцией морфологически отобранного сперматозоида (IMSI), которая основана на критериях нормальной морфологии сперматозоидов в соответствии с классификацией MSOME. Цель этой технологии — улучшить результаты ИКСИ путем отмены использования сперматозоидов, которые имеют аномалии, например, вакуоли, которые могут быть связаны с фрагментацией ДНК [198, 200–207].

Исследования, которые сравнивали IMSI с традиционным ИКСИ, показали противоречивые результаты. Несколько исследований продемонстрировали, что IMSI значительно увеличивает вероятность оплодотворения, улучшает качество эмбрионов, развитие бластоцисты, имплантацию и частоту наступления беременности [198, 200, 207–215]. Кроме того, было показано, что IMSI снижает вероятность выкидыша [198, 200, 209, 212, 214–217]. Однако в небольших рандомизированных исследованиях произвольных выборок бесплодных пар IMSI не продемонстрировала значительных улучшений в клинических результатах по сравнению с обычной ИКСИ; однако при бесплодии, связанном с наличием тяжелого мужского фактора, при IMSI значительно улучшались показатели имплантации и развития эмбриона [208, 213, 217, 218].

Последний кокрановский обзор не поддерживает клиническое использование IMSI из-за отсутствия доказательной базы [219]; в виду высокой стоимости оборудования и значительных временных затрат необходимы масштабные проспективные рандомизированные исследования для того, чтобы определить преимущества IMSI. На данный момент IMSI должна использоваться только в случаях тяжелого мужского бесплодия и повторных неудавшихся имплантации при ИКСИ [220].

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Отбор сперматозоидов с помощью гиалуроновой кислоты

В отличие от техники визуального отбора сперматозоидов, отбор сперматозоидов с помощью гиалуроновой кислоты — это метод, который может уменьшить вероятность оплодотворения менее зрелыми сперматозоидами при ИКСИ [221–224]. Гиалуроновая кислота (ГК) является высокомолекулярным гликозаминогликаном и основным компонентом внеклеточного вещества кучевых клеток [32, 225]. При ПИКСИ используется доступные в продаже чашки с микроэлементами гидрогеля, содержащего гиалуроновую кислоту. Сперму инкубируют в течение 30 минут, и прикрепившиеся сперматозоиды затем используют для ИКСИ. Сперматозоиды, которые способны прочно связываться с гиалуроновой кислотой *in vitro*, являются зрелыми особями, завершившими спермиогенез с ремоделированием плазматической мембраны, экструзией цитоплазмы и созреванием ядра [226].

В сперматозоидах, связанных с гиалуронаном (HB), наблюдаются уменьшение количества цитоплазматических включений, остаточных гистонов, хромосомных анеуплоидий и повышенная экспрессия белка-шаперона из группы белков теплового шока HspA2 массой 70 кДа [223, 226]. Связавшиеся с гиалуронаном сперматозоиды также имеют высокую плотность рецепторов гиалуроновой кислоты [227]. С другой стороны, незрелые сперматозоиды с дефицитом ремоделирования плазматической мембраны не могут связываться с ГК, так как у них недостаточно точек для связывания с ГК [227]. Эти несвязанные и незрелые сперматозоиды имеют высокую концентрацию креатинкиназы и, возможно, имеют мейотические нарушения, а также потенциально более высокую вероятность анеуплоидии [227]. У сперматозоидов, связанных с ГК, меньшая степень фрагментации ДНК и более высокий процент вероятности сохранности ядра по сравнению с теми, которые были отобраны традиционными методами [228]. В целом сперматозоиды, связанные с гиалуронаном, более развиты функционально, компетентны по сравнению с клетками, не связанными с гиалуронаном.

Несколько исследований продемонстрировали, что инъекция сперматозоидов, отобранных с помощью ГК, увеличивает вероятность оплодотворения, качество эмбрионов и имплантацию, в то время как другие исследования не выявили этих преимуществ [228–231]. Совсем недавно многоцентровое проспективное рандомизированное исследование продемонстрировало увеличение частоты наступления беременности и уменьшение частоты выкидышей при ПИКСИ [232]. Хотя не существует единого мнения о том, улучшает ли ПИКСИ исходы беременности, вредных последствий обнаружено не было. До рутинного использования этой процедуры необходимо провести больше исследований (см. табл. 32.4).

Тест гипоосмотического набухания

В случаях отсутствия естественной или стимулированной подвижности сперматозоидов, оценка жизнеспособности имеет важное значение. Тест на гипоосмотическое набухание (HOST) — это простой тест, определяющий жизнеспособность по полупроницаемости неповрежденной и физиологически функциональной плазменной мембраны. Когда сперматозоид подвергается гипоосмотическому воздействию, приток воды в хвост сперматозоида приводит к увеличению объема клетки [159]. Жизнеспособные клетки будут реагировать на наружное осмотическое давление, стараясь достичь равновесия с окружающей средой. Если раствор гиперосмотический, то клетка будет сморщиваться; если раствор гипоосмотический, то клетка будет набухать. Когда живые сперматозоиды помещаются в гипоосмотический раствор, хвост скручивается в спираль, а головка набухает в течение 10 секунд.

Нежизнеспособные сперматозоиды не будут меняться подобным образом. Следовательно, этот тест является эффективным для выявления жизнеспособных неподвижных сперматозоидов для ИКСИ. Воздействие гипоосмотического раствора на сперматозоиды более 2–5 минут может быть губительным для сперматозоидов и должно быть исключено. После выявления жизнеспособных сперматозоидов сперма должна быть промыта 2–3 раза, а затем помещена в раствор поливинилпирролидона до использования в процедуре ИКСИ. Недавно Stanger и его коллеги обнаружили значительную корреляцию между баллами шкалы HOST и степенью фрагментации ДНК. Они наблюдали самый низкий уровень фрагментации ДНК в образцах сперматозоидов с хвостом типа D или E (критерии ВОЗ) во время HOST [233]. Учитывая простоту и низкую стоимость этой процедуры, исследователи предположили, что данный тест в одиночку или в сочетании с другими может стать стандартом отбора спермы для ИКСИ [233, 234].

Поляризованная световая микроскопия

Достижения в микроскопии сделали возможным визуализацию головки сперматозоидов при двойном лучепреломлении [235]. Двойное лучепреломление может быть оценено путем добавления поляризационной приставки к инвертируемому световому микроскопу, используемому для ИКСИ. Было доказано наличие связи между двойным лучепреломлением головки сперматозоидов и фрагментацией ДНК [236]. Предварительные клинические исследования показали, что когда сперматозоиды отбирают на основе двойного лучепреломления, возникает более высокая вероятность оплодотворения и лучшего развития эмбриона, чем при обычном ИКСИ [237–239]. Другое исследование продемонстрировало, что вероятность имплантации выше (39,0%) у реактивных сперматозоидов, чем у нереактивных сперматозоидов (8,6%) [240]. Однако необходимы дополнительные клинические исследования для определения роли поляризованной световой микроскопии в выборе сперматозоидов для ИКСИ.

Оценка оплодотворения

- Через 16–20 ч после осеменения оплодотворение оценивают путем проверки пронуклеарного числа и морфологии.
- Аномальное число пронуклеусов часто ассоциируется с нарушениями кариотипа; также оно может отражать отклонение от нормального графика развития.

World peace!

- Увеличенное количество пронуклеусов часто является результатом полиспермии после стандартного ЭКО, в то время как триплоидия может быть результатом неудачного мейоза II (MII) с удержанием второго полярного тельца после ИКСИ.
- Абсолютная неудача оплодотворения (TFF) возникает вследствие аномального состояния сперматозоидов или ненадлежащих лабораторных условий.
- «Спасательная» ИКСИ ассоциируется с низким уровнем беременности.

Частота оплодотворения зависит от знаменателя. Как правило, при стандартном ЭКО знаменатель — это все осемененные ооциты. Средняя частота оплодотворения при стандартном ЭКО составляет от 50 до 70%. Частота оплодотворения после ИКСИ обычно рассчитывается в зависимости от количества ооцитов, подвергнутых инъекции, и составляет от 70 до 80%. При инъекции может произойти повреждение (дегенерация) ооцитов с вероятностью от 0 до 9% [59]. Дегенерация может быть результатом процедуры, но чаще всего это связано с «перезрелостью» и не зависит от технических факторов [241].

Нынешний стандарт подразумевает оценку оплодотворения через 16–20 ч после осеменения, которую следует выполнять под большим увеличением (по крайней мере, ×200) или в режиме покадровой съемки, чтобы точно оценить число пронуклеусов и морфологию. Ооциты считают нормально оплодотворенными, когда визуализируются два отдельных или фрагментированных полярных тельца и два четко видимых пронуклеуса (2PN), которые содержат ядрышки (см. табл. 32.5). Эти пронуклеусы содержат один мужской и один женский гаплоидный набор хромосом. Как правило, два пронуклеуса развиваются одновременно. Тем не менее довольно частая ситуация после ЭКО — аномальное количество пронуклеусов (см. табл. 32.5). Эти эмбрионы обычно имеют кариотипические аномалии и в большинстве случаев отбраковываются. Однако в некоторых случаях они оказываются диплоидными, и их перенос приводит к развитию беременности. Иногда вместо того, чтобы отбраковать эти эмбрионы, в некоторых клиниках принимается решение о продлении культивирования, а в некоторых — проводят преимплантационный генетический скрининг (ПГС) до переноса.

Отсутствие пронуклеусов — это чаще всего результат неудачного оплодотворения [242]. Это может быть вызвано тем, что сперматозоид не проник в ооцит. Однако если сперматозоид проник в яйцеклетку или был введен внутрь, то причины отсутствия пронуклеусов — преждевременная хромосомная конденсация, нарушение деконденсации головки сперматозоида или выброс сперматозоида из яйцеклетки [242]. Частично это также связано с незрелостью ооцита [243, 244] или с ранним слиянием гамет [245, 246]. Как правило, сингамия происходит через 20–24 ч после осеменения. Сингамия — это период ядерного распада пронуклеусов до прохождения первого митотическое деления при формировании двухклеточный эмбрион. В одном исследовании 8% из 22 308 оплодотворенных ооцитов, оцененных через 17 ± 1 ч после осеменения, были уже в стадии сингамии [246]. Значение ранней сингамии неясно. Одно исследование продемонстрировало, что эмбрионы с сингамией, наблюдаемой в пределах 23–24 ч после осеменения, имели более высокие шансы имплантации, в то время как другое исследование показало, что сингамия до 20 ч приводит к снижению частоты живорождений [245, 247]. Большинство клиник либо проверяют, не произошло ли раннего дробления, и/или продолжают культивирование этих эмбрионов с проверкой перед переносом, или выполняют ПГС.

При стандартной процедуре ЭКО у ооцитов с одним пронуклеусом (1PN) может произойти активация патеногенеза в результате воздействия механических или химических факторов [248, 249]. Однако вне зависимости от способа оплодотворения этиология образования одного пронуклеуса в большинстве случаев неизвестна. В некоторых случаях зигота может быть диплоидной, и наличие одного пронуклеуса может быть объяснено асинхронным формированием пронуклеусов или слиянием мужского и женского пронуклеуса (атипичная сингамия) [250–252]. Было замечено, что более половины эмбрионов с одним пронуклеусом после стандартного ЭКО являются диплоидными, а это значительно больше, чем после ИКСИ (от 20 до 30%; см. табл. 32.5) [248, 249]. Культивирование *in vitro* ооцитов с одним пронуклеусом (1PN) показало, что хотя большинство из них не в состоянии развиваться далее, у небольшой доли этих ооцитов все же происходит дальнейшее дробление и в итоге они оказываются неотличимы от эмбрионов 2PN, будучи способными развиваться в морфологически нормальные бластоцисты, перенос которых закончится живорождением [43, 255].

Зиготы с несколькими пронуклеусами характеризуются наличием более двух гаплоидных хромосомных наборов (см. табл. 32.5). Триплоидия (3PN) — наиболее частая ситуация. Дополнительные пронуклеусы могут иметь материнское (дигиничская триплоидия) или отцовское (диандрическая триплоидия) происхождение [256]. При стандартном ЭКО триплоидия (диандрическая) чаще всего встречается из-за недостаточной защиты от полиспермии [257]. Этиология этого процесса не ясна, но считается, что дело в либо высокой концентрации сперматозоидов, либо в незрелости и/или старении ооцитов [258, 259]. Однако в случае ИКСИ триплоидия в значительной степени обусловлена нарушением мейоза II с задержкой второго полярного тельца (дигиническая триплоидия). Несколько исследований показали, что задержка второго полярного тельца после ИКСИ может быть вызвана повреждением мейотического веретена деления во время инъекции сперматозоида [256, 260].

Триплоидия также может быть связана с качеством ооцита или сперматозоида. Несколько исследований продемонстрировали, что 3PN связана со стимуляцией яичников и/или более старшим возрастом матери [261, 262]. Другие исследования продемонстрировали, что наличие 3PN после ИКСИ связана с общим воздействием на всю когорту эмбрионов, что приводит к ухудшению клинических результатов [261, 263, 264]. Оказывается, особенно в случаях мужского бесплодия,

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

диплоидные сперматозоиды (у которых мейоз I или II либо не произошел, либо произошел с ошибками) могут быть причиной 3PN. Диплоидные сперматозоиды у бесплодных мужчин, в особенности при олигозооспермии, могут составлять ≤ 1,9%, по сравнению с 0,2–0,3% в контрольной группе. До 33% случаев триплоидий после ИКСИ обусловлено диплоидными сперматозоидами [265, 266]. Возможно, триплоидные эмбрионы могут возникнуть в результате оплодотворения диплоидного ооцита (т.е. гигантского ооцита) одним сперматозоидом (дигиническая триплоидия) [256]. Триплоидия встречается в 6% случаев после ЭКО и в 15–18% аномальных результатов генетического тестирования продуктов зачатия после самопроизвольного выкидыша [256, 267, 268]. Эти триплоидные зиготы могут привести к тяжелым врожденным аномалиям у плода и не подлежат переносу [267, 269–273].

Отмечаются случаи с числом пронуклеусов более трех. Тетраплоидия может быть результатом инъекции диплоидного сперматозоида и задержки второго полярного тельца [274, 275[. С другой стороны, есть также свидетельства полиспермического оплодотворения нормального ооцита тремя независимыми друг от друга нормальными сперматозоидами [257, 276]. При стандартном ЭКО причиной полиплоидии считают неспособность ооцита противостоять полиспермии или высоким концентрациям сперматозоидов [277, 278]. Другая причина — ошибочная трактовка оценки оплодотворения, когда цитоплазматические вакуолями принимают за пронуклеусы [279, 280]. Эти зиготы не должны быть перенесены.

Тактика при неудачах оплодотворения

Под абсолютной неудачей оплодотворения подразумевают неудачное оплодотворение всех доступных зрелых ооцитов в стадии MII; причины абсолютной неудачи и «неудовлетворительного» оплодотворения различны. Частота абсолютных неудач после стандартного ЭКО составляет от 5 до 10%, а после ИКСИ от 2 до 3% [281–283]. Этиология абсолютной неудачи после стандартного ЭКО, как правило, неизвестна, но, как полагают, это происходит либо из-за патологии сперматозоида (как при «неудовлетворительном» оплодотворении), либо в результат «шока» из-за лабораторных условий [284]. Патология сперматозоида наиболее вероятна в случаях, когда сперматозоид не смог связаться с ZP или пройти сквозь нее [285]. Так как частота рецидивов абсолютной неудачи или «неудовлетворительного» оплодотворения при стандартном ЭКО составляет от 30 до 70%, то наиболее часто в этих случаях предпринимают ИКСИ в следующем цикле [284, 286, 287]. Хотя ИКСИ может быть выполнено срочно в том же цикле, успешные беременности при такой тактике редки (см. обсуждение «спасательной» ИКСИ) [288]. Причиной абсолютной неудачи оплодотворения после ИКСИ наиболее вероятно является нарушение активации ооцита, которое может быть вызвано любой из гамет [289, 290]. После абсолютной неудачи оплодотворения в результате ИКСИ, «неудовлетворительное» или «удовлетворительное» оплодотворение наблюдается в 30% повторных процедур ИКСИ [291]. Следующий шаг — попытаться отобрать лучшие сперматозоиды (см. выше) или использовать процедуры активации ооцитов (см. далее).

«Спасательная» интрацитоплазматическая инъекция спермы

«Спасательная» ИКСИ — вариант выбора после неудачного оплодотворения с помощью стандартного ЭКО, заключается в микроинъекции сперматозоидов из исходного образца в неоплодотворенные ооциты. Проводиться на следующий день (позднее спасение) или через 8–10 ч после получения яйцеклеток (раннее спасение). В некоторых странах эта процедура запрещена (например, в Великобритании), так как нельзя определить, произошло ли оплодотворение или оно задерживается. В других странах эта процедура допускается при абсолютной неудаче оплодотворения. Вероятность оплодотворения при «спасательных» ИКСИ низкая, а частота наступления беременности, если эмбрионы все же будут получены, невысока [292, 293]. Возможно, плохие результаты вызваны хромосомными нарушениями и/или асинхронным развитием эмбриона относительно эндометрия [294, 295]. Более высокая вероятность анеуплоидии может быть причиной неудачного оплодотворения или результатом старения ооцитов *in vitro*. Предварительные данные свидетельствуют о том, что частота наступления беременности может быть увеличена с помощью ранней «спасательной» ИКСИ или переноса замороженных эмбрионов [296, 297]. В некоторых клиниках выполняют «спасательные» ИКСИ, но из-за низкой частоты наступления беременности и потенциального генетического риска необходимы дополнительные исследования, прежде чем мы сможем считать ИКСИ стандартом медицинской помощи [298, 299].

Искусственная активация ооцитов

Искусственная активация ооцитов была предложена как способ преодолеть абсолютную неудачу оплодотворения при ИКСИ [300]. Кальциевые ионофоры, такие как иономицин или кальцимицин (A23187) — наиболее часто используемые искусственные активирующие вещества для ооцитов человека. Эта процедура заключается в микроинъекции сперматозоида в ооцит с последующим воздействием на яйцеклетку ионофорного раствора. Тем не менее нет стандартизированного протокола процедуры, поскольку существуют разногласия в типе, концентрации, времени воздействия и способе применения ионофоров [301]. Отсутствие стандартизированного протокола может вызывать расхождения в результатах научных исследований и публикаций. Было доказано, что от успешности применения ионофора зависит вероятность оплодотворения в предшествующем цикле [301]. Пороговое значение частоты оплодотворений, позволившее дифференцировать повышение этого показателя в присутствии A23187 и отсутствие эффекта, составляло 30% [291]. Хотя исследования продемонстрировали значительное

World Peace!

увеличение частоты оплодотворений при искусственной активации ооцитов (до 70–77%) и развитие детей в возрасте от 3 до 10 лет соответствовало ожидаемым показателям, число зарегистрированных живорождений было низким, а отсутствие долгосрочного наблюдения после применения ионофора не позволяет правильно рассчитать реальный риск. Следовательно, данную технологию следует считать экспериментальной [302–305].

Классификация

- Покадровая съемка (TLI) позволяет предположить, что потенциал развития эмбриона может быть связан с процессом дробления.
- Оценка эмбрионов на 3-й день подразумевает оценку числа бластомеров, а также степень симметрии и фрагментации.
- Эмбрионы могут быть культивированы до стадии бластоцисты для отбора или для ПГС. Система оценки бластоцисты включает оценку степени расширения, качества внутренней клеточной массы (ICM) и трофэктодермы (TE).

Оплодотворенные ооциты остаются в инкубаторах до того клинически значимого момента, когда нужно будет определить степень развития эмбрионов и предпринять их перенос или криоконсервацию. Эмбрионы классифицируют с целью определения их жизнеспособности и отбора для переноса. Учитывая, что развитие эмбриона идет по определенному графику, оценка жизнеспособности эмбрионов должна быть стандартизирована и происходить в определенные моменты времени. Старейший и наиболее распространенный метод оценки эмбрионов основан на морфометрии (см. далее). В некоторых клиниках эмбрионы оценивают только 1 раз до переноса, биопсии или криоконсервации, в то время как в других делают это ежедневно.

Хотя большее количество морфологических измерений может улучшить отбор эмбрионов, большинство лабораторий ограничивают количество наблюдений из-за потенциально неблагоприятного воздействия на эмбрион. Извлечение эмбрионов из контролируемой среды приводит к колебаниям температуры и pH, которые в свою очередь способствуют значительному стрессу для эмбрионов. Внедрение инкубаторов, оснащенных системой покадровой съемки (TLI), помогает преодолеть эту проблему. TLI является закрытой системой культивирования, которая позволяет проводить непрерывный мониторинг и наблюдать определенные этапы деления без необходимости извлекать эмбрионы из инкубатора. TLI фиксирует события, которые ускользают от внимания при обычных методах диагностики: кинетика развития (длительность этапов развития), аномалии дробления (т.е. деление от одной до трех клеток, обратное дробление) и реабсорбция фрагментов [306, 307]. Было продемонстрировано, что аномалии дробления, которые не были бы замечены при обычной оценке, а также кинетика раннего развития, например время исчезновения пронуклеусов, связаны с анеуплоидией [308]. В нескольких ранних исследованиях было предположено, что модели прогнозирования на основе биоинформатики могут предсказать развитие бластоцисты, качество эмбрионов и живорождение [245, 309–312]. Однако эти модели прогнозирования не удалось широко воспроизвести в других клиниках [313]. Высокая стоимость, неоднозначное влияние на продуктивность эмбриологов и сомнительная ценность в отношении улучшения исходов беременности ограничивают применение инкубаторов TLI [313–316].

Необходимы дополнительные исследования, прежде чем TLI получит широкое признание в качестве стандартной системы культивирования [317]. Возможно, что по мере дальнейшей валидации и увеличения количества регистраций определенных точек развития поведения будет подтверждена эффективность TLI с точки зрения улучшения клинических исходов. Возможность проведения оценки в любое время и получения дополнительной морфокинетической информации, а также закрытость этой системы являются привлекательными факторами. Однако до тех пор, пока TLI не станет более рентабельным или не будет доказан вклад таких систем в улучшение клинических исходов, оценка эмбрионов в ключевые моменты времени до переноса будет совершаться стереоскопическим микроскопом в большинстве лабораторий.

Развитие и отбор эмбрионов

Уже на стадии пронуклеуса (от 16 до 18 ч) может быть произведена морфологическая оценка, включающая наблюдение за расположением и размером пронуклеусов, а также наблюдение за расположением и размером ядрышек. В то время как некоторые исследования показали прогностическую ценность оценки пронуклеусов для беременности и анеуплоидии, другие не выявили такой связи [318–322]. Однако культивирование в системах TLI показало, что время исчезновения пронуклеусов имеет связь с анеуплоидией и имплантацией и является ключевым параметром оценки для отбора эмбрионов [245, 308]. Конечно, время проведения оценки имеет решающее значение, потому что развитие пронуклеусов — динамичный процесс; следовательно, оценка зиготы и/или времени исчезновения пронуклеусов должна проводиться с осторожностью и только в сочетаниями с другими методами оценки.

После оплодотворения примерно 90% диплоидных ооцитов дробятся, в результате чего образуются многоклеточные эмбрионы. Исследования показали, что раннее дробление — это серьезный биологический показатель потенциала эмбриона, который может быть использован в качестве дополнительного критерия для отбора эмбрионов [323–326]. Дробление обычно оценивается примерно через 25–27 ч после оплодотворения. Культивирование с TLI также продемонстрировало, что длительность первого цитокинеза может иметь связь с исходом развития эмбриона [327]. Раннее дробление может быть признаком молекулярного здоровья и созревания цитоплазмы. Предыдущие исследования показали, что эмбрионы с ранним дроблением имеют более высокий потенциал развития в бластоцисту

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 32.6. Критерии оценки эмбрионов по SART

Стадия дробления: количество клеток (от 1 до > 8)			**Морула/бластоциста: ранняя/расширенная/хэтчинг**	
Оценка	Фрагментация (%)	Симметрия	Внутренняя клеточная масса	Трофэктодерма
Хороший	0 1–10	Отличная	Хорошая	Хороший
Умеренный	11–25	Умеренная асимметрия	Умеренная	Умеренный
Плохой	> 25	Выраженная асимметрия	Плохая	Плохой

и обеспечивают более высокую вероятность наступления беременности по сравнению с эмбрионами с поздним дроблением; однако более поздние исследования не подтвердили эти выводы [247]. Интересно, что очень раннее дробление (< 20 ч после оплодотворения) ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами [309, 328]. При использовании раннего дробления в качестве предиктора для имплантации эмбриона может возникнуть необходимость оценить факторы-конфаундеры, которые могут влиять на дробление, такие как условия культивирования, протоколы стимуляции и методы оплодотворения [329–331].

Считается, что 3-й день развития эмбриона — это ключевой момент развития в целом. На данном этапе можно определить эмбрионы с лучшим потенциалом развития. Чтобы достичь этой стадии развития, необходим уже нематеринский геном, а активация генома эмбриона [332]. До недавнего времени большинство научных центров культивировали эмбрионы в течение 3 дней до переноса, а перед переносом отбирали эмбрионы на основе оценки морфологии.

Есть несколько схем градации дробления эмбрионов. Все они предназначены для определения вероятности имплантации. Система градации, разработанная SART, была создана для того, чтобы помочь лабораториям установить стандартизированный метод оценки эмбрионов (*табл. 32.6*). Вне зависимости от системы основные параметры включают в себя количество бластомеров, симметрию и фрагментацию. Кроме того, большинство лабораторий оценивает эмбрионы на предмет компактности и наличия многоядерности.

Самый важный показатель жизнеспособности эмбрионов на стадии дробления — это появление клеточного деления [246]. Частота митотических делений связана с потенциалом развития зародыша. Многочисленные исследования показали, что количество бластомеров в значительной степени связано с хромосомными аномалиями, имплантацией и исходом беременности [333–335]. Нормально развивающиеся, качественные эмбрионы должны достичь четырехклеточной и восьмиклеточной стадий, соответственно, на 2-й день (40–44 ч) и утром 3-го дня (64–68 ч) после ИКСИ (*рис. 32.10*). Исследования продемонстрировали, что эмбрионы как с меньшим, так и с большим количеством клеток имеют значительно меньший потенциал развития [334, 336]. Двухдневные эмбрионы с 4 клетками имеют значительно большую вероятность имплантации по сравнению с 2- или 3-клеточными

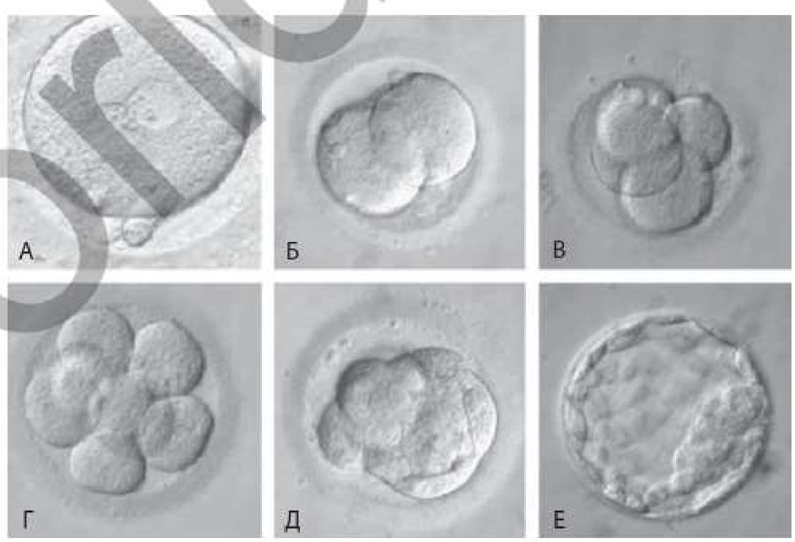


РИС. 32.10. Дробление эмбрионов после применения ИКСИ. Только эмбрионы, полученные из нормально оплодотворенных ооцитов **(А)** будут перенесены. Дробление эмбрионов оценивается ежедневно. Двухклеточные эмбрионы **(Б)**, четырехклеточные эмбрионы **(В)** и восьмиклеточные эмбрионы **(Г)** обычно получают на 1-й день (после полудня), на 2-й день и утром 3-го дня, соответственно. Число бластомеров записывают, и эмбрионы оценивают в соответствии с размером бластомеров и присутствием безъядерных цитоплазматических фрагментов. На 4-й день (иногда на 3-й день) можно наблюдать некоторую степень уплотнения **(Д)**. Для оценки бластоцисты **(Е)** используется система классификации по Гарднеру и Скулкрафту. Перенос эмбрионов обычно осуществляется на 3-й день (восьмиклеточная стадия) или на 5-й день (стадия бластоцисты)

World Peace!

Табл. 32.7. Рекомендации по оценке дробления эмбрионов

Оценка	Фрагментация	Внешний вид	Оценка	Симметрия	Внешний вид
1	Нет фрагментации		1	Одинаковый размер всех бластомеров	
2	Фрагментация < 10%				
3	Фрагментация 10–25%		2	Несколько различающиеся размеры бластомеров	
4	Фрагментация 25–50%				
5	Фрагментация > 50%		3	Значительно различающиеся размеры бластомеров	

эмбрионами [334]. При переносе на 3-й день эмбрионы, которые состоят из 7 и 8 клеток, имеют более низкую вероятность хромосомных нарушений и более высокий потенциал развития, чем эмбрионы с меньшим или даже бо́льшим количеством бластомеров [336, 337].

Исследования в режиме покадровой съемки продемонстрировали, что продолжительность дробления, так же как и длительность определенных стадий, связаны с потенциалом развития эмбриона [309, 338, 339]. Хотя некоторые исследования демонстрируют, что ранняя кинетика является наиболее важным прогностическим показателем последующего развития эмбриона, другие предполагают, что поздняя кинетика является наиболее четким маркером развития бластоцисты [338–340]. Эти исследования показывают, что оптимальное время дробления приходится на две средние квартили и что эмбрионы, которые становятся восьмиклеточными раньше всех, имеют наибольшую вероятность успешной имплантации [338, 339]. Хотя морфокинетика и позволяет судить о развитии бластоцисты, ее чувствительность и накопленные данные недостаточны для прогнозирования успеха имплантации с большей точностью, чем статическая морфологическая оценка [313, 314, 341]. Похоже, что на показатели морфокинетики влияют протоколы стимуляции яичников, условия культивирования, методы оплодотворения и индивидуальные различия [331, 342, 343].

Бластомеры должны проходить дробление синхронно и образовывать две клетки, содержащие половину объема родительской клетки [344, 345]. Несколько исследований продемонстрировали, что эмбрионы с четным количеством клеток имеют бо́льшую вероятность успешной имплантации [335, 346–348]. Кроме того, несколько исследований в режиме TLI показали, что аномальные события раннего дробления, такие как прямое дробление, при котором эмбрионы проходят дробление от двух клеток к трем клеткам или существуют как две клетки в течение ограниченного времени (< 5 ч), или имеют нечетное дробление бластомеров (с разницей > 25%), ассоциируются с более низкой вероятностью имплантации [309, 349, 350]. Примеры вариаций размеров бластомера и генерации клеток показаны в *табл. 32.7*. Так как эмбрионы с нечетным количеством клеток после дробления имеют более низкий потенциал к развитию по сравнению с эмбрионами с четным числом клеток, в традиционных системах оценки эмбрионов делается акцент на размере бластомеров [351, 352]. Эмбрионы обычно оцениваются на предмет равенства размеров бластомеров (помимо их количества).

Многочисленные исследования показали, что наличие безъядерного материала или фрагментация негативно влияют на развитие бластомеров и исходы беременности [334, 353–355]. Оценка фрагментации показана в табл. 32.7. Фрагменты образуются, когда сегменты цитоплазмы выбухают из клетки при клеточном делении, а затем отделяются. Фрагментация наблюдается примерно у 40% ранних человеческих эмбрионов [356]. Причины фрагментации полностью не изучены. Тем не менее некоторые теории считают ими недостаточное производство аденозинтрифосфата (АТФ), апоптоз с последующей потерей регуляторных белков и низкое качество гамет [354, 357–360].

Хотя данные свидетельствуют о том, что фрагментация может происходить *in vivo*, такие условия *in vitro*, как низкий pH, высокое напряжение кислорода или низкая температура, могут вызывать дестабилизацию или нарушение целостности мембран с последующей фрагментацией [361, 362]. Исследования продемонстрировали тенденцию к увеличению фрагментации при анеуплоидии; в то же время корреляция с возрастом матери отсутствует [354, 363–367]. Хотя несколько исследований показали, что чем выше процент фрагментации, тем ниже частота имплантаций, корреляция фрагментации с исходом остается спорной, так как даже перенос сильно фрагментированных эмбрионов могут привести к живорождению [246, 354]. Возможно, неблагоприятные исходы объясняются ассоциацией некоторых фрагментов с мозаицизмом (см. обсуждение преимплантационного генетического тестирования [PGT]) [246, 366, 368–370]. В целом фрагментация является предиктором имплантации, но не должна быть единственным используемым морфологическим критерием [246].

WorldPeace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/



РИС. 32.11. Многоядерность эмбриона на стадии дробления. Стоп-кадр восьмиклеточного эмбриона, содержащего многоядерный бластомер (обозначен*), снятый с помощью покадровой съемки (На основе данных из: Iwata K, Yumoto K, Sugishima M et al.: Analysis of compaction initiation in human embryos by using time-lapse cinematography. *J Assist Reprod Gen* 31: 421–426, 2014)

Многоядерность является часто наблюдаемым явлением в эмбрионах на стадии дробления (*рис. 32.11*) [371]. Было доказано, что многоядерные клетки встречаются в 2–4-клеточных эмбрионах в 17% случаев и в 65% эмбрионов при третьем дроблении [372]. Многоядерность связана с нарушениями цитокинеза. Многоядерность влияет на морфокинетические параметры [373]. Наличие одного или нескольких многоядерных бластомеров (≤ 50%) связано с нарушениями дробления и повышенной фрагментацией, плохим прогнозом в отношении образования бластоцист и сокращением вероятности успеха имплантации, вероятно, вследствие хромосомных нарушений [371, 374, 375]. Доля многоядерных бластомеров в одном эмбрионе — это важный параметр. Однако не все многоядерные эмбрионы имеют хромосомные нарушения [376]. Отказ от переноса этих эмбрионов при наличии других одноядерных эмбрионов — разумное решение.

Важно оценивать степень компактизации, потому что ранняя компактизация на 3-й день может быть связана с повышенным потенциалом к имплантации [377]. На 4-й день (иногда на 3-й день) может наблюдаться некоторая степень компактизации. Компактизация — это морфологическое изменение в преимплантационном эмбрионе, которое приводит к плотному соединению клеток в единую массу, образованию ТЕ, внутренней клеточной массы и бластоцели. После полной компактизации (эмбрион на стадии от 16 до 32 клеток) незамедлительно следуют кавитация и расширение бластоцели [378].

В прошлом предполагалось, что культивирование эмбрионов на стадии бластоцисты помогает отобрать наиболее жизнеспособные эмбрионы, повысить вероятность имплантации и снизить риск выкидыша после переноса [379, 380]. Однако в то время было трудно поддерживать жизнеспособность эмбриона до стадии бластоцисты [381]. В связи с улучшением качества доступных культуральных сред в настоящее время часто культивирование эмбрионов «растягивают» на 5-й, 6-й и 7-й день до стадии бластоцисты [15, 382, 384]. В культуральных системах может использоваться обновление исходной среды на 3–5-й день культивирования или же применяться последовательная смена сред с разными компонентами для разных стадий развития эмбриона. Существуют и системы, в которых используется одна среда без обновления. Эффективность специфической культуральной системы, используемой для развития бластоцисты, зависит от лабораторных условий, показателей клиники и ее предпочтений. В среднем жизнеспособность бластоцисты составляет 50%, но зависит от культуральной среды и характеристик пациентов, например, от возраста [379, 382, 385–387]. Благодаря успехам продленного культивирования наиболее широко выполняют перенос бластоцист.

По мере улучшения отбора перенос бластоцист позволит снизить количество переносимых эмбрионов, тем самым уменьшая количество многоплодных беременностей [379, 388–390]. Однако, хотя культивирование бластоцист улучшает отбор и повышает частоту наступления беременности, все еще предстоит доказать преимущества переноса бластоцист в сравнении с ранними эмбрионами [72, 388–398]. Для имплантации важно, чтобы эмбрион развился до стадии бластоцисты, но не все бластоцисты смогут имплантироваться, а некоторые жизнеспособные эмбрионы не смогут превратиться в бластоцисту *in vitro* [399–401]. Продленное культивирование также позволяет проводить преимплантационный генетический скрининг (см. обсуждение ПГС), хотя безопасность такого культивирования не доказана. Возможно, что длительное культивирование до стадии бластоцисты может увеличить вероятность хромосомных аберраций [402]. Решение довести эмбрионы до стадии бластоцисты основывается на клинической тактике (см. главу 31) и возможностях лаборатории.

Было создано несколько шкал для оценки бластоцист. Самая распространенная система приведена в *табл. 32.8* [403]. Ранние бластоцисты дифференцируют от экспандированных, а у последних далее оценивают качество внутренней клеточной массы и ТЕ. В идеале бластоцисты должны иметь тонкую ZP, гладкую когезионную трофэктодерму, равноразмерность и тесную адгезию бластомеров, хорошо видимую полость бластоцели и хорошо развитую внутреннюю клеточную массу с большим количеством тесно расположенных клеток. Было доказано, что наиболее важным критерием оценки вероятности имплантации является качество ТЕ [404]. Хотя качественные бластоцисты имеют повышенный имплантационный потенциал, корреляция между оценкой бластоцисты и анеуплоидией остается скромной, так как более 50% анеуплоидных эмбрионов способны развиться в хорошие или превосходные бластоцисты [405].

Табл. 32.8. Рекомендации по оценке бластоцисты

Экспандирование	Внутренняя клеточная масса	Трофэктодерма
EB1/2: Ранняя бластоциста, полость ≤ объема эмбриона 	**A:** Хорошо сформирована, плотная 	**A:** Многие клетки образуют когезивный эпителий 
3: Полная бластоциста, полость бластоцели полностью заполняет эмбрион 	**B:** Рыхло сгруппирована, с несколькими клетками 	**B:** Мало клеток, образующих рыхлый эпителий 
4: Экспандированная бластоциста, полость > объема эмбриона, истончение ZP 	**C:** Очень мало клеток 	**C:** Очень мало крупных клеток 
5: Хэтчинг бластоцисты, протрузия трофэктодермы через ZP 	Экспандирование, оценка внутренней клеточной массы и трофэктодермы используются для описания морфологии бластоцисты	

Повышение частоты имплантаций

- Вспомогательный хэтчинг заключается в разрушении ZP эмбрионов на стадии дробления и ассоциируется с более высокой частотой имплантации в некоторых популяциях.
- ПГС позволяет отобрать эуплоидный эмбрион для переноса, таким образом увеличивая частоту наступления беременности на перенос.
- Хотя ПГС, изначально выполняемое у эмбрионов в стадии дробления путем флуоресцентной гибридизации *in situ* [FISH], не способствовало повышению эффективности ВРТ, успехи в развитии платформ генетического тестирования способствовали повышению точности ПГС.
- Применение ПГС не может повысить совокупную частоту живорождений на цикл, и неясно сокращает ли эта процедура время до живорождения.

Считается, что человеческие эмбрионы, полученные в результате ЭКО, имеют низкий потенциал имплантации; по имеющимся в литературе данным, частота имплантаций составляет 10–15% [406]. Некоторые исследователи предполагают, что преждевременный перенос эмбриона в матку может быть причиной такой низкой частоты имплантации. Частота имплантаций после переноса морулы или бластоцисты на 4-й или 5-й день развития выше [407, 408]. Частота имплантации бластоцисты в 2 раза выше, чем у эмбрионов на стадии дробления [391]. Однако многие эмбрионы стадии дробления не достигают стадии бластоцисты *in vitro*, и неясно, скольким из этих эмбрионов удалось бы имплантироваться, если бы они были перенесены на стадии дробления [410].

Следовательно, цель вспомогательной репродукции заключается в том, чтобы преодолеть препятствие в виде низкой вероятности имплантации. Несколько факторов, помимо синхронизации между эндометрием и перенесенными эмбрионами, влияют на эту проблему. С одной стороны, восприимчивость эндометрия является залогом успешной имплантации эмбриона [411]. С другой стороны, эмбриональные факторы играют важную роль в процессе имплантации. Во-первых, неудавшаяся имплантация может быть вызвана остановкой развития из-за анеуплоидии, наблюдаемой у преимплантационных эмбрионов человека [412, 413]. Было предложено использование ПГС для решения этой проблемы (более подробно описано далее). Во-вторых, чтобы имплантироваться, преимплантационный эмбрион должен освободиться от своей ZP с помощью процесса, называемого хэтчингом. После оплодотворения основная функция ZP — это защита эмбриона и поддержание его целостности [414].

Вспомогательный хэтчинг

В развивающихся эмбрионах происходит постепенное истончение ZP во время культивирования. Поздняя бластоциста млекопитающих экспандируется и уменьшает толщину ZP за счет попеременного расширения и сжатия [415]. Внутренние процессы, позволяющие ZP истончиться до успешного хэтчинга, включают давление бластоцисты, когда она расширяется в направлении ZP, а также литический процесс, опосредованный литическими веществами ZP [416–418]. В итоге происходит разрыв ZP, высвобождающий эмбрион и позволяющий ему имплантироваться в эндометрий.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 32.9. Преимущества и недостатки широко используемых методов биопсии эмбриона

Методы хэтчинга	Преимущества	Недостатки
Механический	Отсутствие воздействия химических веществ или нагревания во время процедуры дриллинга. Не было показано отрицательного влияния на оплодотворение или развитие эмбриона. Стоимость не высока	Требует использования двух инструментов, много времени, высокого технического мастерства. Отверстия могут быть узкими, приводить к большему травмированию бластомеров и снижению частоты успешного хэтчинга
Химический	Размер отверстия в ZP можно увеличить, что улучшает хэтчинг. Стоимость не высока	Требует использования двух инструментов. Сложно регулировать размер отверстия. Кислый раствор Тироде может быть токсичным и изменить внутриклеточный pH, что приводит к дегенерации цитоплазмы
Лазерный	Нет необходимости в одноразовых микропипетках. Точные результаты и размеры отверстий. Более низкая вероятность лизиса бластомеров по сравнению с химическим хэтчингом. Быстро и легко выполним	Стоимость оборудования может быть очень высокой. Лазерный дриллинг создает отверстие в форме усеченного конуса, которое может привести к сдавлению бластомера и последующему лизису

PZD — частичное рассечение зоны.

Важное наблюдение, приведшее к использованию вспомогательного хэтчинга, показало, что вероятность имплантации выше у тех эмбрионов, которые были оплодотворены с использованием микрохирургических методов [158]. Кроме того, были некоторые доказательства того, что эмбрионы не стадии дробления (т.е. с более тонкой ZP) имели более высокую вероятность успешной имплантации по сравнению с эмбрионами с толстой ZP [419]. Многие эмбрионы не могут освободиться от ZP по разным причинам. Толстая или плотная вследствие длительного культивирования *in vitro* ZP может воспрепятствовать естественному хэтчингу, что приведет к неудаче имплантации [420]. Субоптимальные условия культивирования могут привести к тому, что уровень лизинов ТЕ упадет ниже порогового уровня, необходимого для того, чтобы произошло истончение ZP перед успешным хэтчингом и последующей имплантацией [418]. С другой стороны, нарушение внутреннего производства лизина, не связанное с условиями культивирования, может ингибировать нормальный хэтчинг [418].

Чтобы преодолеть проблему неудачного хэтчинга и сделать ZP тоньше, либо перфорировать ее, применялись три различных типа микроманипуляций (механический, химический и лазерно-индуцированный хэтчинг). Преимущества и недостатки каждого метода показаны в *табл. 32.9* и описаны далее.

PZD — это форма механического хэтчинга, которая была разработана, чтобы создать искусственное отверстие в ZP эмбрионов стадии дробления [158]. Эмбрион удерживают пипеткой, в то время как ZP прокалывают микроиглой под таким углом, чтобы, пройдя в пространстве между ZP и бластомерами, она не пронзит ZP снова. Таким образом, небольшая часть ZP остается над микроиглой. Путем трения этой части об удерживающую пипетку создают узкий надрез ZP. PZD удобен благодаря быстроте применения, тем не менее при этой процедуре создаются отверстия разного размера, что не всегда является оптимальным [421]. Была описана модификация процедуры PZD, при которой второй прокол ZP выполняют ниже первого под прямым углом. В результате образуется крестообразное отверстие на поверхности ZP (3D-PZD) [422]. Этот метод позволяет создавать большее отверстие при сохранении функции защиты эмбриона лоскутами ZP во время переноса.

Химический хэтчинг заключается в использовании кислого раствора Тироде (pH 2,35) для дриллинга ZP [420]. Микроиглу, заполненную кислым раствором Тироде и направленную к пустому перивителлиновому пространству или к внеклеточным безъядерным фрагментам, располагают в точке 3 часа условного циферблата, в непосредственной близости к ZP. Раствор осторожно наносят на небольшую область (30 мкм). Средний диаметр отверстия составляет 20 ± 6,7 мкм (диапазон от 10 до 36 мкм). Следует отметить, что кислотный раствор Тироде является эмбриотоксичным и может повлиять на жизнеспособность эмбрионов, поэтому с появлением альтернативных методов химический хэтчинг стал использоваться значительно реже.

Лазерный дриллинг ZP оказался достойной альтернативой использованию раствора Тироде [423, 424]. Было изучено несколько типов лазерных источников. При удобной настройке лазерный луч направляется через оптическую линзу и фокусируется на биологическом образце. Нет необходимости в удерживающих или режущих инструментах. Лазеры с различными длинами волн были предложены для работы в этом бесконтактном режиме; однако инфракрасное излучение является предпочтительным, особенно с учетом мутагенных факторов. Диодный лазер 1,48 мкм позволяет быстро, точно и легко рассечь ZP [425–428]. Размер отверстия может быть выбран путем изменения времени облучения; как правило, отверстие диаметром 20 мкм можно выполнить в течение 12–30 мс облучения. Создание отверстий большего диаметра возможно при увеличении времени облучения.

Пьезотехнология — альтернатива лазерной технологии, также позволяет точно и контролируемо создать дефект в блестящей оболочке без использования эмбриотоксичных химических веществ [429]. Вибрация, создаваемая пьезоэлектрическим импульсом, используется для вспомогательного хэтчинга. ZP легко рассекается на ограниченном участке, надрез имеет коническую форму и приблизительно 30 мкм в диаметре. Для обработки примерно одной трети видимой окружности блестящей оболочки необходимо от пяти до восьми воздействий в смежных областях.

World peace!

После этого используются более слабые колебания для создания отверстия диаметром 20 мкм в истонченной зоне на стыке между бластомерами.

С 1992 г. в центрах ЭКО используется техника вспомогательного хэтчинга, предназначенная для облегчения выхода эмбриона из блестящей оболочки. Первоначальными показаниями для процедуры были возраст пациентки, утолщение *zona pellucida*, высокий базальный уровень ФСГ и повторные неудачные имплантации эмбриона [430–434]. Некоторые исследования показали неоднозначные результаты использования хэтчинга в этих случаях. Например, существуют противоречивые данные о пользе вспомогательного хэтчинга у пациенток старшего возраста [435, 436]. Некоторые противоречия могут быть связаны с использованием различных методов вспомогательного хэтчинга и недостаточной воспроизводимостью полученных размеров отверстий. Неравномерный отбор пациентов, ретроспективный характер дизайна исследования и отсутствие подходящей контрольной группы также могут объяснить противоречивые результаты предыдущих исследований. По результатам недавнего метаанализа, включавшего рандомизированные контролируемые исследования, сравнивающие частоту живорождений, клинических беременностей или частоту успешных имплантаций при использовании вспомогательного хэтчинга и без него, оказалось, что вспомогательный хэтчинг может увеличить шанс наступления беременности у женщин, которые имеют историю повторных неудач ЭКО, и у женщин старшего возраста [430], хотя конкретные рекомендации дать нельзя. Таким образом, клиническая значимость вспомогательного хэтчинга эмбрионов на стадии дробления еще обсуждается.

Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ)

В течение последних 25 лет ПГТ использовалось для отбора эмбрионов, несущих различные формы генетических аномалий (*рис. 32.12*). Существует два типа ПГТ: преимплантационная генетическая диагностика (ПГД) и преимплантационный генетический скрининг (ПГС). Эффективность ПГД доказана, однако целесообразность ПГС остается областью активного исследования.

В 1989 г. ПГД был представлен как способ идентификации генетических мутаций в эмбрионах человека во время процедуры ЭКО [437]. Сегодня ПГД используется для выявления моногенных заболеваний, наследственных аномалий хромосом или установления тканевой совместимости (HLA). Целью ПГД является предотвращение передачи генетических аномалий эмбриону от пары с повышенным риском передачи генетической патологии и перенос генетически здоровых эмбрионов. Показания для ПГД аналогичны показаниям для пренатальной диагностики после биопсии ворсин хориона или амниоцентеза, при том что ПГД технически возможна на уровне отдельных клеток.

В 1993 г. был предложен метод ПГС, основанный на гипотезе о том, что отбор эуплоидных ооцитов и эмбрионов во время вспомогательной репродукции приведет к увеличению частоты имплантации эмбрионов и снижению частоты самопроизвольных абортов [240, 438–441]. Эта гипотеза основана на исследованиях, которые показывают, что большинство неудач при имплантации эмбрионов связаны с хромосомными анеуплоидиями. Как было показано ранее, оценка эмбрионов и продленное культивирование, как правило, имеет незначительную корреляцию с количеством копий хромосом. С помощью дополнительного генетического тестирования можно увеличить вероятность успешных живорождений путем предварительного отбора эуплоидных эмбрионов для переноса. Количество направлений пациентов для проведения ПГС только увеличилось с момента его первого клинического применения, однако преимущества метода остаются предметом обсуждения [442, 443].

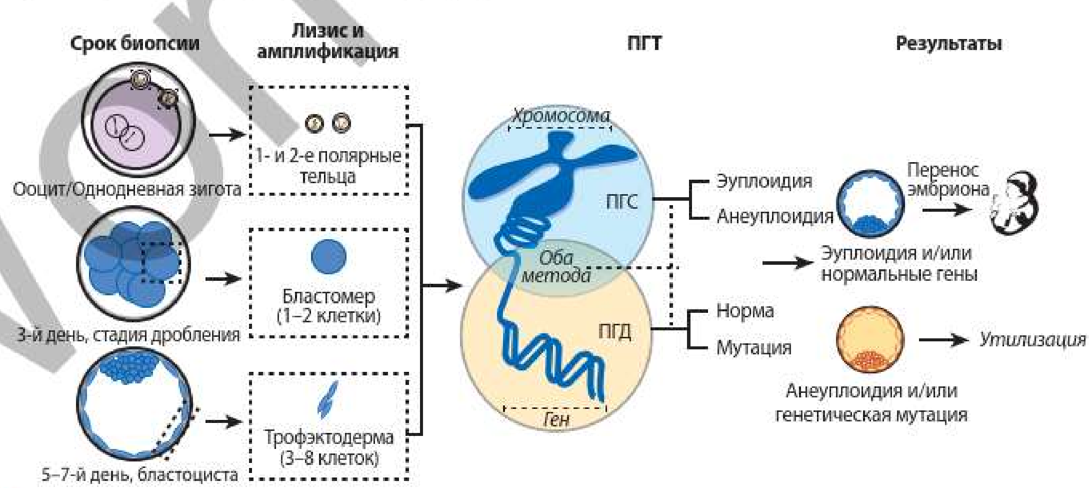


РИС. 32.12. Биопсия эмбриона для генетического тестирования. Биопсия может быть проведена на нескольких стадиях преимплантационного развития эмбриона. Полярные тельца (ПТ) могут быть удалены из ооцита перед оплодотворением, на следующее утро после осеменения, чтобы обеспечить удаление обоих ПТ. Из трехдневного эмбриона можно забрать от одного до двух бластомеров. Наиболее распространенный метод — биопсия трофэктодермы (ТЭ) эмбрионов на 5–7-й день. Производят лизис клеток ТЭ и амплификацию ДНК для преимплантационного генетического тестирования (ПГТ). Хромосомные и генные аномалии можно оценить с помощью генетического скрининга или генетической диагностики. Эмбрионы, которых расценивают как нормальные и/или эуплоидные, отбирают для переноса

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Основанное на имеющейся информации обсуждение применения, преимуществ и сложностей, связанных с ПГС должно исходить из детального понимания того, как генетический материал получают из эмбриона. В этом разделе мы опишем методы для каждого типа биопсии и обсудим преимущества и недостатки каждого из них. Процедура биопсии эмбриона, независимо от стадии развития, всегда включает два этапа: вскрытие блестящей оболочки и взятие клеточного материала. Методы вскрытия ZP аналогичны процедуре вспомогательного хэтчинга (см. табл. 32.9), однако процесс биопсии для каждой стадии развития эмбриона различается. Можно использовать три различных источника генетического материала для ПГТ: полярные тельца оплодотворенной яйцеклетки, бластомеры эмбрионов на ранней стадии дробления и клетки трофэктодермы эмбрионов на стадии бластоцисты (см. рис. 32.12). Каждый из этих трех вариантов биопсии далее будет описан более подробно. Затем мы обсудим сильные и слабые стороны различных методов генетического тестирования биоптированного материала. Наконец, мы закончим этот раздел обсуждением клинической значимости ПГТ и ПГС.

Сроки биопсии

Биопсия полярных телец

Биопсия полярных телец применяется, если исследуются только материнские мутации или как метод, позволяющий избежать инвазивной оценки эмбрионов. Полярные тельца являются промежуточными продуктами мейоза и не играют биологической роли в оплодотворении или развитии эмбрионов. Следовательно, удаление первого и/или второго полярного тельца с целью генетического тестирования не должно оказывать негативного влияния на развивающийся эмбрион. Генетический анализ первого полярного тельца был впервые проведен в 1990 г. Ю.С. Верлинским и его коллегами и с тех пор успешно используется для скрининга материнских мутаций в случае множественных моногенных дефектов [444–448]. Биопсия полярных телец является подходящим выбором для пар, у которых использование определенных генетических методов неприемлемо по этическим соображениям, и которые проживают в странах, где генетическое тестирование клеток, полученных из преимплантационных эмбрионов, запрещено (например, Швейцария, Германия). В таких странах биопсия полярных телец может быть единственным способом получения материала для ПГС. Преимущества биопсии полярных телец для ПГС обсуждаются далее в этом разделе.

Что касается общих и практических ограничений биопсии полярных телец, нужно понимать, что эта процедура трудоемкая. Это связано с тем, что в каждом случае проводится более одной биопсии, так как может потребоваться биопсия обоих полярных телец для повышения точности результата и только часть протестированных презигот будет оплодотворена и/или разовьется в эмбрионы. Другие ограничения биопсии полярного тельца включают то, что полярное тельце подвержено фрагментации, и только небольшое количество генетического материала доступно для анализа. Кроме того, нельзя получить информацию относительно отклонений отцовского генетического материала, пола эмбриона или последующих нарушений митоза.

Биопсия полярного тельца может быть очень полезной для ПГД. Тем не менее есть несколько трудностей в проведении этой манипуляции для ПГД. Ввиду того что ооцит имеет либо нормальную, либо аномальную копию гена, биопсия первого полярного тельца позволяет проводить скрининг у носителей генетических заболеваний, так как нарушение в полярном тельце позволит косвенно судить о статусе ооцита. При моногенных заболеваниях возможность случайной рекомбинации гомологичных хромосом требует биопсии обоих полярных телец. Поэтому требуются две отдельные биопсии и два анализа, что удваивает стоимость процедуры. Из-за ограниченной доступности ДНК для обнаружения генетических нарушений необходима амплификация ДНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) [449]. Основная проблема ПЦР одиночной клетки заключается в том, что ПЦР очень чувствительна к загрязнению и подвержена сбоям амплификации, что приводит к ошибочному диагнозу или выпадению аллелей[450]. Тем не менее высокая точность ПГД при моногенных заболеваниях может быть достигнута путем применения последовательного анализа двух полярных телец в сочетании с мультиплексной ПЦР с целью выявления выпадения аллелей и контаминации [446, 450, 451].

Биопсия полярного тельца могла бы быть идеальной для ПГС, если бы большая часть эмбриональных анеуплоидий возникала из-за нерасхождения хромосом во время первого мейоза (как предполагалось ранее). Однако новые исследования показывают, что менее половины случаев анеуплоидии возникают во время первого мейоза [452]. Поэтому трудности, связанные с анализом набора хромосом в полярном тельце, обусловлены необходимостью принятия решения отбраковки ооцитов при анеуплоидии двух полярных телец или на основе анеуплоидии только первого полярного тельца [453]. Были приведены доказательства, что 4% анеуплоидных полярных телец образовывались в ооцитах, которые впоследствии становились эуплоидной зиготой; в то же время в других исследованиях сообщалось о рождении ребенка с нормальным набором хромосом в результате развития ооцита с анеуплоидными полярными тельцами [454–456]. Таким образом, как первое, так и второе полярные тельца должны быть получены для ПГС.

Кроме того, в отчетах экспериментального исследования научной группы Европейского общества репродукции человека и эмбриологии по ПГС, а также в других исследованиях была выявлена высокая частота нарушений мейоза в ооцитах из-за преждевременного разделения сестринских хроматид (ПРСХ) [457, 458]. ПРСХ отличается от нарушений, возникающих при нерасхождении хроматид, так как в этом случае одиночные сестринские хроматиды сначала преждевременно отделяются одна от другой во время метафазы II, а затем расходятся случайным образом во время

мейоза II. В результате около половины нарушений, обусловленных преждевременным разделением сестринских хроматид при мейозе I, может быть нивелировано «самокоррекцией» при втором мейотическом делении с помощью хроматиды, которая отходит либо ко второму полярному тельцу, либо к зиготе [452]. При нерасхождении сестринских хроматид при мейозе I происходит формирование аномального эмбриона. Поскольку большинство нарушений при мейозе I представляет собой ПРСХ, результаты ПГС, основанные на исследовании первого полярного тельца, трудно интерпретировать [459].

В настоящее время нет единого мнения об эффективности ПГС при биопсии полярных телец. Научная группа Европейского общества репродукции человека и эмбриологии начала мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование (исследование ESTEEM), чтобы определить эффективность ПГС с использованием биопсии полярных телец [455]. ESTEEM — это рандомизированное исследование, включающее 560 циклов для оценки ПГС с помощью комплексного скрининга хромосом (CCS; см. далее) с использованием биопсии полярных телец у женщин в возрасте от 36 до 41 года.

Процедура биопсии полярных телец

Первое полярное тельце может быть удалено из ооцита в день получения ооцитов между 36 и 42 ч после введения ХГЧ, пока ооцит образует первое полярное тельце [444]. Второе полярное тельце может быть взято из зиготы между 18 и 22 ч после осеменения. Не рекомендуется удалять первое и второе полярные тельца одновременно, так как к моменту появления второго тельца первое может уже деградировать, что приведет к диагностической ошибке. Существует несколько способов биопсии полярных телец. Раньше самым распространенным методом была механическая перфорация блестящей оболочки [460]. Для механической перфорации ZP можно использовать пипетку с косым срезом кончика (диаметром от 12 до 15 мкм). Полярное тельце можно аспирировать после проникновения пипетки в перивителлиновое пространство [461]. Если полярное тельце все еще связано с ооплазмой, может потребоваться продолжение инкубации для полного высвобождения тельца [444]. Использование для биопсии лазера является безопасным методом, и развитие бластоцисты происходит аналогично ооцитам, не подвергнувшимся биопсии [462, 463]. Montag и его коллеги также продемонстрировали эквивалентные результаты при сравнении лазерной методики и стандартного дриллинга [464]. Следует избегать использования кислого раствора Тироде для биопсии полярного тельца. Исследования на ооцитах человека показывают, что, несмотря на состоявшееся оплодотворение, раствор Тироде оказывает ингибирующее влияние на развитие эмбрионов [465]. Предполагается, что это в первую очередь связано с прямым воздействием кислоты на веретено деления ооцитов.

Биопсия на стадии дробления

Биопсию на стадии дробления выполняют на 3-й день развития эмбриона. На этой стадии все клетки все еще являются тотипотентными (что подтверждается отслеживанием клонов), а компактизация эмбриона еще не произошла [466]. При дальнейшем эмбриональном развитии клеточная тотипотентность уменьшается, теряя свойство «все или ничего» (т.е. сестринские бластомеры могут отражать это свойство в разной степени) [467]. Бластомеры дробящихся эмбрионов млекопитающих могут «пережить» потерю одного или двух бластомеров, так как хотя для каждого отдельного бластомера и предполагается определенный путь развития, но он не обязателен. В отличие от уменьшения клеточной массы, на развитие человеческих эмбрионов до стадии бластоцисты *in vitro* не влияет биопсия и удаление одной клетки на стадии 8 клеток [468]. Это означает, что *in vitro* можно удалить до одной восьмой части эмбриона без ущерба для его дальнейшего развития. Аналогичные результаты были получены на мышиной модели [469].

Когда Handyside и его коллеги сообщили о первых беременностях в результате клинического применения ПГД, стало ясно, что биопсия не повлияла на развитие эмбриона *in vivo* [460]. В 1994 г. во всем мире было зарегистрировано 32 беременности после ПГД с использованием биопсии на стадии дробления, родились 29 детей без признаков неблагоприятного воздействия на их развитие [470]. Кроме того, было показано, что частота наступления беременности после ПГД была сопоставима с показателями, полученными после стандартной процедуры ЭКО [471, 472].

Несмотря на обнадеживающие клинические результаты, остается вопрос о вероятности снижения репродуктивного потенциала после биопсии на стадии дробления. Первоначальные исследования показали отсутствие влияния удаления одной клетки, но удаление двух клеток из зародыша на стадии 7 (или более) клеток снижает его способность к имплантации в большей степени, чем если бы была удалена только одна клетка [473]. Из-за того, что из одной клетки получается ограниченное количество генетического материала, из эмбриона часто удалялись две клетки. Последующие исследования возможного неблагоприятного воздействия биопсии эмбриона на стадии дробления для потенциала имплантации дали противоречивые результаты. Рандомизированное контролируемое исследование показало, что удаление двух бластомеров значительно снижает вероятность образования бластоцисты по сравнению с удалением одного бластомера, хотя значительного различия в частоте имплантаций при «свежем» переносе эмбриона на 5-й день обнаружено не было (23,5% против 17,3% при одноклеточной и двухклеточной биопсии соответственно; P = 0,216) [474]. Приняв живорождение за конечную точку этого исследования (включая 592 цикла биопсии), не было получено существенного различия между одноклеточными (20,2%) и двухклеточными биопсиями (17,2%, P = 0,358). Однако совсем недавно в более показательном парном рандомизированном контролируемом исследовании было установлено, что биопсия на стадии дробления может быть ассоциирована с меньшей частотой успешных имплантаций и, соответственно, живорождений [475].

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Об эффектах удаления бластомеров из эмбрионов на стадии дробления можно судить по опыту криоконсервации эмбрионов на стадии дробления и связанной с этим потерей клеток. Было показано, что потеря жизнеспособности после замораживания пропорциональна количеству бластомеров, которые лизируются во время процесса замораживания и оттаивания [476, 477]. Например, если ожидаемая вероятность имплантаций составляет 15%, то потеря одного бластомера из восьмиклеточного эмбриона приведет к частоте имплантаций, равной $\frac{7}{8} \times 15 = 13{,}1\%$. Аналогичным образом, удаление двух бластомеров из одного эмбриона приведет к частоте имплантаций, равной $\frac{6}{8} \times 15 = 11{,}3\%$.

Таким образом, фактическое влияние биопсии на стадии дробления на репродуктивный потенциал пропорционально количеству материала, взятому из эмбриона. Поэтому современная рекомендация для биопсии на стадии дробления заключается в удалении только одного бластомера при условии соблюдения диагностических мер безопасности для правильной диагностики с помощью исследования одной клетки. Если соблюдение таких мер невозможно, то для диагностики необходимо взять две клетки.

Биопсия на стадии дробления должна быть выполнена очень аккуратно. Как и в случае биопсии полярных телец, определение генетических нарушений требует амплификации ДНК в сочетании с мультиплексной ПЦР с целью повышения точности и выявления выпадения аллелей и контаминации [478, 479]. Однако в отличие от биопсии полярного тельца этот метод позволяет выявить нарушения мейоза как в материнской, так и отцовской клетках, и нет необходимости в последовательных биопсиях для повышения точности результата. В некоторых клиниках пациентам с плохим прогнозом предлагают ПГД на этой стадии развития эмбриона, а не на стадии бластоцисты, чтобы увеличить шансы найти нормальный эмбрион (больше эмбрионов берут на биопсию), учитывая точность диагностики биопсии на этой стадии и высокую частоту прекращения развития эмбрионов при продленном культивировании.

Результаты ПГС с биопсией на стадии дробления трудно интерпретировать. Эмбрионы на стадии дробления характеризуются высокой степенью нестабильности хромосом [480]. В результате существует высокая вероятность ошибок митоза [480]. Фактически частота митотических ошибок у эмбрионов на этой стадии выше, чем частота анеуплоидий во время мейоза; как следствие, геном одного бластомера может не отражать геном других клеток эмбриона [480, 481]. Из-за частоты митотических ошибок более половины эмбрионов на этой стадии являются мозаичными, т.е. имеют две или более различных по хромосомному набору клеточных линий [482–484]. Следовательно, трехдневные эмбрионы могут состоять из нормальных клеток и клеток с анеуплоидией. Митотические ошибки чаще всего возникают из-за запаздывания анафазы и нерасхождения хромосом; эти концепции подробно обсуждались в обзоре Mantikou с соавторами [485]. Было охарактеризовано большое количество типов мозаицизма, прием значимость некоторых из них остается неясной. Свой вклад в сложность оценки результатов ПГС вносит то обстоятельство, что у многих эмбрионов, которые на стадии дробления были расценены как анеуплоидные из-за митотических ошибок, может произойти самокоррекция до того, как они разовьются до стадии бластоцисты. Концепция самокоррекции, хотя и противоречивая, основана на том, что по сравнению со стадией бластоцисты на стадии дробления обнаруживается относительно более высокая доля анеуплоидных клеток [486], а также на явлении «спасения» от трисомии.

Предыдущие рандомизированные исследования с использованием биопсии на стадии дробления для ПГС не показали преимуществ данного метода [487]. Основная причина неожиданных результатов была связана с мозаицизмом и, соответственно, большим количеством ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Кроме того, в исследованиях использовали FISH для проверки количества копий хромосом, что было осложнено низкой прогностической ценностью и ограничениями в отношении количества оцениваемых хромосом (см. далее) [488]. При использовании более современных молекулярных исследований и возможности выполнения комплексного тестирования хромосом, возможно, результаты привели бы к еще большим сложностям диагностики, учитывая чувствительность тестирования. Для понимания клинических последствий нестабильности хромосом и мозаицизма требуются дополнительные исследования.

Процедура биопсии на стадии дробления

Биопсия на стадии дробления выполняется утром на 3-й день после получения ооцитов (*рис. 32.13*). К сожалению, к этому моменту не все человеческие эмбрионы достигают стадии 7 или 8 клеток, поэтому для исследования приходится использовать эмбрионы с 6 клетками для удаления одной или двух клеток, хотя из-за отсроченного дробления предполагается, что эти эмбрионы — худшего качества [336].

Для забора бластомера необходимо ввести пипетку для биопсии в перивителлиновое пространство через отверстие в блестящей оболочке и путем мягкой аспирации захватить один или два бластомера. Клетки могут быть полностью аспирированы, а затем извлечены в пипетке; альтернативой является частичная аспирация клеток, чтобы гарантировать отсутствие прилипания других бластомеров. Хотя полная компактизация не происходит до стадии 16–32 клетки, возникает относительно раннее образование плотных соединений между бластомерами, что было показано на ультраструктурных исследованиях [489, 490]. Процедура биопсии на стадии от 7 до 8 клеток может быть трудновыполнимой, так как бластомеры имеют тенденцию прилипать друг к другу из-за мембранных адгезий, поэтому манипуляции с эмбрионами могут привести к высокой вероятности лизиса.

Среда, не содержащая кальция и магния, используется для ослабления мембранной адгезии между бластомерами, позволяя легче отделять клетки друг от друга и минимизировать лизис [491, 492]. Биопсия эмбриона может быть выполнена полностью в этой

World peace!

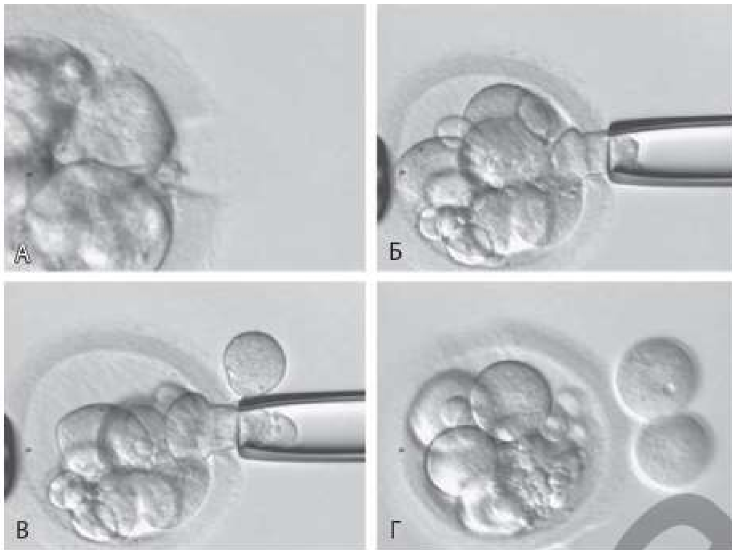


РИС. 32.13. Биопсия эмбриона на стадии дробления: А. Путем дриллинга с помощью лазера создают отверстие в *zona pellucida* размером от 20 до 30 мкм; **Б.** Пипетку для биопсии вводят в отверстие и аспирируют первый бластомер; **В.** Аспирация второго бластомера выполняется аналогичным образом; **Г.** Предпочтительно выполнять аспирирацию бластомеров с четко визуализирующимся ядром

среде или, чтобы ограничить время воздействия, эмбрионы могут быть предварительно инкубированы за 5–10 минут до биопсии в среде, не содержащей кальция и магния. Вопрос о том, влияет ли биопсия в среде, свободной от кальция и магния, на частоту имплантаций или развитие эмбриона после имплантации, остается пока открытым. Поэтому долгосрочная безопасность клинического применения этой методики требует дальнейшего подтверждения.

Биопсия на стадии дробления имеет преимущество с точки зрения выбора клеток, в отличие от биопсии полярных телец или биопсии на стадии бластоцисты. При выборе бластомера для биопсии важно выбирать клетки с видимыми ядрами. Визуализация ядер может быть затруднена, когда клетки перекрывают друг друга или когда цитоплазма зернистая или пористая. Однако при большом увеличении большинство ядер должны быть различимы. Визуализация ядра значительно снизит риск биопсии больших безъядерных фрагментов. Также желательно выбирать меньшие бластомеры для биопсии. Небольшой размер указывает на то, что клетка подверглась митотическому делению. Крупные бластомеры могут находиться на домитотическом этапе или в процессе цитокинеза. Биопсия крупных клеток значительно уменьшит массу эмбриона и снизит его последующую жизнеспособность. Кроме того, более крупные клетки могут находиться в метафазе, что, в свою очередь, может привести к потере хромосом во время фиксации. Наконец, не следует выполнять биопсию многоядерных бластомеров, поскольку это может привести к сомнительным результатам диагностики.

Биопсия на стадии бластоцисты

Есть несколько преимуществ выполнения биопсии для ПГТ на стадии бластоцисты. Во-первых, возможно проведение биопсии нескольких клеток без видимого вреда. Большее количество ДНК может снизить обеспокоенность по поводу мозаицизма и выпадения аллелей при проведении генетического анализа методом ПЦР. Во-вторых, экстраэмбриональные клетки трофэктодермы удаляются без внутренней клеточной массы (ВКМ), т.е. будущий плод остается полностью нетронутым. Бластоциста человека в зависимости от стадии развития может содержать более 100 клеток. Таким образом, биопсия от 3 до 8 клеток из наружного слоя трофэктодермы с меньшей вероятностью будет иметь пагубное влияние на развивающийся из клеток ВКМ плод [493–495]. В-третьих, подтверждена бóльшая частота имплантаций эмбриона после биопсии трофэктодермы по сравнению с биопсией на стадии дробления [475, 496, 497]. Парное проспективное исследование с использованием ДНК-фингерпринтинга на основе микрочипов для отслеживания исходов переноса эмбрионов показало, что биопсия на стадии дробления снижает репродуктивный потенциал эмбрионов, в то время как биопсия трофэктодермы — нет [475]. В этом исследовании наблюдалось значительное снижение частоты имплантаций эмбрионов, у которых брали биопсию на стадии дробления по сравнению с контрольной группой без биопсии (31 и 54% соответственно). Напротив, частота имплантаций и живорождений после биопсии трофэктодермы были эквивалентны таковым у контрольной группы без биопсии (52 и 54%) [475].

Существуют потенциальные трудности биопсии на стадии бластоцисты. Прежде всего эмбрион должен пройти продленное культивирование и преобразование в бластоцисту. Во время культивирования *in vitro* только около половины оплодотворенных ооцитов обычно достигают стадии бластоцисты. Вполне вероятно, что жизнеспособные эмбрионы могут быть потеряны в культуре, тем самым ограничив общий успех процедуры. Однако в настоящее время нет данных,

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

подтверждающих или опровергающих теоретическую потерю жизнеспособных эмбрионов в культуре. Потенциальное преимущество заключается в том, что нужно протестировать меньшее количество эмбрионов, что снижает нагрузку и затраты. Другим недостатком биопсии бластоцисты является временной промежуток до получения результата теста. Это часто препятствует свежему переносу и требует криоконсервации бластоцист для их переноса в более позднем нестимулированном цикле. По мере нарастания успешности витрификации бластоцист (см. далее), а также с возможностью улучшения исходов беременности при переносе замороженных эмбрионов, это потенциальное ограничение может больше не иметь никакого значения (см. далее).

Возможность получения большего количества генетического материала является явным преимуществом проведения биопсии трофэктодермы для ПГД; было показано, что это снижает риск неудачи амплификации и выпадения аллеля [496]. Kokkali и его коллеги проспективно сравнивали успешность генотипирования и частоту имплантаций в циклах ПГД после биопсии эмбрионов на стадии дробления и бластоцисты [496]. По результатам этого исследования, значительно лучшие показатели генотипирования были у эмбрионов, биоптированных на стадии бластоцисты, по сравнению с эмбрионами, биоптированными на стадии дробления (94% против 75%) [496].

Несмотря на вероятно бо́льшую точность ПГС на стадии бластоцисты в отличие от биопсии на стадии дробления, эта процедура остается сложной. Биопсия бластоцисты считается более надежной, поскольку для биопсии доступно большее количество клеток, и на этом этапе наблюдается более низкий уровень мозаицизма эмбриона [486, 498]. Более низкий уровень мозаицизма может быть результатом активации эмбрионального генома, который позволяет нормальным клеткам пролиферировать и ингибирует митоз аномальных клеток [499]. Однако уровень мозаицизма на самом деле выше, чем считалось ранее. Предполагалось, что несоответствие между трофэктодермой и ВКМ составляет всего 3,9% [500]. Благодаря новым молекулярно-цитогенетическим методам стало известно, что значительный уровень мозаицизма (присущий около 50% бластоцист) характерен как для материала внутри трофэктодермы, так и между ВКМ и трофэктодермой, что создает трудности в диагностике [486, 501–503]. Кроме того, несколько недавно опубликованных клинических случаев показали, что, несмотря на неблагоприятные результаты биопсии трофэктодермы, беременности закончились рождением здоровых детей [504, 505]. Существует противоречивая теория, что процесс самокоррекции происходит путем преимущественного распределения эуплоидных клеток в ВКМ и анеуплоидных клеток в трофэктодерме [370, 506–509]. Эти данные поднимают вопрос о том, насколько точно клетки трофэктодермы отражают состояние эмбриона [506, 510]. Таким образом, можно определить пороговые уровни мозаицизма, которые отражают разные уровни риска для здоровья, и предотвратить отбраковку потенциально здоровых эмбрионов [511].

Биопсия трофэктодермы

Перед выполнением биопсии должна быть нарушена целостность блестящей оболочки. Для этого на стадии бластоцисты используется техника надреза блестящей оболочки (аналогично PZD) или лазерный дриллинг [494]. При обеих техниках следует избегать касания клеток трофэктодермы, надрез или отверстие делаются напротив ВКМ. Чаще всего отверстие делают на 3-й день с помощью лазерного хэтчинга, который создает отверстие от 25 до 30 мкм, что позволяет клеткам трофэктодермы выйти за пределы ZP (*рис. 32.14, А*). Эмбрионы инкубируют до 5-го дня. Утром на 5-й день оценивают формирование бластоцисты. Эмбрионы, у которых визуализируется выпячивание клеток трофэктодермы, помещают в отдельную чашку для биопсии, в то время как эмбрионы, в которых процесс происходит более медленно, могут быть оценены позднее, на 5-й день или в начале 6-го дня.

Бластоцисты, которые подходят для биопсии, фиксируют с помощью удерживающей пипетки. Выбухание клеток трофэктодермы нужно ориентировать на положение 3 ч условного циферблата, а пипетку для биопсии диаметром 30 мкм помещают рядом с клетками (*рис. 32.14, Б*). В идеале в пипетку для биопсии аспирируют от 3 до 8 клеток, осторожно и под достаточным давлением, чтобы полностью заполнить устье пипетки и не лизировать клетки. Пипеткой для биопсии отодвигают клетки от бластоцисты, а лазером отделяют их (*рис. 32.14, В*). Механическое давление — это основная сила, используемая для разделения клеток, поэтому натяжение, создающееся между пипеткой, удерживающей бластоцисту и пипеткой для биопсии, должно поддерживаться на протяжении всей процедуры. Лазерные импульсы помогают механической силе. Необходимо следить за образованием естественных точек разрыва между клетками по мере их возникновения (*рис. 32.14, Г–Д*). Этот метод должен минимизировать лизис клеток для биопсии и ограничить повреждение оставшейся трофэктодермы. Клетки для биопсии отделяют от бластоцисты и помещают в специальную среду (*рис. 32.14, Е*).

Генетическое тестирование

После биопсии эмбриона, выполненной на какой-либо стадии, ДНК анализируют одним из нескольких методов. За последнее десятилетие были достигнуты значительные успехи в молекулярном тестировании. В этом разделе мы опишем различные молекулярно-цитогенетические методы, и преимущества и недостатки каждого.

Генетическое тестирование в преимплантационной генетической диагностике

Некоторые лаборатории предлагают пациентам индивидуальные тесты ПГД для выявления моногенных заболеваний, поэтому точное количество показаний, по которым предлагается ПГД, установить трудно. Обязательным условием для ПГД является то, что мутация должна быть известна или каким-либо образом

World peace!

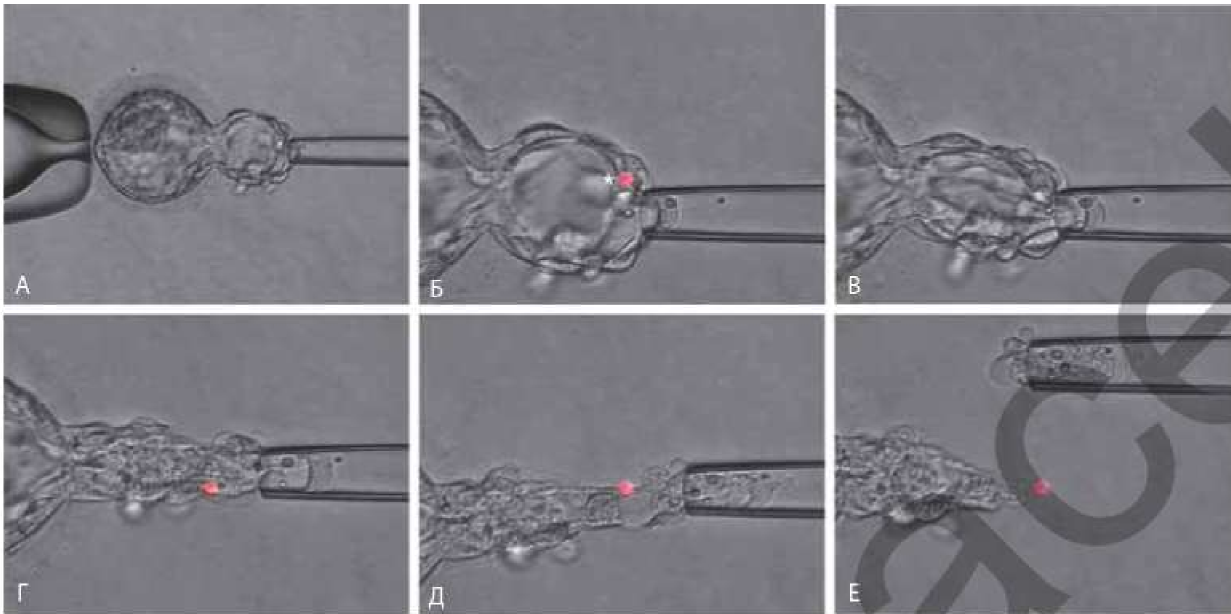


РИС. 32.14. Биопсия трофэктодермы: А. Бластоциста фиксируется на месте с помощью удерживающей пипетки, наблюдается выбухание клеток трофэктодермы; **Б.** Красная точка, помеченная * — это лазер, который используется для биопсии нескольких клеток трофэктодермы; он направлен между клеточными соединениями; **В-Д.** Прикладывается слабая механическая сила, чтобы растянуть трофэктодерму, лазер направлен на точки крепления; **Е.** Биопсия завершена, и свободные клетки собирают в пробирки для последующего генетического тестирования

диагностирована с помощью связанных маркеров. Соответствующие наборы праймеров создаются и тестируются на геномной ДНК пары и членов семьи. Лимфобласты пары или больного ребенка позволяют определить эффективность амплификации, а также уровень контаминации и выпадения аллелей для каждого протокола ПЦР.

ПЦР включает экспоненциальную амплификацию коротких фрагментов ДНК с использованием двух коротких одноцепочечных фрагментов ДНК (праймеров), которые комплементарны конечным участкам амплифицируемой последовательности. Стандартный протокол ПЦР включает от 20 до 45 циклов повторяющейся денатурации (двухцепочечной ДНК-матрицы) при высокой температуре, отжиг (праймеров к ДНК-матрице) при более низкой температуре и элонгации с использованием термостабильной ДНК-полимеразы. ПЦР позволяет анализировать генетическое содержимое одной клетки [512]. В ПГД амплификация ДНК используется для выявления дефектов одного гена (т.е. для диагностики моногенных заболеваний).

Тем не менее протоколы ПЦР подвержены большому количеству недостатков, таких как переменная эффективность амплификации, загрязнение и выпадение аллелей [513]. Флуоресцентная ПЦР для одной клетки имеет не только более высокую чувствительность, но и более высокое разрешение [514, 515]. Различные меры принимаются, чтобы избежать или, по крайней мере, обнаружить контаминацию геномной ДНК (пациента или оператора) или ранее амплифицированными продуктами ПЦР [516]. Чтобы обнаружить контаминацию ДНК, все большее число ПЦР-тестов теперь включает амплификацию гипервариабельных фрагментов ДНК в дополнение к локусам, используемым для диагностики конкретного заболевания. Эти гипервариабельные полиморфизмы такие же, которые используются для фингерпринтинга ДНК. Наличие более двух, чем ожидалось, аллелей указывает на загрязнение (либо из внешнего источника, либо родительского происхождения). Контаминация родительской ДНК может происходить в результате непреднамеренного забора материала сперматозоидов или кумулюсных клеток во время биопсии эмбриона. Коррекция неудач амплификации и выпадений аллелей чрезвычайно важна, потому что они могут привести к установлению ложного диагноза. Мультиплексная ПЦР (т.е. одновременная амплификация двух или более последовательностей ДНК) со связанными маркерами с флуоресцентной детекцией или без нее является простой стратегией повышения точности и описана в обзоре Findlay с соавторами [450, 517]. На сегодняшний день мультиплексная ПЦР широко используется в ПГД, особенно при наиболее часто встречающихся заболеваниях [478, 518]. В этом процессе пытаются соединить определенную мутацию со связанными с ней маркерами [450, 518], что значительно повышает точность ПЦР с использованием одной клетки [519, 520].

Преимплантационный генетический скрининг эуплоидности эмбрионов

Изначально методологическими проблемами, связанными с выполнением ПГС, были технологические ограничения, недостаток опыта и ограниченная доступность генетического материала из одной клетки. Биопсия и молекулярные технологии развились со временем. Вначале ПГС проводили с помощью биопсии на стадии дробления, а FISH использовался для выполнения ограниченной оценки хромосом (см. далее). Однако было обнаружено, что ПГС первого поколения не повышает частоту наступления беременности и не

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 32.10. Современные технологии для преимплантационного генетического тестирования

Метод	Определение пола	Скрининг анеуплоидии	Детекция мозаицизма	Сбалансированная перегруппировка	Моногенные заболевания	Мутации de novo	Митохондриальные мутации	Родительское происхождение
FISH	Да	Да	20%	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
aCGH	Да	Да	4%	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
SNPa	Да	Да	Нет	Да	Да	Нет	Нет	Да
NGS	Да	Да	20%	Да	Да	Да	Да	Нет
qPCR	Да	Да	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет

FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*; aCGH — сравнительная геномная гибридизация; SNPa — однонуклеотидные полиморфизмы; NGS — секвенирование нового поколения; qPCR — количественная полимеразная цепная реакция (в реальном времени).

снижает частоту выкидышей при ЭКО [487]. Отсутствие ощутимой пользы от ПГС связывали с неполной и ограниченной оценкой хромосомного статуса с помощью FISH, мозаицизмом трехдневного эмбриона вследствие ошибок постзиготического редукционного деления и вероятным повреждением эмбриона во время биопсии [521].

Благодаря достижениям в области молекулярно-цитогенетических методов и улучшению лабораторных условий, сегодня для ПГС чаще всего проводят биопсию трофэктодермы и оценивают анеуплоидность с помощью сравнительной геномной гибридизации (CGH), однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (qPCR) или секвенирования нового поколения (NGS) для оценки всех 23 хромосом с помощью комплексного хромосомного скрининга (КХС). В следующем разделе описаны каждый из этих методов и рассматриваются технические ограничения первого поколения ПГС в сравнении с современными молекулярно-цитогенетическими методами, используемыми для ПГС (*табл. 32.10*). Все современные методы тестирования обеспечивают КХС и определение пола в дополнение к идентификации моногенных мутаций с помощью дополнительных ДНК-зондов и обнаружению хромосомных перестроек (несбалансированных транслокаций).

Флуоресцентная гибридизация *in situ* (метод FISH)

Первым методом, используемым для ПГС, был FISH. В FISH используются меченные флуорохромом ДНК-зонды, комплементарные последовательностям ДНК, специфичным для определенных хромосом (*рис. 32.15*). Одновременный анализ нескольких хромосом возможен даже в клетках, находящихся в интерфазе [522–524]. Полярные тельца или бластомеры, полученные для биопсии, распределяют на предметном стекле и фиксируют [523–525]. Добавляются помеченные зонды, которые гибридизируются с хромосомами. Избыток зонда удаляется, и полученный результат анализируют с помощью флуоресцентной микроскопии с различными фильтрами для разных флуорохромов. Основным ограничением FISH было то, что КХС не мог быть выполнен из-за ограниченного количества флуорохромов, доступных для маркировки зондов. Первоначально можно было оценить только пять хромосом. Хотя с использованием метода секвенированной гибридизации количество хромосом, которые можно было оценить, было увеличено до 12, но точность при последовательных гибридизациях снизилась и поэтому была ограничена двумя раундами [523]. В результате пропускались анеуплоидии у хромосом, которые не были анализированы [526]. Данные о частоте самопроизвольных абортов позволяют предположить, что тесты FISH с использованием от 9 до 12 зондов обнаруживают только от 57 до 67% анеуплоидных эмбрионов [527–530]. Следует отметить, что специфическое использование зондов для хромосом 15, 16 и 22 предположительно приведет к улучшению результатов [530].

Другое ограничение FISH связано с высокой частотой ошибок. Частота ошибок ПГС при использовании FISH варьируется от 5 до 7% в крупных исследованиях и до 50% в небольших исследованиях [531–533]. Ошибки могут быть вызваны наложением или расщеплением сигналов. Считается, что большинство ошибок являются техническими и не связаны с количеством зондов. Colls и коллеги продемонстрировали, что частота ошибок с 9 зондами была такой же, как с 12 зондами [533]. Эти результаты показывают, что добавление трех зондов к панели с 9 зондами не увеличивает частоту ошибок.

Первоначальная цель FISH состояла в том, чтобы улучшить частоту наступления беременности и снизить количество выкидышей. Несмотря на многообещающие результаты исследований с подобранными контрольными группами, в рандомизированных проспективных клинических исследованиях не наблюдалось значительного увеличения частоты живорождений после переноса «нормальных» эмбрионов, отобранных методом FISH в рамках ПГС [240, 534–541]. В результате Комитеты по практике Общества вспомогательных репродуктивных технологий и Американского общества репродуктивной медицины заявили, что нет доказательств в поддержку применения ПГС с использованием FISH в целях повышения частоты живорождений у пациенток старшего возраста, женщин с предшествующими неудачами имплантации или привычным невынашиванием беременности. Кроме того, было отмечено, что решения относительно последующего лечения не должны основываться на результатах ПГС с использованием FISH [541].

Несмотря на то что метод FISH теперь не используется для ПГС, он все еще может быть полезен для диагностики структурных хромосомных нарушений. Для робертсоновских транслокаций (в которых транслоцируется вся хромосома) простая нумерация хромосом позволяет точно диагностировать заболевание, но

World peace!

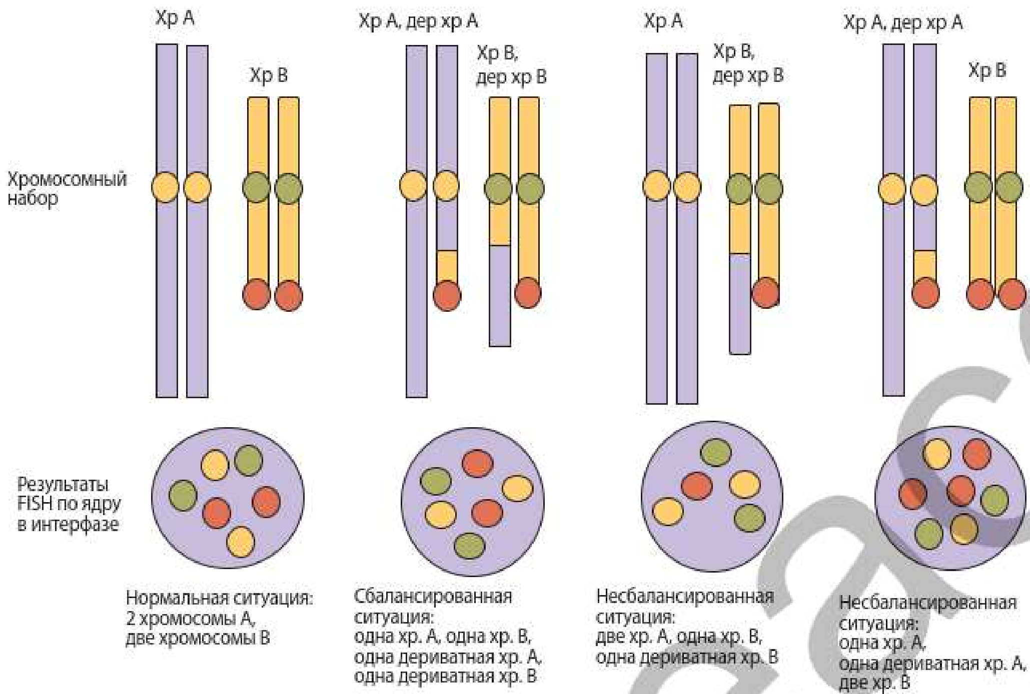


РИС. 32.15. Флуоресцентная гибридизация *in situ*. Выявление транслокаций может быть выполнено с помощью FISH с использованием флуорохромов, специфичных для центромерных или теломерных областей. Сбалансированные транслокации отражаются четными числами флуоресценции при наблюдении в условиях УФ-микроскопии (Из: Sermon K.: Novel technologies emerging for preimplantation genetic diagnosis and preimplantation genetic testing for aneuploidy. *Expert Rev Mol Diagn*. 17: 71–82, 2017)

при реципрокных транслокациях (обмен фрагментами между хромосомами) диагностика более сложная [542, 543]. Общепринятой практикой является одновременное использование двух дифференциально меченых субтеломерных зондов, располагающихся дистальнее поломки (по одному на каждую хромосому), вместе с центромерным зондом (к одной из задействованных хромосом). Эта стратегия позволяет проводить различие между нормальными, сбалансированными и несбалансированными генотипами [449, 544].

Комплексный скрининг хромосом

Предполагается, что основной причиной бесплодия, невынашивания беременности и неудач ЭКО является анеуплоидия. Таким образом, хотя результаты рандомизированных исследований применения FISH были неутешительными, проведено большое количество исследований эффективности КХС [545, 546]. В настоящее время доступно несколько технологий, которые позволяют анализировать количество копий всех хромосом. Общим для всех этих методов является необходимость наличия количества ДНК, исчисляемого нанограммами (10–9). Поскольку одна человеческая клетка содержит ДНК, чье количество определяется пикограммами (10–12), полногеномная амплификация перед анализом не требуется. Используемые технологии описаны ниже и показаны на *рис. 32.16*.

Микроматрица однонуклеотидных полиморфизмов

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) — это участки генома, в которых один нуклеотид в определенном локусе отличается от других в популяции. В некодирующих областях генома более 40 млн SNP, которые не распределены случайным образом, чаще всего они находятся вместе на одной хромосоме (гаплотип). Поэтому анализ SNP для оценки числа хромосом не требует генотипирования каждого SNP, а скорее одного представителя («маркера») из матрицы SNP, который находится вместе с другими в каждом гаплотипе.

Методы, применяющие SNP для оценки количества делеций или хромосомных копий во время одного анализа ДНК, используют платформы или панели (матрицы SNP), которые содержат несколько сотен тысяч или миллионов олигонуклеотидов, комплементарных SNP человеческой популяции. Поскольку для SNP требуется ДНК в количестве, исчисляемом нанограммами, необходима полногеномная амплификация. Существует несколько проверенных методов, но наиболее распространенным является метод множественной амплификации смещения (Multiple Displacement Amplification, MDA) [547]. После амплификации ДНК применяются остальные методы, основанные на гибридизации с платформой и использовании сложных алгоритмов биоинформационного моделирования. Путем комбинации SNP и комплекса этих статистических методов можно обнаружить изменения количества копий в целой хромосоме и ее сегменте, сбалансированные и несбалансированные робертсоновские и реципрокные транслокации. Кроме того, можно выделить мейотические и митотические ошибки. Существует несколько проверенных платформ и алгоритмов [449]. Данная методология требует родительской ДНК, потому что она сравнивает протестированные образцы с аллелями

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

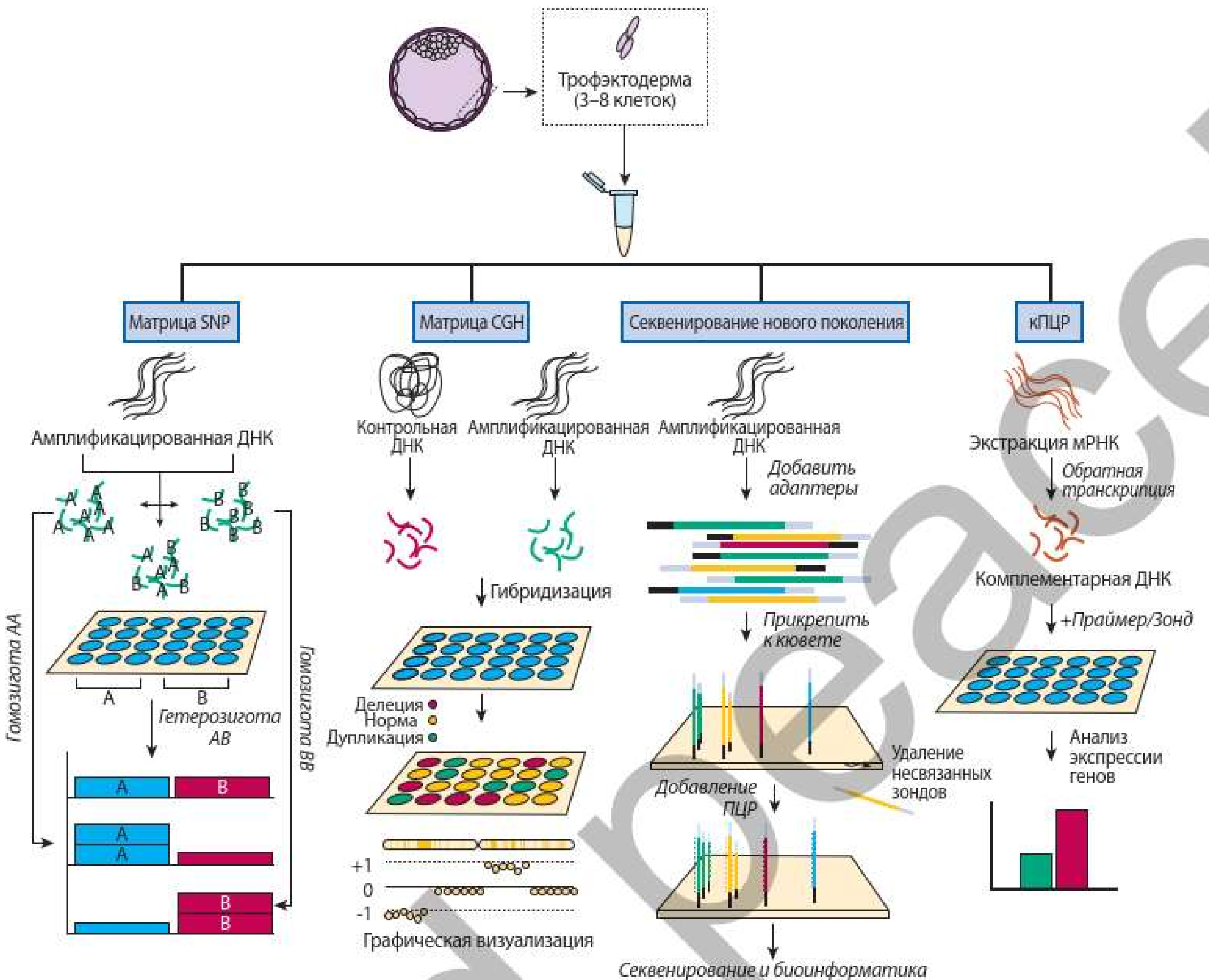


РИС. 32.16. Методы генетического тестирования. Для скрининга ранних эмбрионов на наличие потенциальных генетических аномалий и для селекции эмбрионов доступны различные методы, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. CGH — сравнительная геномная гибридизация; кПЦР — количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени; SNP — однонуклеотидные полиморфизмы

родителей, а не использует эталонный образец, как это происходит при сравнительной геномной гибридизации (CGH) (см. рис. 32.16).

Преимущество метода заключается в том, что можно анализировать сотни тысяч локусов по всему геному, используя одну матрицу со средним промежутком 5 кб, что позволяет проводить анализ с высоким разрешением. В то же время информация о генотипе позволяет идентифицировать происхождение любых отклонений родительского происхождения [548]. Недостатками метода являются высокая стоимость оборудования и длительный протокол, который может занять от 16 до 72 ч для получения результатов [548]. Таким образом, для проведения ПГС требуется, чтобы эмбрионы были криоконсервированы и перенесены позднее.

Хотя в настоящее время имеются предварительные данные, предполагающие, что перенос замороженных эмбрионов может быть связан с улучшением клинических исходов, Treff и его коллеги разработали и полностью валидировали матрицу SNP на основе кПЦР в реальном времени, которая позволяет завершить анализ в течение 4 ч [549, 550]. Это позволяет успеть выполнить свежий перенос. Метод требует полногеномной амплификации и включает мультиплексную ПЦР высокого порядка с 96 специфичными хромосомными зондами для амплификации, по крайней мере, двух последовательностей на каждом плече каждой хромосомы. Несмотря на то что этот метод быстрее и дешевле, чем другие методы, он не позволяет рутинно проводить выявление хромосомных перестроек и имеет ограничения по количеству исследуемых образцов, что ограничивает его эффективность. Тем не менее структурные хромосомные аномалии, моногенные мутации и инсерции/делеции можно обнаружить при добавлении специфических зондов, фланкирующих интересующую область.

Матричная сравнительная геномная гибридизация

Матричная сравнительная геномная гибридизация (aCGH) была первой технологией, широко используемой во всем мире для анализа числа копий 24-й хромосомы, несмотря на относительно высокую стоимость тестирования множества образцов [551].

World peace!

Метод включает в себя выделение ДНК из тестируемых и контрольных образцов. ДНК из тестируемого образца помечают зеленым флуорохромом, а контрольную ДНК маркируют красным флуорохромом. После того как полногеномная амплификация проведена как в отношении тестируемой, так и контрольной ДНК, оба образца ДНК гибридизируются вместе на предметном стекле, пластиковой или силиконовой поверхности, которые содержат последовательности ДНК, специфичные для человеческих хромосом. Матрицы состоят из фрагментов ДНК, распределенных с интервалом 1 Мб по всему геному. Число копий хромосом оценивают путем измерения света, испускаемого флуоресцентными метками каждой хромосомы, путем сканирования матрицы и применения алгоритмов биоинформатики в простой для интерпретации графической форме, которую легко анализировать (см. рис. 32.16). Хотя aCGH не выявляет мозаицизм, моногенные мутации или гаплоидию/полиплоидию, было показано, что большинство эмбрионов с такими нарушениями являются анеуплоидными, что исключает их перенос [552, 553]. aCGH не обнаруживает сбалансированные перестройки хромосом, такие как сбалансированные транслокации или инверсии.

Секвенирование нового поколения

Секвенирование нового поколения (NGS) относится к группе методов массового параллельного секвенирования (MPS), которые позволяют проводить секвенирование всего генома. Это разительно отличается от матриц, которые позволяют исследовать определенные локусы в одной клетке с помощью полногеномной амплификации и зависят от положения зондов. Благодаря этой технологии можно значительно увеличить объем информации, собираемой за один тест, вплоть до всего генома. Однако секвенировать весь геном очень дорого, требуется большой объем ДНК, сложная биоинформатика и, кроме того, это отнимает много времени. Чтобы сократить время и затраты, были разработаны низкопроизводительные методы, при которых охватывается лишь от 0,1 до 5% генома [554]. Такое исследование позволяет надежно определять анеуплоидию, хромосомные перестройки и мозаицизм и оценивать митохондриальную ДНК (мтДНК) [555]. Оценка мтДНК может позволить идентифицировать митохондриальные нарушения, а также количество копий мтДНК, что может иметь значение для отбора эмбрионов [556–558]. Путем использования мультикомплексной ПЦР или ДНК-микроматрицы полногеномного секвенирования известные мутации или мутации генов *de novo* могут быть идентифицированы параллельно со скринингом хромосом. В настоящее время существует несколько проверенных платформ для преимплантационного скрининга методом секвенирования нового поколения (NGS-PGS), которые доказали свою сопоставимость с технологиями на основе микрочипов [559].

При использовании секвенирования нового поколения для ПГС, независимо от применяемой платформы, ДНК сначала амплифицируется, а затем нарезается на маленькие фрагменты по 100–200 п.н. Затем линкерные олигонуклеотиды лигируют с любого конца каждого фрагмента, включая тот, который «штрих-кодирует» ДНК для этого образца. Штриховое кодирование позволяет одновременно обрабатывать большое количество образцов от разных пациентов на одном и том же чипе секвенирования (до 96 образцов), тем самым снижая стоимость исследования на один эмбрион по сравнению с подходами на основе микрочипов. Эти фрагменты секвенируются параллельно, а затем сравниваются с контрольными последовательностями, используя биоинформатику, что позволяет определять количество хромосомных копий и перестройки хромосом. Разрешение зависит от платформы, но обычно составляет от 1,18 до 14 Мб.

Использование NGS для ПГТ может иметь несколько преимуществ по сравнению с предшествующей технологией микрочипов, включая снижение стоимости, сокращение трудозатрат и возможность автоматизации библиотеки секвенирования для минимизации человеческих ошибок. Кроме того, благодаря секвенированию тысячи локусов в каждой хромосоме, NGS может быть более информативным и идентифицировать сегментарные хромосомные аберрации. Число копий мтДНК также можно оценить, а эта оценка, как было показано, является ценным биомаркером для определения потенциала имплантации [556–558]. Однако, несмотря на эти потенциальные преимущества, нужно иметь в виду возможность выявления нарушений, значение которых пока не определено, что может привести к увеличению ложноположительных результатов [560]. Кроме того, исследования, предполагающие важность определения количества копий мтДНК, недавно были поставлены под сомнение [561]. Последнее потенциальное ограничение NGS заключается в том, что оно может быть нечувствительным к триплоидиям [562].

Клинические исходы

За последние 30 лет были достигнуты значительные успехи в ПГТ. Хотя полезность ПГД не вызывает сомнений, ценность ПГС и его преимущества для пациентов еще не доказаны. В нескольких исследованиях было высказано предположение о том, что при КХС наблюдаются более высокие показатели имплантации и рождаемости [563–568]. Исследования показывают, что 96% прогнозируемо анеуплоидных эмбрионов не способны имплантироваться, в то время как частота устойчивых имплантаций эуплоидных эмбрионов составляет 41%. В других исследованиях, в которых рандомизированно сравнивали успех ЭКО при использовании ПГС с ПЦР в реальном времени и при неиспользовании скрининга, оказалось, что в первой группе частота имплантаций и живорождений была выше, а частота двуплодных беременностей меньше и выкидышей ниже [566–568]. Однако эти случаи были рандомизированы на этапе развития бластоцисты, что потенциально ограничивает результаты, поскольку перенос на 3-й день некоторых эмбрионов, которые не дожили в культуре *in vitro* до 5-го или 6-го дня, мог бы привести к нормальной беременности. Остается неясно, увеличивает ли вероятность потерь продленное культивирование. К сожалению, нет информации, чтобы понять «коэффициент потерь» потенциально

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

нормальных эмбрионов, выращенных путем продленного культивирования. Тем не менее кокрановский обзор поддерживает концепцию потери эмбрионов в результате продленного культивирования, так как была обнаружена более высокая частота наступления беременности при переносе на 3-й день развития бластоцисты по сравнению с переносами после продленного культивирования [401]. Кроме того, в рандомизированных исследованиях, оценивающих исходы ПГС, участвовали пациенты с хорошим прогнозом для ЭКО. У пациентов с низким овариальным резервом предполагаемое преимущество КХС с биопсией трофэктодермы может быть нивелировано отсутствием эмбрионов для биопсии.

Хотя ПГС, вероятно, увеличивает шансы наступления беременности и потенциально снижает вероятность выкидышей, еще необходимо доказать влияние скрининга на сокращение времени до живорождения. Чтобы оценить это влияние, необходимо провести исследование с рандомизацией пациенток в момент забора яйцеклетки с соответствующим последующим наблюдением. В дальнейшем исследования могут помочь выявить группы населения, для которых эта методика приводит к наибольшему успеху. Предполагается, что ПГС может быть полезным для женщин старшего возраста с хорошим овариальным резервом, учитывая, что у таких женщин исходно повышенный риск анеуплоидии. Другие исследователи считают, что польза ПГС может распространяться на более широкую популяцию. Однако расширенному применению ПГС должны предшествовать дополнительные исследования, чтобы понять клинические последствия продленного культивирования и мозаицизма на стадии бластоцисты [504, 509]. Без этого понимания остается вероятность недопустимых ложноположительных и потенциально ложноотрицательных результатов. Вполне вероятно, что ПГС останется методом диагностики анеуплоидии, но не сможет повысить частоту живорождений на цикл.

Имеющиеся данные позволяют предположить, что частота живорождений может быть увеличена, а частота выкидышей снижена, но возможность сокращения времени до живорождения только предстоит определить.

Криоконсервация ооцитов, эмбрионов, овариальной ткани и сперматозоидов

- Витрификация предполагает быстрый переход из жидкого в твердое состояние, тем самым уменьшая образование внутриклеточного и внеклеточного льда.
- Выживание ооцитов, криоконсервированных с помощью витрификации, выше по сравнению с выживанием при применении техники медленного замораживания.
- Криоконсервация спермы чаще всего выполняется с помощью методов быстрого охлаждения, включающих смешивание спермы с 10% раствором глицерина с последующим длительным хранением ее в жидком азоте.

Криобиология значительно продвинулась с момента первого сообщения о живорождении после переноса криоконсервированного эмбриона в 1983 г. [569] и в настоящее время является важной частью всех программ ЭКО. Криоконсервация позволяет пациентам делать повторные попытки зачатия после одного цикла стимуляции яичников, тем самым предотвращая потерю неперенесенных эмбрионов и повышая суммарную частоту наступления беременности. Достижения в области криоконсервации позволили большему количеству женщин сохранить репродуктивный потенциал, на который может повлиять естественное репродуктивное старение или лечение, оказывающее негативное воздействие на репродуктивную функцию. Кроме того, успех криоконсервации позволил в клинической практике переносить один эмбрионы, что резко снизило частоту многоплодных беременностей. В этом разделе обсуждаются методы криоконсервации репродуктивного материала.

Концепция

Самая большая проблема криоконсервации состоит в предотвращении образования внутриклеточного льда и в том, чтобы избежать концентрации токсичных растворенных веществ, которые могут привести к повреждению клеток и остановке развития эмбриона. Для поддержания жизнеспособности клеток используются замораживающие растворы (криопротекторы), которые проникают сквозь клеточные мембраны и медленно замещают внутриклеточную воду [570, 571]. Эти криопротекторы обезвоживают клетку и, соответственно, уменьшают внутриклеточное образование льда. Таким образом, клетки становятся защищенными от возможных повреждений, возникающих при отрицательных температурах [572].

Криопротекторы можно разделить на две группы: проникающие, например, пропиленгликоль, диметилсульфоксид (ДМСО), этиленгликоль (ЭГ), и непроникающие соединения (например, сахароза, глюкоза [573]) (*табл. 32.11*). Проникающие криопротекторы вытесняют воду из клетки за счет осмотического градиента и частично занимают место внутриклеточной воды [574]. Непроникающие криопротекторы увеличивают внеклеточную осмолярность, генерируя снаружи осмотический градиент и поддерживая дегидратированное состояние клетки перед криоконсервацией. Обычно используют сразу оба типа криопротекторов, поскольку они синергично потенцируют выживаемость клеток. Кроме того, таким образом минимизируется

Табл. 32.11. Криопротекторы, используемые для консервирования ооцитов/эмбрионов

Виды криопротекторов	Проникающие	Непроникающие
Механизм действия	Внутриклеточные/мембранные криопротекторы	Внеклеточные/мембранные криопротекторы
Примеры	Пропиленгликоль Диметилсульфоксид (ДМСО) Этиленгликоль (ЭГ) Глицерол Этиленгликоль	Сахароза Трегалоза Глюкоза Амид Фиколл Протеины Липопротеины

World peace!

токсичность криопротекторов благодаря снижению их относительных концентраций.

Независимо от метода замораживания все ткани репродуктивной системы консервируют в жидком азоте при –196°С. Образцы могут храниться либо в жидкой, либо в газообразной среде. Если температура ткани в какой-то момент повышается до –130 °С (температура стеклования воды), целостность клетки может быть нарушена [575]. Поэтому контроль качества резервуаров и 24-часовой мониторинг важны для выживаемости клеток и успешной программы криоконсервации.

Процесс оттаивания, или размораживания, подразумевает регидратацию. При оттаивании криопротекторы должны быть осторожно удалены из клеток. Процесс основан на протоколе замораживания, но подразумевает постепенное снижение концентрации проникающих криопротекторов, как правило, при одновременном наличии повышенных концентраций непроникающих криопротекторов [576]. Использование непроникающих криопротекторов снижает вероятность осмотического шока и уменьшает длительность процесса [577–580].

Методы криоконсервации

Раньше медленное замораживание было основным методом криоконсервации эмбрионов [569, 572]. В этом процессе использовались низкие концентрации криопротекторов (см. табл. 32.11) в сочетании с контролируемым охлаждением клетки и окружающей ее среды. При медленном замораживании нужно контролировать скорость охлаждения, чтобы было достаточно времени для перехода необходимого объема жидкости между вне- и внутриклеточными пространствами, чтобы обеспечить дегидратацию без замерзания внутриклеточного содержимого. Медленное замораживание считалось безопасным благодаря использованию относительно низкой концентрации криопротекторов. Тем не менее при использовании метода медленного замораживания ооцитов остается вероятность образования ледяных кристаллов и повреждения структуры мейотического веретена или хромосом [581–583]. Кроме того, метод медленного замораживания требует дорогостоящего оборудования и отнимает много времени.

Витрификация буквально означает «превращение в стекло». Это альтернативный метод криоконсервации, который сочетает быструю скорость охлаждения с высокой концентрацией криопротекторов (см. табл. 32.11). Витрификация имеет преимущество перед медленным замораживанием в том, что она обеспечивает сверхбыстрый переход из жидкого в твердое состояние, что позволяет избежать образования как внутриклеточного, так и внеклеточного льда [584, 585[. С помощью этой техники минимально повреждаются клеточные органеллы внутри эмбриона или веретено деления ооцита [582, 583, 586].

Потенциальным недостатком витрификации является ее техническая сложность. Это связано с вязкостью и небольшим объемом растворов, в которых эмбрионы/ооциты должны находиться в течение очень ограниченного времени до и во время витрификации. Однако, несмотря на то что медленное замораживание является менее сложной задачей, методы витрификации упрощались на протяжении нескольких лет и, как следствие, имеют значительно лучшие показатели выживаемости замороженных ооцитов и эмбрионов на всех стадиях развития [587, 588]. В результате благодаря уменьшению стоимости оборудования и трудоемкости метода в настоящее время витрификация используется в большинстве лабораторий по всему миру.

Медленное замораживание

Традиционно под медленным замораживанием понимают равномерное охлаждение. Для человеческих ооцитов и эмбрионов, за очень немногими исключениями, используют проникающие криопротекторы: 1,2-пропандиол в низкой концентрации — для ооцитов и эмбрионов на стадии раннего дробления, и глицерин — для эмбрионов на стадии бластоцисты. Сахароза используется в качестве непроникающего криопротектора [589]. Перед началом медленного замораживания материал подвергают постепенному градуированному воздействию как проникающих, так и непроникающих криопротекторов (около 10 минут) (*рис. 32.17*). Затем материал загружают (в объеме ~ 200 мкл) в пластиковые трубочки, которые герметично закрывают с обоих концов, помещают в камеру и охлаждают со скоростью от 0,3 до 2 °С/мин до температуры примерно от –5 до –8 °С (близко к истинной точке замерзания раствора) с помощью программируемой морозильной камеры, где они выдерживаются в течение нескольких минут для стабилизации (см. рис. 32.17). После стабилизации вручную индуцируют ледообразование (сидинг) для инициирования внеклеточного замораживания, после чего материал медленно охлаждают со скоростью примерно от 0,3 до 0,5 °С/мин до температуры от –30 до –40 °С (см. рис. 32.17). Оставшаяся к этому моменту вода считается переохлажденной. После достижения желаемой температуры трубочки погружают в жидкий азот для хранения. Весь процесс замораживания занимает около 2 ч (*табл. 32.12*).

Процесс размораживания тканей, подвергшихся медленному замерзанию, начинается с быстрого нагревания на воздухе или в теплой водяной бане. Затем ткань регидратируют в несколько этапов, медленно разбавляя криопротекторы, использованные в процессе замораживания. Таким образом поэтапно снижают концентрации проникающих криопротекторов и сахарозы, то есть происходит процесс, обратный замораживанию.

Витрификация

В принципе витрификация выполняется путем воздействия на ткани криопротекторов, подобных тем, которые используются для медленного размораживания. Однако, если при медленном замораживании концентрация криопротектора небольшая, а скорость охлаждения очень медленная, витрификация является ультрабыстрой технологией, при которой используются высокие концентрации криопротекторов. Чтобы избежать токсичности криопротекторов, время воздействия резко сокращается (см. рис. 32.17, табл. 32.12).

World of Medicine!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

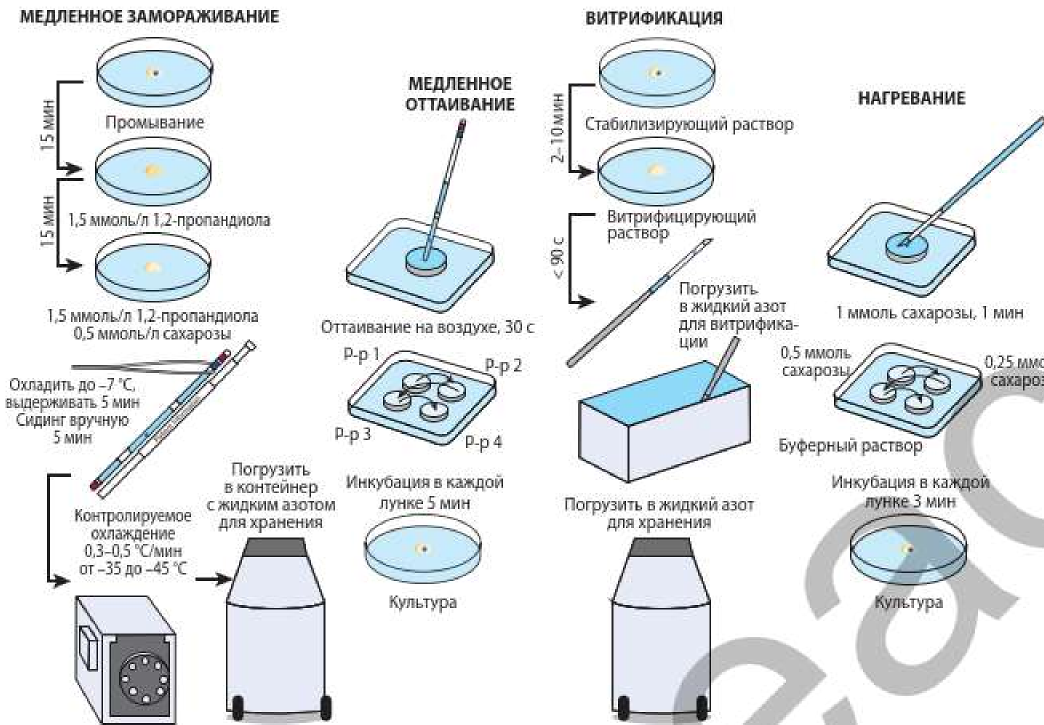


РИС. 32.17. Медленное замораживание в сравнении с витрификацией и последующим размораживанием. Медленное замораживание включает длительную инкубацию в растворах криопротекторов для минимизации образования внутриклеточных кристаллов льда. Использование криопротектора зависит от стадии эмбриона и лабораторных предпочтений. Эмбрионы загружают в трубочку с последующим сидингом и контролируемым охлаждением до минусовых температур. Напротив, витрификация является более быстрым методом криоконсервации гамет и эмбрионов с помощью стабилизирующего раствора (ES) и раствора для витрификации (VS) с различными концентрациями ДМСО и криопротектора. Быстрое охлаждение достигается путем прямого погружения трубочек в жидкий азот со скоростью > 15 000 °С/мин

Кроме того, при смешивании различных криопротекторов относительная концентрация каждого криопротектора минимизируется. Наиболее часто используемые замораживающие смеси состоят из проникающих (раствор из ЭГ, ДМСО или пропиленгликоля; > 4 M) и непроникающих (например, сахароза, трегалоза; >0,5 M) криопротекторов [589]. В настоящее время наиболее широко применяется смесь для витрификации, состоящая из 7,5% ЭГ/ДМСО с сахарозой (стабилизирующий раствор) и 15% ЭГ/ДСМО с сахарозой (раствор для витрификации).

Быстрое снижение температуры (> 10 000 °С/мин) достигается путем мгновенного погружения в жидкий азот. Чтобы способствовать быстрому охлаждению, объем раствора, в котором витрифицированы эмбрионы или ооциты, сильно уменьшен (от 0,5 до 1 мкл). Кроме того, требуются специальные системы, которые бывают «открытыми» (например, Cryotop, Cryotec, cryoloops) или «закрытыми» (например, cryolock или HSV straw) [590–593]. Системы классифицируются в зависимости от наличия прямого контакта между образцом, находящимся в соответствующей среде, и жидким

Табл. 32.12. Протокол медленного замораживания в сравнении с витрификацией эмбрионов на стадии бластоцисты

	Медленное замораживание	**Витрификация**
Система	**Закрытая**	**Открытая**
Среды	Раствор А: среда для промывания Раствор В: глицерин Раствор С: глицерин + сахароза	ES: 7,5% ДМСО + 7,5% ЭГ VS: 15% ДМСО + 15% ЭГ
Инкубация в растворе	~ 15 мин в растворах В и С	6–10 мин в ES 30 с в VS
Температура	Комнатная температура	Комнатная температура, стадия нагревания (37 °С) допустима на короткое время инкубации
Метод замораживания	Контролируемое охлаждение в морозильной камере	Погружение эмбрионов в соломинки для криоконсервации и погружение в жидкий азот
Длительность	2–3 ч	< 15 мин
Оттаивание	Оттаивание на воздухе, 30 с 30 °С, 30 с 5 мин в растворе 1 5 мин в растворе 2 5 мин в растворе 3 5 мин в растворе 4 Перенос на культуральную среду	1 мин в 1М сахарозы 3 мин в 0,5М сахарозы 3 мин в 0,25М сахарозы 5 мин в HEPES-буферном растворе Перенос на культуральную среду

World peace!

азотом. В открытой системе предусмотрено непосредственное воздействие жидкого азота, в отличие от закрытой. Преимущество открытой системы состоит в том, что она обеспечивает чрезвычайно высокую скорость охлаждения. Считается, что быстрая скорость охлаждения открытой системы приводит к улучшенным результатам, но данных, подтверждающих это мнение, недостаточно [590, 594–596]. Предполагаемый недостаток открытой системы заключается в увеличенном риске перекрестной контаминации [596, 597]. Хотя закрытая система считается более безопасной, подтвержденных случаев загрязнения репродуктивного материала в открытой системе не описано [598]. Следовательно, вероятность перекрестного загрязнения, видимо, незначительна [599, 600].

Криоконсервация ооцитов

Процесс криоконсервации ооцитов изначально был более сложным, чем криоконсервация эмбрионов, из-за их клеточной структуры [601]. Ооцит представляет собой крупную клетку с высоким содержанием внутриклеточной воды и низким соотношением площади поверхности к объему. Кроме того, клетка находится в стадии метафазы, т.е. в ней есть веретено деления [602–604]. Высокое содержание воды в ооците делает его чувствительным к образованию кристаллов льда, что приводит к повреждению веретена и органелл. Поэтому метод медленного замораживания ооцитов оставался технически сложным и оканчивался неблагоприятными исходами, хотя некоторые исследования сообщали об успешных результатах применения этой методики [603, 604].

Из-за уязвимости ооцита к ледяным кристаллам при использовании медленного замораживания стали применять метод витрификации, хотя изначально он был более сложным методом [605]. При последующем исследовании было установлено, что решающее значение для успешной витрификации ооцитов играет более постепенный процесс стабилизации ооцитов с применением медленного изменения концентрации криопротекторов от низкой к высокой [606–610]. В результате были разработаны различные протоколы витрификации с учетом титрования. Хотя нет единого мнения о том, какой протокол лучше, клинические исходы использования криоконсервированных ооцитов значительно улучшились и по ряду наблюдений не отличались от использования свежих ооцитов [611, 612]. Кроме того, для обеспечения оптимальной выживаемости ооцитов, оплодотворения и благоприятных исходов беременности необходимо раннее замораживание ооцитов (в течение 2 ч после их получения) и ИКСИ [613, 614]. ИКСИ должно быть выполнено через 2–3 ч после нагревания ооцитов, чтобы обеспечить оптимальную перестройку веретена деления [615].

Размораживание ооцитов

Витрифицированные ооциты размораживают так же, как эмбрионы. Однако из-за большого объема цитоплазмы в ооците и наличия веретена деления необходимо соблюдать осторожность при работе с криоконсервированными ооцитами и во время процесса оттаивания. Совершенствование витрификации ооцитов привело к увеличению частоты их криоконсервации, сейчас существует множество доступных устройств криоконсервации. В результате сотрудники лаборатории одной клиники могут не знать, как работать с устройствами, используемыми в других лабораториях. Поэтому крайне важно, чтобы были доступны протоколы криоконсервации и размораживания, используемые в сторонних клиниках/банках ооцитов, чтобы все лаборатории могли знать о них и учитывать эти особенности в своей работе.

Криоконсервация ткани яичника

Ткань яичника может быть успешно криоконсервирована с хорошей выживаемостью и функционированием после оттаивания. В настоящее время во всем мире после криоконсервации и трансплантации овариальной ткани известно более 60 случаев живорождения [616, 617]. Однако в сравнении с криоконсервацией эмбрионов процесс криоконсервации овариальной ткани гораздо сложнее, так как включает в себя несколько типов клеток [618]. Кроме того, необходимо выбирать криопротекторы с максимальной проницаемостью, но минимальной токсичностью, и учитывать то, что образование кристаллов льда специфично для каждой клетки и типа ткани. Как правило, используют только корковый слой яичника. Он содержит строму, фолликулярные клетки и ооциты. Удаление стромальной ткани важно для уменьшения толщины ткани, подлежащей замораживанию (обычно на 1 мм, но может варьироваться от 2 × 2 мм до 5 × 5 мм) [619]. Стромальная ткань может препятствовать проникновению криопротекторов в кору яичника, что приводит к низкой или сниженной выживаемости фолликулов. Все случаи живорождения после криоконсервации ткани яичника произошли после криоконсервации и реимплантации ткани коркового слоя. Однако в последнее время были достигнуты значительные успехи в криоконсервации целого яичника [620].

На данный момент не существует стандартизированного протокола криоконсервации ткани яичника [621]. Чаще всего используется метод медленного замораживания. Предпочтительно использование проникающих криопротекторов, таких как пропандиол, диметилсульфоксид (ДМСО) или этиленгликоль с сахарозой или без нее [622, 623]. Метод медленного замораживания считается предпочтительным, поскольку первоначальные исследования по витрификации приводили к снижению доли неповрежденных ооцитов, предположительно из-за недостаточного времени для проникновения криопротектора в ткани [624]. В последнее время достижения в области витрификации привели к улучшению выживаемости ткани яичника [625]. Однако для более широкого применения витрификации необходимо дальнейшее совершенствование; до тех пор медленное замораживание останется золотым стандартом криоконсервации тканей яичника [626].

Криоконсервация сперматозоидов

По сравнению с криоконсервацией ооцитов/эмбрионов криоконсервация сперматозоидов намного проще

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

благодаря небольшому объему внутриклеточной воды. Для криоконсервации сперматозоидов используют три метода: медленное замораживание, быстрое охлаждение и витрификацию [627–630]. Наиболее распространенным методом является быстрое охлаждение. Чаще всего используют 10% глицерин в качестве криопротектора с добавлением буфера из куриного яичного желтка и цитрата. Процесс быстрого охлаждения предполагает первоначальное перемешивание образца спермы по каплям с равным объемом криопротектора, а затем помещение образца в парообразную фазу жидкого азота на 10–30 минут. Затем образец погружается в жидкий азот. В качестве альтернативы можно использовать программируемый аппарат с медленной заморозкой. В этом случае образец консервируют так же, как при быстром охлаждении, но со ступенчатым охлаждением. Как правило, образец охлаждают со скоростью от –10 °С/мин до –80 °С/мин, после чего быстро погружают в жидкий азот. Витрификация широко использовалась для хранения эмбрионов, но не применялась рутинно для криоконсервации сперматозоидов. Потенциальный недостаток витрификации заключается в том, что за 1 раз можно витрифицировать небольшое количество сперматозоидов [631, 632]. Существует несколько методов оттаивания. Один из них предполагает оттаивание при комнатной температуре в течение 10 минут с последующим выдерживанием пробирки при температуре 37 °С еще 10 минут. Когда образец полностью оттаял, его обрабатывают и удаляют криоконсервационную среду.

На видео 32.1 показаны процедуры, связанные с манипуляциями с гаметами и эмбрионами.

Новые технологии

Замена митохондрий (MRT; или митохондриальное донорство) — это метод лечения митохондриальных заболеваний. При таком лечении потомство содержит родительскую ядерную ДНК и митохондриальную ДНК донорского ооцита (ЭКО от 3 родителей). Как было описано выше, в физиологических условиях потомство наследует митохондрии от матери. Такое лечение было узаконено в Великобритании в лицензированных клиниках для лечения определенных генетических заболеваний, но в США MRT запрещена (см. главу 31).

Двумя наиболее распространенными методами MRT для лечения митохондриальных генетических заболеваний являются пронуклеарный перенос (pronuclear transplantation, PNT) и перенос материнского веретена деления (maternal spindle transfer, MST). Для этих методов необходимо наличие ооцитов и сперматозоидов от родителей, а также донорских ооцитов (митохондриальный донор). При методе MST ооциты сначала подвергают хэтчингу и культивируют в растворе цитохалазина B (7,5 мкг/мл) (Sigma; Сент-Луис, Миссури) в течение 8 минут при температуре 37 °С для разрушения микрофиламентов и повышения податливости плазматической мембраны перед манипуляцией. Комплексы веретено деления–хромосома MII идентифицируют с помощью полярного микроскопа, а затем с помощью микроманипуляций выделяют в виде кариопласта, окруженного мембраной из родительских ооцитов. Затем кариопласт родителя помещают в перивителлиновое пространство энуклеированного донорского ооцита (цитопласта) [633]. Слияние мембран между кариопластом и цитопластом выполняется либо с помощью электрофузии, либо с использованием инактивированного вирусного вектора SeV (вирус Сендай, также известный как HVJ-E). Донорские ооциты с комплексами веретено деления–хромосома родителей затем оплодотворяют сперматозоидами родителя. Совсем недавно было зарегистрировано нормальное живорождение после использования методики MST [634]. При использовании метода PNT одновременно выполняют ЭКО материнского и донорского ооцитов, используя сперму будущего отца. Оплодотворенные ооциты затем культивируют до стадии двух пронуклеусов. Женские и мужские пронуклеусы затем удаляют из обеих зигот перед сингамией, используя микроманипуляционную технику и обычный инвертирующий микроскоп, а потом пронуклеусы из зигот предполагаемого родителя переносят в перивителлиновое пространство энуклеированной донорской зиготы [635]. Затем пронуклеусы сливаются в донорской зиготе [633, 635]. Полученные зиготы содержат ядерную ДНК родителей и донорскую митохондриальную ДНК.

Концепция замены или добавления митохондрий также применяется для повышения частоты имплантаций (см. главу 31). Как описано ранее, возможно, что стареющие митохондрии могут способствовать снижению потенциала стареющего ооцита к дальнейшему развитию (см. главу 31). Первым методом добавления митохондрий был перенос цитоплазмы [636]. Процесс переноса цитоплазмы подразумевает удаление небольшого количества ооплазмы, содержащей митохондрии и другие органеллы (пикограммы), из донорского ооцита с использованием стандартных манипуляционных методов с последующим помещением ее в ооцит реципиента. Полученный ооцит содержит смесь митохондриального генетического материала. Считается, что небольшое количество донорской митохондриальной ДНК будет реплицироваться и вносить существенный вклад в функционирование ооцита. Несмотря на то что с помощью этой техники было достигнуто небольшое количество живорождений [636], было зарегистрировано 636 неблагоприятных исходов, после которых FDA запретила эту процедуру [637–639]. Недавно стали использовать цитоплазму митотически активных клеток-предшественников женских зародышевых линий от предполагаемого родителя для дополнения митохондрий в стареющей яйцеклетке, чтобы исключить использование неродственного генетического материала. Тем не менее нормальное функционирование таких клеток остается под вопросом [640], но хотя было зарегистрировано несколько живорождений [641, 642], потенциальные преимущества этого метода еще предстоит подтвердить. Эта техника запрещена в Соединенных Штатах. Метод PNT также использовался в клинических условиях с документированными результатами в виде клинической беременности [634].

Order a book at World of Medicine!

Основная библиография

ALPHA Scientists In Reproductive Medicine; ESHRE Special Interest Group Embryology. Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Reprod Biomed Online* 22 (6): 632–646, 2011.

Armstrong S, Arroll N, Cree LM, et al: Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev (2): CD011320, 2015, doi:10.1002/14651858.CD011320.pub2.

Balaban B, Sakkas D, Gardner DK: Laboratory procedures for human in vitro fertilization. *Semin Reprod Med* 32 (4): 272 — 282, 2014.

Cobo A, Diaz C: Clinical application of oocyte vitrifi cation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 96 (2): 277–285, 2011.

Greco E, Minasi MG, Fiorentino F: Healthy babies after intrauterine transfer of mosaic aneuploid blastocysts. *N Engl J Med* 373 (21): 2089–2090, 2015.

Harton GL, Munné S, Surrey M, et al: Diminished effect of maternal age on implantation after preimplantation genetic diagnosis with array comparative genomic hybridization. *Fertil Steril* 100 (6): 1695–1703, 2013.

Hens K, Dondorp WJ, Geraedts JP, et al: Comprehensive embryo testing. Experts 'opinions regarding future directions: an expert panel study on comprehensive embryo testing. *Hum Reprod* 28 (5): 1418–1425, 2013.

Mastenbroek S, Twisk M, van der Veen F, et al: Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update* 17 (4): 454–466, 2011.

Rienzi L, Vajta G, Ubaldi F: Predictive value of oocyte morphology in human IVF: a systematic review of the literature. *Hum Reprod Update* 17 (1): 34–45, 2011.

Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, et al: Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrifi cation to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update* 23 (2): 139–155, 2017.

Rosenbusch BE: Mechanisms giving rise to triploid zygotes during assisted reproduction. *Fertil Steril* 90 (1): 49–55, 2008.

Scott RT, Jr, Ferry K, Su J, et al: Comprehensive chromosome screening is highly predictive of the reproductive potential of human embryos: a prospective, blinded, nonselection study. *Fertil Steril* 97 (4): 870–875, 2012.

Taylor TH, Gitlin SA, Patrick JL, et al: The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans. *Hum Reprod Update* 20 (4): 571–581, 2014.

Vanneste E, Voet T, Melotte C, et al: What next for preimplantation genetic screening? High mitotic chromosome instability rate provides the biological basis for the low success rate. *Hum Reprod* 24 (11): 2679–2682, 2009.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ГЛАВА 33

Сохранение фертильности

Франческа Э. Дункан
Ева Файнберг
Роберт И. Брэнниган
Максвелл Эдмондс
Лорен Атаман
Тереза К. Вудраф

Введение

С момента публикации седьмого издания данного руководства в области сохранения фертильности произошли большие изменения.

- Сохранение фертильности вышло за границы сугубо онкологических показаний.
- Криоконсервация яйцеклетки стала стандартным методом лечения.
- Сообщается о 95 случаях живорождений, произошедших в результате криоконсервации и трансплантации овариальной ткани.
- По всему миру стали появляться официальные программы по сохранению мужской фертильности, которые подразумевают криоконсервацию тестикулярной ткани.
- Многие международные профессиональные сообщества выпустили руководства по сохранению фертильности.

Онкофертильность — это дисциплина на стыке онкологии и репродукции. Из области, в которой преобладали индивидуальные победы, благодаря которым онкобольным в целях сохранения их фертильности можно было получить высококлассную, но автономную помощь, онкофертильность быстро превратилась в интегрированную программу, которая стала стандартом лечения во многих учреждениях [1]. Необходимость в онкофертильности и прогресс в развитии этой области медицины развивались параллельно ряду инноваций в онкологии, включая раннюю диагностику и таргетную биологическую терапию, технологии, направленные на уменьшение дозы и поля облучения, а также щадящие хирургические вмешательства. Благодаря этим усовершенствованиям, число онкологических пациентов, которым удалось преодолеть заболевание, увеличилось, и тот диагноз, который раньше считался смертельным, сейчас может соответствовать хроническому, а в некоторых случаях и вполне излечимому заболеванию. Наглядным примером являются данные по выживаемости детей: у пациентов, лечившихся от рака в период с 1975 по 1979 г. 5-летняя выживаемость составляла 55% [2, 3]. С 2005 по 2011 г. (самый недавний интервал, по которому у нас есть данные) этот показатель составил уже 83% [2, 3]. Существует определенная обеспокоенность о состоянии здоровья пациентов, перенесших рак по мере их взросления. Это обеспокоенность относится к особенностям лечения, к так называемым побочным эффектам от проводимой терапии. Пациенты, перенесшие рак, находятся в группе риска возникновения рецидива опухоли, сердечно-сосудистых заболеваний и смерти в молодом возрасте [5]. Основное осложнение после противораковой терапии — снижение репродуктивной функции: от гибели гамет до прекращения продукции гонадотропных и половых гормонов. На фоне этого онкофертильность дает возможность получить информацию о ятрогенных эффектах противораковых препаратов в отношении органов репродуктивной системы и разработать стратегию по сохранению и восстановлению биологической репродуктивной функции пациентов, перенесших рак.

Достижения в области онкологии происходят параллельно с достижениями в репродуктивной медицине и науке; онкофертильность и сохранение фертильности в более широком смысле продолжают развиваться в разных аспектах решения репродуктивных проблем у мужчин, женщин и детей. С тех пор как тема сохранения фертильности была включена в седьмое издание данного пособия, мы стали свидетелями значительных достижений в этой области. В программы по сохранению фертильности уже включены новые популяции пациентов и сообщества, которым такой подход может принести пользу. Это юные пациенты с онкологическими заболеваниями, а также те, чье доброкачественное заболевание или его лечение угрожает репродуктивной функции; люди с нетрадиционной половой ориентацией, а также трансгендеры.

World peace!

С точки зрения клинической перспективы, технологии, которые раньше считались невозможными, теперь стали реальностью. Например, в США Американское общество репродуктивной медицины (ASRM) с 2012 г. перестало считать криоконсервацию зрелых ооцитов экспериментальным методом терапии, и теперь женщины могут спокойно подвергать свои зрелые яйцеклетки криоконсервации [6, 7]. Такие изменения значительно уменьшают степень обеспокоенности в отношении пациенток, которым необходимо найти донора спермы для получения эмбрионов; эта проблема была весьма острой при выявлении рака. В дополнение к уже описанным достижениям ВРТ, также необходимо сказать об успехе в области экспериментальных клинических технологий. Известно о примерно 95 случаях живорождений, произошедших после проведения процедуры криоконсервации и трансплантации ткани яичника (видео 33.1), и это, скорее всего, неполные данные [8]. Примечательно, что один случай трансплантации овариальной ткани был произведен у девочки-подростка, у которой еще не началось половое созревание и трансплантат сумел обеспечить эндокринную функцию [9]. В другом случае овариальная ткань, которую забрали у девочки-подростка (13 лет 11 месяцев), смогла обеспечить полноценную репродуктивную функцию и живое здоровое потомство после трансплантации той же пациентке спустя более 10 лет [9]. Мы также стали свидетелями успеха при проведении первых попыток пересадки матки, благодаря чему появляется реальная надежда на то, что пациентки, пережившие рак и которым требовалась суррогатная мать для вынашивания их потомства, смогут теперь сами вынашивать свое потомство [10]. Сохранение фертильности у мужчин обычно происходит легче, чем у женщин, потому что мужчины, у которых прошел период полового созревания, могут легко сохранить свою сперму в соответствующем банке. Однако для молодых людей, у которых процесс полового созревания еще не завершился, возможностей крайне мало. Развивающиеся программы по сохранению фертильности у мужчин способствуют развитию экспериментальных методик, таких как криоконсервация тестикулярной ткани [11, 12].

С точки зрения фундаментальной науки мы можем наблюдать ежедневный прогресс по объединению экспериментальных и стандартных технологий по сохранению фертильности. Исследовательские лаборатории, занимающиеся выделением фолликулов для их выращивания *ex vivo* с целью получения высококачественных яйцеклеток *in vitro*, создают соответствующие протоколы. Человеческие яйцеклетки и эмбрионы приматов уже получены в рамках таких программ культивирования, но требуется больше исследований для того, чтобы понять, какое влияние оказывает длительное культивирование на качество яйцеклетки и как повысить эффективность этих технологий [13–15]. Биопротезирование тканей мужских и женских гонад и репродуктивного тракта, а также плюрипотентные стволовые клетки (iPS), используемые для воспроизведения этих тканей, представляют собой новейшие лабораторные разработки, которые уже имеют доказательства в пользу принципа действия и будут развиваться в ближайшие годы [16–21].

На сегодняшний день программы по сохранению фертильности очень востребованы. Профессиональные и клинические сообщества активно работают над клиническими рекомендациями по сохранению фертильности у пациентов различного профиля. Кроме того, созданы обширные регистры для долгосрочного изучения репродуктивных исходов и репродуктивного здоровья у пациентов, перенесших рак [22]. Сотни веб-сайтов по всему миру занимаются распространением ресурсов, методологии и разного рода опыта в этой области. Такие глобальные формы сотрудничества не только расширяют границы знания о состояниях, угрожающих репродуктивной функции, и о принципах лечениях в разных странах, но знакомят с критическим мнением в отношении культурных особенностей, связанных с репродукцией и фертильностью, а также с их влиянием на сохранение фертильности и онкофертильность. Путем избегания дублирующих друг друга усилий, путем активной борьбы с возникающими ограничениями и трудностями, а также путем привлечения внимания к данной проблеме во всем мире, удалось достичь ускорения исследовательской работы и трансляции ее в клиническую практику.

Цель данной главы — всеобъемлющий обзор потребностей, применяемых клинических технологий и свежих инноваций в области сохранения фертильности.

Сохранение фертильности при доброкачественных и онкологических заболеваниях

- В некоторых случаях рак сам по себе может негативно влиять на фертильность.
- Растущий список доброкачественных состояний, связанных с нарушениями фертильности, включает аутоиммунные заболевания, болезни крови, метаболические нарушения, гендерное и сексуальное разнообразие и последствия хирургических вмешательств.
- Такие методы лечения рака, как хирургия, радиация и химиотерапия, могут отрицательно повлиять на репродуктивную функцию как у женщин, так и у мужчин.
- Кроме того, лечение рака может вызывать депрессию, психологические расстройства и сексуальную дисфункцию.
- Возраст, генетика, анамнез, исходная репродуктивная функция, особенности лечения определяют, какое влияние противораковая терапия окажет на репродуктивный потенциал пациента.

Репродуктивная дисфункция как результат доброкачественных заболеваний и их лечения

Несмотря на то что основным показанием для сохранения фертильности является потенциальное ятрогенное влияния на организм противоопухолевой терапии (химиотерапии, лучевой терапии, хирургического вмешательства), существует постоянно пополняющийся

World Peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 33.1. Потенциальные неонкологические состояния, при которых необходимо проведение программы или консультации по сохранению фертильности

Аутоиммунные заболевания	Осложнения после трансплантации или трансфузии	Генетические нарушения	Метаболические нарушения	Гендерное и сексуальное разнообразие	Послеоперационные состояния/другое
Системная красная волчанка Рассеянный склероз Хроническая почечная недостаточность	Талассемия Серповидно-клеточная анемия Апластическая анемия Анемия Фанкони Миопролиферативные заболевания после трансплантации (почек, печени, поджелудочной железы) Гемохроматоз	Синдром Шерешевского–Тёрнера Синдром Мартина–Белл Делеции X-хромосомы Мутации гена BRCA	Галактоземия Диабет СПКЯ	Трансгендеры Нарушения формирования пола	Воспалительные заболевания кишечника Язвенный колит Семейный аденоматоз толстой кишки Эндометриоз Крипторхизм Урогенитальная травма

Данные из: Hirshfeld-Cytron J, Gracia C, Woodruff TK: Nonmalignant diseases and treatments associated with primary ovarian failure: an expanded role for fertility preservation. *J Womens Health (Larchmt)* 20(10): 1467–1477, 2011.

список доброкачественных заболеваний, при которых следует рассмотреть целесообразность сохранения фертильности, либо в связи с патологическими процессами, развивающимися при данном заболевании, либо в связи эффектами специфического лечения (*табл. 33.1*) [23]. Фактически около 15% всех криоконсерваций ткани яичника было выполнено при содействии Национальной кооперации терапевтов при Консорциуме по онкофертильности по неонкологическим показаниям (данные не опубликованы).

Например, ревматологические и аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка, лечатся с использованием сильных гонадотоксичных агентов. Неонкологические гематологические нарушения, такие как талассемия, серповидно-клеточная анемия, апластическая анемия, анемия Фанкони и миопролиферативные заболевания, сами по себе не влияют негативно на деятельность репродуктивной системы, но для их устранения проводят трансплантацию костного мозга или трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [24]. Такое лечение требует также использование алкилирующей химио- и лучевой терапии, которая может нанести серьезный ущерб овариальному резерву или отрицательно сказаться на численности примордиальных фолликулов в яичниках, определяющих продолжительность функционирования женской репродуктивной системы.

Ряд генетических нарушений также может оказывать влияние на фертильность. Например, женщины с синдромом Шерешевского–Тёрнера, у которых полностью или частично отсутствует X-хромосома, имеют риск преждевременной недостаточности функции яичников. При мозаичной форме синдрома Шерешевского–Тёрнера происходит потеря X-хромосомы в период эмбрионального развития, и поэтому некоторая часть клеток тела содержит две нормальные X-хромосомы. Известно, что беременность у женщин с мозаичной формой синдрома Шерешевского–Тёрнера наступает редко, поэтому они являются потенциальными кандидатами для сохранения фертильности путем криоконсервации тканей (в препубертатном возрасте) или при помощи гормональной стимуляции с последующей криоконсервацией ооцитов (после полового созревания) [25]. Спонтанное половое созревание и нормальный уровень гонадотропина и эстрогена позволяют прогнозировать появление зрелых фолликулов у девочек с мозаичной формой синдрома Шерешевского–Тёрнера [26]; было описано несколько попыток сохранения фертильности у таких пациенток [27–30]. У мальчиков с синдромом Клайнфельтера (трисомия по половым хромосомам XXY) яички развиваются нормально вплоть до полового созревания, после чего начинает формироваться гипергонадотропный гипогонадизм с дегенерацией семенных канальцев и почти полным угасанием сперматогенеза. При этом небольшие зоны канальцев все еще могут производить жизнеспособные сперматозоиды, которые можно извлечь хирургическим путем [31]. Наконец, женщины с мутацией гена BRCA и высоким риском рака яичников, могут быть подвергнуты профилактической овариэктомии, и в то же время прибегнуть к сохранению фертильности [37].

Осложнения, возникшие в результате хирургических вмешательств, также могут угрожать сохранению фертильности вследствие нарушения структуры тканей, формирования спаек и повреждений паренхимы [23]. Крипторхизм у мальчиков, даже после орхидопексии, может существенно снижать фертильность в будущем. В этих случаях выполняют криоконсервацию биопсии тестикулярной ткани, аутотрансплантация которой позволяет получить нормальный уровень гормонов и жизнеспособные сперматозоиды [33]. Урогенитальная травма у мужчин считается серьезным неонкологическим состоянием, которое может угрожать фертильности. Например, в 2016 г. Министр обороны США провел серию реформ, согласно которым травмированным военнослужащим гарантировалась возможность воспользоваться программой по сохранению фертильности [34].

Представители гендерного и сексуального разнообразия, включая трансгендеров и больных с нарушениями развития пола, также имеют риск бесплодия, хотя причины различаются в зависимости от принадлежности к той или иной группе [35]. Например, у трансгендеров репродуктивная функция изначально не нарушена, но бесплодие может возникнуть в результате хирургических вмешательств по фенотипическому изменению пола. Напротив, у больных с нарушениями

World peace!

развития пола бесплодие может возникнуть из-за аномального развития гонад, изменений в эндокринной системе или преждевременной недостаточности гонад. Были созданы специализированные рабочие группы, чтобы создать унифицированные протоколы по сохранению фертильности для данных групп пациентов [35].

Репродуктивная дисфункция как результат онкологического заболевания или его лечения

При растущем числе пациентов, победивших рак, существует возрастающая потребность в том, чтобы качество жизни таких пациентов было максимально приближено к жизни обычных людей. Для многих молодых мужчин и женщин понятие качества жизни включает в себя в том числе возобновление репродуктивной функции и возможности завести семью. И все же негативные последствия противоопухолевой терапии, которая может сохранить пациенту жизнь, состоят в том, что почти все аспекты как мужской, так и женской репродуктивной оси могут подвергнуться разрушительному влиянию. Женская система — гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось, овариальные фолликулы, а также матка — напрямую подвергаются негативному влиянию противораковой терапии; мужские органы — яички — также находятся в зоне высокого риска, особенно поверхностный эпителий и железистые клетки (*рис. 33.1, 33.2*).

Рак, лечение рака и женская репродуктивная функция

У фертильной женщины должны быть: 1) функционирующая нейроэндокринная система, которая регулирует менструальный цикл и может поддерживать беременность; 2) пул здоровых фолликулов, который растет в ответ на гормональный стимул и производит зрелые и годные для оплодотворения гаметы; 3) рецептивная матка, которая будет пригодна для нормальной имплантации эмбриона и развития плода в течение всего срока беременности. Остается неясным, насколько сам рак влияет на женскую репродуктивную функцию. В недавнем исследовании сравнивали результаты стимуляции яичников у женщин с новообразованиями до начала противоопухолевой терапии с результатами у пациенток, которые прибегли к ВРТ из-за бесплодия по мужскому фактору [36]. Никаких различий в количестве доминантных фолликулов и полученных ооцитов, а также в количестве зрелых яйцеклеток или частоте оплодотворения между группами обнаружено не было. Однако небольшой метаанализ, в котором оценивались все типы новообразований, обнаружил, что меньшее число ооцитов было получено у женщин с раком молочной железы и гормонозависимыми раками [37].

Противоопухолевая терапия может оказывать влияние на все звенья женской репродуктивной оси (см. рис. 33.1). Например, лучевая терапия разрушает созревающие фолликулы, что в свою очередь запускает механизмы либо восстановления, либо уничтожения [38]. В целом активно делящиеся клетки наиболее уязвимы при облучении, и так как ооциты в молодом организме блокируются в профазе мейоза I, эти клетки более устойчивы к радиации в сравнении с растущими фолликулами [38]. Тем не менее человеческие ооциты чувствительны к лучевой терапии. Для разрушения 50% незрелых ооцитов человека требуется ЛД50 (полулетальная доза радиации), которая составляет менее 2 Gy [39]. Построение математической модели помогает предсказать, что эффективная стерилизующая доза радиации обратно коррелирует с возрастом: 20,3 Gy при рождении и 16,5 Gy в возрасте 20 лет [40].

Помимо того, что яичники чувствительны к облучению, они восприимчивы и к химиотерапии. Алкилирующие агенты, особенно циклофосфамид и бусульфан, являются более гонадотоксичными в сравнении с другими химиотерапевтическими агентами, включая платиносодержащие препараты, растительные алкалоиды и антиметаболиты (*табл. 33.2*) [41–43]. Алкилирующие агенты, которые вызывают поломки ДНК, независимо от стадии клеточного цикла, ассоциируются с высоким риском смерти примордиальных фолликулов и негативно сказываются на стромальной функции клетки [44]. Разрушение фолликулов путем облучения или путем химиотерапии ведет не только к потере гамет, но также сказывается на снижении уровня овариальных гормонов и вызывает маточную дисфункцию. Несмотря на то что фолликулы могут оказаться устойчивы к противоопухолевой терапии, овариальный резерв может пострадать и рано истощиться, что в свою очередь приведет к преждевременной менопаузе. Кроме того, негативное влияние от облучения и химиотерапии на растущие фолликулы, которые продуцируют эстроген, может самым серьезным образом сказаться на менструальном цикле. Помимо прочего, становится понятно, что не только зародышевые клетки являются потенциальными целями ятрогенного ущерба, но также и соматические компоненты яичников, включая стромальные и гранулезные клетки [45, 46].

Женская нейроэндокринная ось (HPG-ось) также уязвима для побочных эффектов противоопухолевой терапии. HPG-ось контролирует менструальный цикл и беременность путем регулирования продукции гормонов, включая ГнРГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон и пролактин. Лучевая терапия, которая, в частности, направлена на головной мозг, может вызвать изменения в функциях гипоталамуса и гипофиза [38, 47, 48]. Существует также доказательство того, что дисфункция гипоталамуса может быть вызвана химиотерапией и без облучения головного мозга [49].

Основная функция матки — поддержка имплантации эмбриона, а также развития и роста плода. Хотя химиотерапия сама по себе не оказывает негативного влияния на матку, лучевая терапия может оказывать долгосрочное отрицательное воздействие на способность женщины в будущем вынашивать беременность [50, 51]. Лучевая терапия уменьшает объем матки и ее эластичность, разрушает маточную мускулатуру и эндометрий, воздействует на маточную сосудистую сеть [52–54]. Если у женщины наступит беременность после курса лучевой терапии, то у нее может быть повышенный риск неблагоприятных исходов, включая невынашивание, дефекты плаценты, преждевременные роды, рождение ребенка с низкой массой тела [53, 56].

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

МЕТОДЫ СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН

Стандартные методы:

1. Защита органов малого таза (экранирование)
Обеспечивает защиту одного или обоих яичников во время лучевой терапии.

2. Транспозиция яичников
Перед началом лучевой терапии один или оба яичника перемещают высоко в полость таза или в брюшную полость, подальше от поля облучения.

3. Хранение эмбрионов в криобанке
Яйцеклетки забирают и оплодотворяют для их последующей криоконсервации. Для стимуляции применяются гонадотропины + летрозол, время стимуляции может быть назначено произвольно либо в начале менструального цикла.

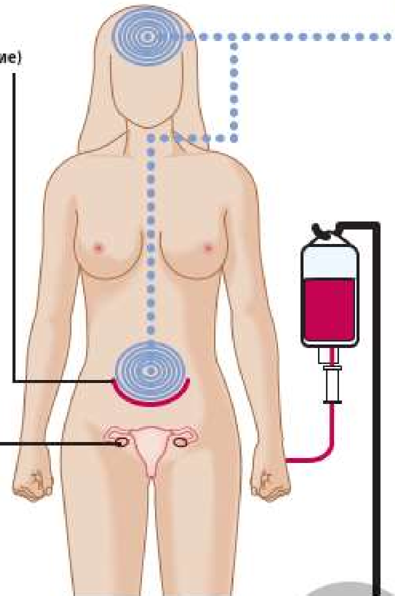
4. Хранение яйцеклеток в криобанке
Яйцеклетки забирают и замораживают. Возможно применение летрозола или использование протокола с произвольным началом овариальной стимуляции.

Экспериментальные методы:

5. Подавление функции яичников
Применение агониста ГнРГ во время химиотерапии может оказывать защитный эффект на яичники.

6. Криоконсервация и трансплантация овариальной ткани
Небольшие фрагменты овариальной ткани извлекают и замораживают. Трансплантация может быть возможна после проведения противоопухолевой терапии, чтобы восстановить эндокринную функцию и/или фертильность.

7. Созревание *in vitro*
Незрелые яйцеклетки извлекают из яичника и подвергают созреванию в лаборатории.



ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ

1. Лучевая терапия
Облучение всего тела или головы может вызвать гормональные изменения в мозге, которые повлияют на репродуктивную функцию. Кроме того, облучение всего тела или таза негативно влияют на овариальные фолликулы и матку.

2. Хирургическое вмешательство
Операции, которые включают резекцию или удаление овариальной ткани и/или других составляющих женского репродуктивного тракта, могут оказывать влияние на фертильность и возможность вынашивать беременность.

3. Химиотерапия
Химиотерапевтические препараты разрушают яйцеклетки внутри яичника, поэтому после такого лечения беременность может стать невозможной.

РИС. 33.1. Методы сохранения фертильности у женщин

МЕТОДЫ СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У МУЖЧИН

Стандартные методы:

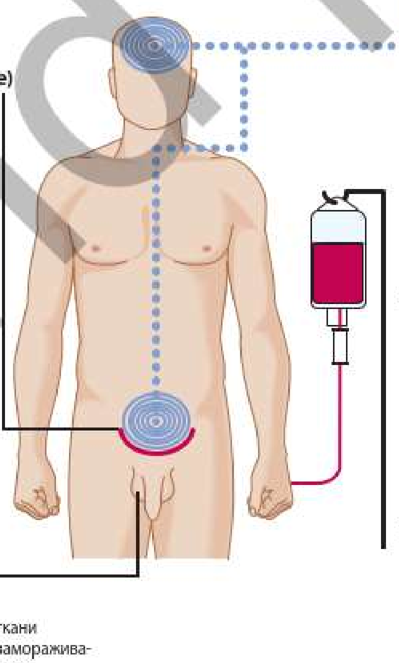
1. Защита яичек (экранирование)
Защищает яички во время лучевой терапии.

2. Хранение сперматозоидов в криобанке
Зрелые сперматозоиды извлекают путем мастурбации/вибростимуляции/электроэякуляции или из мочи (сперматозоиды попадают в мочу при ретроградной эякуляции), и затем происходит заморозка полученных образцов.

3. Хирургическое извлечение сперматозоидов
Если пациент не может эякулировать, то сперматозоиды могут быть извлечены из яичек или эпидидимиса хирургическим путем, а затем заморожены.

Экспериментальные методы:

4. Криоконсервация тестикулярной ткани
Небольшие частички тестикулярной ткани извлекаются хирургическим путем и замораживаются для дальнейшего использования при необходимости в проведении лечения в будущем.



ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ

1. Лучевая терапия
Яички очень чувствительны к облучению, что может стать причиной нарушения сперматогенеза и разрушить поверхностный эпителий. Облучение мозга также негативно сказывается на оси гипоталамус-гипофиз-гонады.

2. Хирургическое вмешательство
Операции, которые включают резекцию или удаление тестикулярной ткани и/или составляющих выводящей протоковой системы, могут оказывать влияние на фертильность. Также может произойти повреждение тазовых нервов и сосудов, обеспечивающих иннервацию и кровоснабжение репродуктивных органов.

3. Химиотерапия
Цитотоксическое воздействие от химиотерапии может временно или необратимо сократить популяцию быстро делящихся клеток, например, таких, которые содержатся в поверхностном эпителии яичек.

РИС. 33.2. Методы сохранения фертильности у мужчин

World peace!

Табл. 33.2. Риск бесплодия, обусловленный специальной противоопухолевой терапией и ее режимами*

Высокий риск	Умеренный риск	Низкий риск	Очень низкий риск/ Без риска	Неизвестный риск
Женщины				
Доза радиации при облучении всей брюшной полости или полости таза у взрослых женщин > 6 Gy. Облучение всего тела. Облучение головного мозга > 0 Gy. Лечение по схеме CMF, CEF или CAF × 6 циклов у женщин в возрасте > 40 лет. Циклофосфамид 5 г/м² у женщин > 40 лет. Алкилирующая химиотерапия (например, циклофосфамид, бусульфан, мелфалан) перед трансплантацией. Любой алкилирующий агент (например, циклофосфамид, ифосфамид, бусульфан, BCNU [кармустин], CCNU [ломустин]) + облучение всего тела или полости таза. Протоколы с применением прокарбазина: MOPP, MVPP, COPP, ChlVPP, ChlVPP/EVA, BEACOPP, MOPP/ABVD, COPP/ABVD	Облучение брюшной полости/полости таза. Лечение по схеме CMF, CEF или CAF × 6 циклов у женщин в возрасте 30–40 лет. Доза облучения спинного мозга > 25 Gy при лечении по схеме CMF, CEF или CAF × 6 циклов у женщин в возрасте 30–40 лет. Бевацизумаб (авастин). Протоколы с применением цисплатина. FOLFOX4. Циклофосфамид 5 г/м² у женщин 30–40 лет	Лечение по схеме CMF, CEF или CAF × 6 циклов у женщин в возрасте < 30 лет. Неалкилирующая химиотерапия: ABVD. Антрациклин + цитарабин	Радиоактивный йод MF. Мультикомпонентная терапия с использованием винкристина	Моноклональные антитела, например, бевацизумаб (авастин), цетуксимаб (эрбитукс). Ингибиторы тирозинкиназы, например, эрлотиниб (тарцева), иматиниб (гливек)
Мужчины				
Облучение всего тела. Доза облучения яичек у мужчин > 2,5 Gy. Доза облучения яичек у мальчиков ≥ 6 Gy. Облучение головного мозга ≥ 40 Gy. Протоколы с применением прокарбазина: COPP, MOPP, MVPP, ChlVPP, ChlVPP/EVA, MOPP/ABVD, COPP/ABVD. Алкилирующая химиотерапия (например, циклофосфамид, бусульфан, мелфалан) перед трансплантацией. Любой алкилирующий агент (например, прокарбазин, азотистый иприт, циклофосфамид) + облучение всего тела, полости таза или яичек. Циклофосфамид > 5 г/м². Хирургическое удаление одного или обоих яичек или гипофиза	Доза облучения яичек 1–6 Gy (ввиду рассеивания после облучения органов брюшной полости/ малого таза. BEP * 2–4 цикла. Общая доза цисплатина > 400 мг/м². Общая доза карбоплатина ≥ 2 г/м². Гормональные препараты (рак простаты). Хирургическое вмешательство на органах малого таза (простата, мочевой пузырь, нижний отдел толстого кишечника, прямая кишка). CHOP/COP	Доза облучения яичек 0,2–0,7 Gy. Неалкилирующие агенты: ABVD, мультикомпонентная терапия при лейкемии. Антрациклин + цитарабин Бевацизумаб (авастин)	Доза облучения яичек < 0,2 Gy. Радиоактивный йод. Мультикомпонентная терапия с использованием винкристина	Моноклональные антитела, например, цетуксимаб (эрбитукс). Ингибиторы тирозинкиназы, например, иматиниб (гливек)
Дети				
Облучение всего тела. Доза радиации при облучении всей брюшной полости или полости таза у девочек препубертатного возраста > 15 Gy или > 10 Gy у девочек постпубертатного возраста. Доза облучения яичек у мальчиков ≥ 3 Gy. Облучение головного мозга > 40 Gy. Облучение спинного мозга 24–36 Gy. Циклофосфамид у мальчиков > 5 г/м². Циклофосфамид у девочек > 15 г/м² Алкилирующая химиотерапия (например, циклофосфамид, бусульфан, мелфалан) перед трансплантацией. Любой алкилирующий агент (например, циклофосфамид, ифосфамид, бусульфан, кармустин, ломустин) + облучение всего тела, полости таза или яичек. Протоколы с применением прокарбазина. Хирургическое удаление обеих гонад	Доза радиации при облучении брюшной полости или полости таза у девочек препубертатного возраста от 10 до < 15 Gy или < 10 Gy у девочек постпубертатного возраста. Облучение спинного мозга 18–24 Gy. Доза облучения яичек 1–2 Gy (ввиду рассеивания при облучении полости таза. Общая доза цисплатина около 500 мг/м² (только у мальчиков)	Доза облучения яичек < 1,0 Gy. Неалкилирующая химиотерапия	Радиоактивный йод. Метотрексат/5-FU. Винкристин. Интерферон-α	Моноклональные антитела, например, бевацизумаб (авастин), цетуксимаб (эрбитукс). Ингибиторы тирозинкиназы, например, эрлотиниб (тарцева), иматиниб (гливек)

* Эта информация доступна по ссылке: savemyfertility.org.
AVBD — адриамицин/блеомицин/винбластин/дакарбазин; AC — адриамицин/циклофосфамид; BEACOPP — блеомицин/этопозид/адриамицин/циклофосфамид/онковицин/прокарбазин/преднизон; BEP — блеомицин/этопозид/цисплатин; CAF — циклофосфамид/адриамицин (доксорубицин)/флуороурацил; CEF — циклофосфамид/эпирубицин/флуороурацил; CHOP — циклофосфамид/гидроксидауномицин/онковицин/преднизон; ChlVPP — хлорамбуцил/винбластин/прокарбазин/преднизолон; CMF — циклофосфамид/метотрексат/флуороурацил; COP — циклофосфамид/онковицин/преднизон; COPP — циклофосфамид/онковицин/прокарбазин/преднизон; EVA — этопозид/винбластин/адриамицин; MF — метотрексат/5-флуороурацил; MOPP — мехлорэтамин/онковицин (винкристин)/прокарбазин/преднизон; MVPP — мехлорэтамин/винбластин/прокарбазин/преднизолон; NOVP — новантрон (митоксантрон)/онковицин/винбластин/преднизон; OEPA — онковицин/этопозид/преднизон/адриамицин (доксорубицин). (Данные взяты на портале LIVESTRONG, для более полной информации см. livestrong.org/fertility. Meirow D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WH: Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol*, 53: 727–739, 2010; Chow EJ, Stratton KL, Leisenring WM, et al: Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol* 17(5): 567–576, 2016.)

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

World peace!

Рак, лечение рака и мужская репродуктивная функция

Нормальная репродуктивная функция зависит от четко отрегулированной работы HPG-оси. У мужчин пульсовое высвобождение ГнРГ из гипоталамуса оказывает воздействие на клетки передней доли гипофиза, которые продуцируют и выделяют ФСГ. ФСГ попадает в кровоток и связывается с рецепторами ФСГ на базально-латеральной части клеток Сертоли в яичках. Это в свою очередь стимулирует процесс выработки клетками Сертоли андрогенсвязывающего белка, который отвечает непосредственно за начало сперматогенеза. Выработка ФСГ управляется ингибином В — гликопротеином, который выделяют клетки Сертоли. Ингибин В передает сигналы обратной связи в гипоталамус и гипофиз для того, чтобы подавить продукцию ФСГ и выделение ГнРГ гипоталамусом. Источником ЛГ также являются гонадотропные клетки передней доли гипофиза; выделение ЛГ, как и ФСГ, регулируется пульсовым высвобождением ГнРГ. Выброс ЛГ стимулирует выработку тестостерона клетками Лейдига, а тестостерон и ФСГ в свою очередь синергетически воздействуют на клетки Сертоли для запуска и поддержания процесса сперматогенеза. Для обеспечения нормального сперматогенеза необходимы определенные эндокринные взаимоотношения между гипоталамусом, гипофизом и семенниками. Вмешательство в этот баланс может иметь вредоносные последствия для сперматогенеза, приводя к уменьшению количества и качества сперматозоидов.

Ряд фактов свидетельствует о том, что онкологические заболевания сами по себе оказывают серьезное влияние на мужскую репродуктивную функцию. Например, к моменту установления диагноза рака у пациентов уже наблюдаются нарушения HPG-оси. Это характерно для опухолей яичек, продуцирующих α-фетопротеин (АФП) и бета-человеческий хорионический гонадотропин (β-ХГЧ).

В 1987 г. Caroll с соавторами сообщили о том, что две трети мужчин с раком яичек имеют аномальный уровень ФСГ, ЛГ и/или β-ХГЧ [56]. В частности, пониженный уровень ФСГ и повышенный уровень ЛГ и β-ХГЧ наблюдались у мужчин с низким качеством спермы. Авторы исследования утверждали, что β-ХГЧ у некоторых пациентов может оказывать подавляющий эффект на ФСГ, что приводит к сниженному сперматогенезу. Также предлагалось рассмотреть другие этиологические механизмы эндокринных нарушений, иногда наблюдаемые у больных раком, включая центральные эффекты, оказываемые цитокинами [57]. Несмотря на то что изначально этим механизмом предлагалось объяснять синдром анорексии-кахексии, он до сих пор не изучен применительно к гормональной регуляции репродуктивной функции. Необходимо провести больше исследований для понимания механизмов, за счет которых онкологические заболевания нарушают нормальную деятельность HPG-оси. К тому же чаще всего перед началом терапии у мужчин с раком яичек, лейкемией или лимфомой параметры качества спермы достаточно низкие [58–60].

Яички, как и яичники, чувствительны к лучевой и химиотерапии (см. рис. 33.2). Химиотерапия достаточно широко используется в лечении онкологических заболеваний у мужчин, и ее цитотоксическое воздействие на нормальную ткань может временно или навсегда истощать быстро делящиеся клеточные популяции, такие как, например, поверхностный слой эпителия яичек. Химиотерапевтическое воздействие, которое включает в себя использование алкилирующих агентов, считается одним из самых гонадотоксичных и часто приводит к олигоспермии или азооспермии. Изменения в сперматогенезе обычно заметны через 90–120 дней после начала применения алкилирующих агентов. Химиотерапия препаратами на основе платины, такими как цисплатин или карбоплатин, в основном негативно влияет на сперматогонии и сперматоциты. Несмотря на то что у многих мужчин на фоне лечения препаратами, содержащими платину, происходят ухудшения параметров спермы, у большинства (80%) сперматогенез восстанавливается в течение 5 лет после завершения химиотерапии [61]. Антиметаболиты, такие как 5-флуороурацил, метотрексат, гемцитабин, 6-меркаптопурин, также оказывают отрицательное воздействие на сперматогенез, хотя эффекты от этих препаратов в основном временные. Врачи должны учитывать тот факт, что даже если пациенты начали химиотерапию с применения препаратов, минимально воздействующих на фертильность, переход к другим препаратам — частая практика в ходе лечения. Криоконсервацию сперматозоидов в целях сохранения фертильности наиболее оптимально предпринять до начала химиотерапии.

Яички — высокочувствительные органы, и последствия противоопухолевой лучевой терапии, сказывающиеся на качестве и объеме сперматозоидов, заметны уже через 60–70 дней после начала лечения. Даже низкие дозы, такие как 0,1 Gy, могут повлиять на сперматогенез, а дозы в 1,2 Gy могут даже вызывать азооспермию [62–65, 65а]. Концентрацию сперматозоидов обычно исследуют спустя 4–6 месяцев после окончания лучевой терапии, а восстановление сперматогенеза обычно начинается через 10–24 месяца. Фракционированное облучение, в отличие от нефракционированного, вызывает более ярко выраженное ухудшение в процессе сперматогенеза. Существует мнение, что повторное повреждение первичных половых клеток ослабляет их восстановление и в последующем уменьшает объем пулов стволовых и прогениторных клеток, таким образом приводя к более серьезному и долговременному ущербу, чем лечение при помощи одной большой дозы. В отличие от первичных половых клеток, клетки Лейдига относительно устойчивы к химиотерапии. Несмотря на то что при малых дозах радиации наблюдается повреждение их эпителиального слоя, эти повреждения остаются мало заметны вплоть до воздействия на них радиацией в 20 Gy или более, при которой уровень ЛГ поднимается, а уровень тестостерона падает [66].

Вдобавок к тем последствиям, которые возникают после лучевой и химиотерапии, следует помнить о возможном негативном влиянии хирургического

World peace!

вмешательства, которое приводит к ятрогенному поражению мужского репродуктивного потенциала (см. рис. 33.2). Орхиэктомия ведет к потере тестикулярной массы и тем самым к потере массы первичных половых клеток, а также к уменьшению возможностей сперматогенеза. У пациентов, перенесших радикальную простатэктомию по поводу рака простаты (самого распространенного солидного рака у мужчин), возникает нарушение системы семевыносящих протоков из-за удаления предстательной железы и семенных пузырьков. То же происходит и в результате цистпростатэктомии по поводу рака мочевого пузыря. Забрюшинные операции часто становятся причиной повреждения симпатических нервов, которые контролируют выделение семенной жидкости и эякуляцию. Иссечение забрюшинных лимфатических узлов (RPLND) у мужчин с раком яичка — один из примеров такого рода операций. Сегодня это вмешательство проводится с использованием принципов нервосбережения, обеспечивая сохранение фертильности у мужчин. Наконец, тазовая экзентерация, подразумевающая удаление всех или почти всех тазовых органов, может потребовать удаления гонад и семявыносящих протоков. Если планируемое хирургическое лечение предполагает такой объем вмешательства, настоятельно рекомендуется провести процедуру по криоконсервации сперматозоидов.

Другие неблагоприятные последствия рака для репродуктивной системы

Как описывалось ранее, рак и его лечение могут приводить к бесплодию вследствие преждевременной овариальной недостаточности, олигоменореи, маточной дисфункции или нарушений эндокринной функции у женщин и тестикулярной недостаточности, повреждения системы семявыносящих протоков и эндокринной функции у мужчин. Однако существуют также и другие побочные эффекты онкологического заболевания или его лечения, которые могут негативно отражаться на репродуктивной функции. Этим побочным эффектам может уделяться недостаточное внимание, хотя они значительно затрудняют качество жизни людей, перенесших рак. Негативные последствия включают депрессию, психологические расстройства и проблемы, связанные с сексуальной функцией [67–72]. Кроме того, пациенты часто сообщают о потере самоидентификации или чувства привлекательности.

Довольно сложно в точности предсказать, как репродуктивный потенциал конкретного пациента отреагирует на рак или противоопухолевую терапию, так как существует много факторов, которые зависят от конкретного случая и по-своему влияют на репродуктивные риски. Эти факторы включают возраст пациента, наследственность, анамнез, репродуктивный потенциал до постановки диагноза и лечения, но не ограничиваются ими. К тому же лучевая и химиотерапия (определенная доза, длительность лечения, частота процедур, область терапии и комбинация методик лечения) в значительной степени определяют функционирование репродуктивной системы в будущем.

Мероприятия онкофертильности

- Современные методы сохранения фертильности у женщин включают: экранирование яичников (защита яичников от облучения), транспозицию яичников, криоконсервацию яйцеклетки или эмбриона, применение агонистов ГнРГ, криоконсервацию и трансплантацию овариальной ткани, созревание ооцитов *in vitro*.
- Современные методы сохранения фертильности у мужчин включают: экранирование яичек (защита яичек от облучения), криоконсервацию спермы, забор спермы хирургическим путем, криоконсервацию тестикулярной ткани.
- Прочие методы сохранения фертильности: суррогатное материнство, трансплантация матки, усыновление/удочерение, контрацепция.
- Сложные ситуации онкофертильности включают рак у детей и беременных женщин.
- Оценка индивидуального репродуктивного потенциала в процессе противоопухолевого лечения может помочь определить оптимальный метод сохранения фертильности в каждом конкретном случае.

Половые различия, имеющие важное значение для репродукции

Врожденные биологические различия в процессе гаметогенеза у мужчин и женщинам значительно влияют на применяемые методики при сохранении фертильности, которые доступны или разрабатываются в настоящий момент. Общепринято, что у плодов женского пола выработка ооцитов приостанавливается в середине гестации, обеспечивая фиксированное количество ооцитов, заключенных внутри примордиальных фолликулов (так называемый овариальный резерв), составляющее приблизительно один миллион при рождении. Это количество обусловливает продолжительность репродуктивной функции в будущем [73]. Судьба этих фолликулов — оставаться пассивными, активизироваться или погибнуть. Из общего числа активизировавшихся примордиальных фолликулов лишь небольшая часть разовьется в дальнейшем до конечного граафового пузырька, где появятся ооциты, которые впоследствии будут оплодотворены. Не существует механизма, который мог бы заново воспроизвести такие фолликулы, если они будут уничтожены, поскольку замещение при помощи зародышевых стволовых клеток не является физиологически значимым [74–78]. Ко времени наступления полового созревания, количество примордиальных фолликулов уменьшается до 400 000, а к моменту менопаузы происходит репродуктивное старение организма, когда от общего изначального числа примордиальных фолликулов остаются около 1000 [73]. Помимо того, что методики сохранения фертильности позволяют осуществлять определенную поддержку организма, также для доступа к женским ооцитам требуется применение некоторых инвазивных техник.

В отличие от ооцитов, сперматозоиды вырабатываются в яичках взрослых мужчин постоянно [79]. Процесс начинается с того, что светлые сперматогонии типа А дифференцируются в сперматогонии

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

типа В. Затем сперматогонии типа В дифференцируются в сперматоциты, которые проходят через стадию мейоза и формируют сперматиды и полностью зрелые гаплоидные сперматозоиды. После этого начинается ежедневная выработка миллионов зрелых сперматозоидов. Из-за того что зародышевые стволовые клетки у мужчин очень активны, существует мощный потенциал для постепенного восстановления фертильности после проведения противоопухолевой терапии при условии, что сперматогониальные стволовые клетки не повреждены полностью и безвозвратно, а митотически спокойные темные сперматогонии типа А могут трансформироваться в активно делящиеся и дифференцирующиеся светлые сперматогонии типа А [80]. В сравнении с ооцитами сперматозоиды многочисленны и могут быть получены с использованием относительно простых неинвазивных методов.

В отличие от взрослых, девочки и мальчики в препубертатный период имеют намного меньше возможностей для сохранения фертильности, потому что их гонады еще не развиты. Яички мальчиков в препубертатный период не содержат зрелых гаплоидных гамет, но вместо этого имеют достаточное число сперматогониальных стволовых клеток, которые необходимы для запуска процесса сперматогенеза и выработки сперматозоидов в начале периода полового созревания. Таким образом, известные на настоящий момент методы лечения для сохранения фертильности в препубертатном периоде у мальчиков в первую очередь основаны на получении и криоконсервации тестикулярной ткани для потенциального использования в будущем по мере появления новых технологий онкофертильности (см. разделы «Методы сохранения фертильности у мужчин» и «Новые методы сохранения фертильности»). Девочки препубертатного возраста имеют фолликулы, которые развиваются волнообразно до вторичной стадии, но затем подвергаются атрезии. Лишь в период полового созревания, когда циклический выброс гонадотропинов способствует полному созреванию фолликулов, начинаются овуляции яйцеклеток, способных к оплодотворению. Таким образом, у девочек в препубертатном возрасте невозможно использование большинства стандартных технологий по сохранению фертильности, которые основаны на получении зрелых гамет (гормональная стимуляция и ЭКО). Сегодня методы сохранения фертильности у девочек препубертатного возраста включают криоконсервацию овариальной ткани и потенциально — созревание *in vitro* (IVM) (см. разделы «Методы сохранения фертильности у женщин» и «Новые методы сохранения фертильности»).

Клинические методы сохранения фертильности у женщин

Выбор той или иной методики сохранения фертильности у женщин на сегодняшний день достаточно широк, благодаря тому, что определенные достижения фундаментальной науки применяются теперь и на практике (*табл. 33.3* и рис. 33.1, *рис. 33.3*) [81–83]. Несмотря на существование большого числа подходов к сохранению фертильности, от стандартного до экспериментального и теоретического, уникальный набор факторов, обусловленных индивидуальными особенностями пациентки и клинической ситуацией, диктует оптимальный план действий. Эти факторы включают: возраст пациентки, состояние овариального резерва до начала терапии, характер онкологического заболевания, режимы противораковой терапии [84]. Следует также отметить, что сохранить свою фертильность, как правило, хотят молодые женщины, больные раком [85]. Таким образом, известное ухудшение качества яйцеклетки и плодовитости по мере увеличения возраста не является отягощающим фактором для этих молодых женщин [86–88]. Далее следует краткий обзор методов сохранения женской фертильности, используемых на данный момент (см. табл. 33.3, рис. 33.1, 33.3).

Экранирование и транспозиция яичников

Овариальное экранирование с использованием свинцового экрана используется в медицинской практике уже несколько десятилетий для защиты гонад у пациенток, которые подвергаются лучевой терапии органов брюшной полости или органов малого таза [89]. Однако экранирование невозможно в случаях, когда требуется облучение всего тела или когда яичники и область облучения перекрывают друг друга. В таких случаях для сохранения фертильности транспозиция яичников, или овариопексия, является потенциально приемлемым методом, при котором яичники хирургическим путем фиксируют вне зоны малого таза и поля облучения [90]. От характера онкологического заболевания зависит место фиксации яичников. После транспозиции яичников обычно эндокринная система приходит в норму и фертильность восстанавливается, но эта техника противопоказана при наличии риска распространения раковых клеток.

Криоконсервация эмбрионов

Контролируемая стимуляция яичников (КСЯ) с целью криоконсервации яйцеклеток или эмбрионов показала наилучший результат с точки зрения сохранения фертильности и должна рассматриваться в качестве первоочередного мероприятия у женщин постпубертатного возраста. При нормальном менструальном цикле четкая последовательность секреции гормонов приводит к развитию и овуляции одной яйцеклетки. Коротко говоря, в фолликулярной фазе менструального цикла отбор единичного доминантного фолликула из пула доступных фолликулов определяется чувствительностью к ФСГ [91]. Наиболее чувствительный к ФСГ фолликул будет активировать рецепторы ФСГ и повышать количество гранулезных клеток [92]. Гранулезные клетки вырабатывают эстроген, и повышенный уровень эстрогена оказывает негативное влияние на выработку ФСГ гипофизом. Доминантный фолликул продолжает расти из-за возрастающей реактивности ввиду повышенной плотности ФСГ рецепторов [92]. При этом другие фолликулы страдают от сокращения выработки ФСГ и подвергаются атрезии [93]. Рецепторы ЛГ скапливаются на доминантном фолликуле по мере того как он приближается к моменту овуляции, и управляемый гипофизом выброс ЛГ сигнализирует

vk.com/booksmed

Табл. 33.3. Подробное руководство по методам сохранения фертильности у мужчин и женщин

Метод	Мужчина	Женщина	Подходит для пациентов препубертатного возраста	При использовании возможна отсрочка лечения рака более чем на 2 недели	При использовании возможна отсрочка лечения рака менее чем на 2 недели	Требует проведения гиперстимуляции	Необходимо участие донора сперматозоидов	Потенциально сохраняет или восстанавливает естественный гормональный фон репродуктивной функции	Требует применения дополнительных процедур ВРТ для достижения беременности	Дополнительные факторы
Стандартные										
Транспозиция яичников/овариопексия		•	•		•			•		Защита только органов малого таза от облучения. Не предотвращает естественное старение яичников. Не защищает матку
Экранирование гонад		•	•		•			•		Защищает только от облучения
Криоконсервация эмбрионов	•	•		•		•	•			
Криоконсервация сперматозоидов	•				•				•	Неинвазивно, сохраняет много сперматозоидов, возможно при множественных попытках ВРТ
Криоконсервация яйцеклеток		•		•		•			•	Обеспечивает репродуктивную автономность пациентки
Экспериментальные										Менее эффективно, чем криоконсервация яйцеклеток
Криоконсервация незрелых ооцитов				•		•			•	
Выделение ооцита или яйцеклетки в естественном цикле		•			•				•	В одном естественном цикле может быть получен один ооцит или одна яйцеклетка, занимает около 2–10 дней. Рискованно для пациенток, у которых есть только один шанс
Выделение ооцитов из биоптата яичниковой ткани		•			•				•	Может быть проведено в любой фазе менструального цикла. В ходе процедуры может быть повреждена остающаяся ткань яичника
Криоконсервация овариальной ткани с последующей трансплантацией		•	•		•			•		Несет риск обратного переноса раковых клеток. Имеет ограниченный срок возможности применения
Гормональная супрессия функции яичников		•			•			•		Является спорной относительно механизма действия и эффективности
Трансплантация матки		•							•	

Продолжение на следующей странице

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 33.3. Подробное руководство по методам сохранения фертильности у мужчин и женщин *(продолжение)*

Метод	Мужчина	Женщина	Подходит для пациентов препубертатного возраста	При использовании возможна отсрочка лечения рака более чем на 2 недели	При использовании возможна отсрочка лечения рака менее чем на 2 недели	Требует проведения гиперстимуляции	Необходимо участие донора сперматозоидов	Потенциально сохраняет или восстанавливает естественный гормональный фон репродуктивной функции	Требует применения дополнительных процедур ВРТ для достижения беременности	Дополнительные факторы
Тестикулярная экстракция сперматозоидов (TESE)	•		•		•				•	Инвазивный, но при этом довольно щадящий метод благодаря использованию наименьшего количества тестикулярной ткани, необходимой для выявления сперматозоидов. Позволяет криоконсервировать сперматозоиды для будущих процедур ВРТ
Тестикулярная аспирация тонкой иглой (TFNA)	•		•		•				•	См. выше про метод TESE
Микрохирургическая эпидидимальная аспирация сперматозоидов (MESA)	•		•		•				•	См. выше про метод TESE
Чрескожная аспирация сперматозоидов из придатка яичка	•		•		•				•	Менее инвазивный метод, чем TESE/TFNA/MESA
Доклинические Криоконсервация овариальной ткани с последующим выращиванием фолликулов *in vitro*		•	•		•				•	Снижает риск обратного переноса раковых клеток. Все еще ведется работа над улучшением метода для выращивания примордиальных и первичных фолликулов *in vitro*
Выделение фолликулов и их последующая криоконсервация		•	•		•				•	Исключает риск обратного переноса раковых клеток Требует выращивание фолликулов *in vitro* после разморозки. Можно использовать для трансплантации
Трансплантация выделенных фолликулов		•	•		•			•		Исключает риск обратного переноса раковых клеток
Ксенотрансплантация овариальной ткани или фолликулов		•	•		•				•	Исключает риск обратного переноса раковых клеток
Криоконсервация тестикулярной ткани с последующей трансплантацией	•		•		•			•	•	Несет риск обратного переноса раковых клеток

World peace!

Криоконсервация сперматогониальных стволовых клеток с последующей трансплантацией	•		•	•	•	Исключает риск обратного переноса раковых клеток
Ксенотрансплантация тестикулярной ткани или сперматогониальных стволовых клеток	•		•	•	•	Исключает риск обратного переноса раковых клеток. Возможность ксенобиотического переноса
Сперматогенез *in vitro*	•		•	•	•	Исключает риск обратного переноса раковых клеток
Применение фетопротективных препаратов	•	•	•			
Получение ооцитов и сперматозоидов из стволовых клеток	•	•				
Небиологические/ участие третьей стороны						Может очень дорого стоить. Может потребоваться суррогатная мать, если матке пациентки был нанесен ущерб в результате противоопухолевой терапии
Дононация сперматозоидов, яйцеклеток или эмбрионов	•	•	•			
Суррогатное материнство	•	•	•			Помогает избежать возможных осложнений при беременности, связанных с неудовлетворительным состоянием матки. Предполагается, что криоконсервированный материал имеет адекватный потенциал развития. Может быть использовано, если противоопухолевая терапия не оказала на фертильность пациентки негативного влияния. Может очень дорого стоить
Усыновление/ удочерение	•	•	•			Не зависит от естественной фертильности пациента. Успех не гарантирован, так как агентства по усыновлению могут отказывать людям, перенесшим рак

Данные из: Duncan FE, Jozefik JK, Kim AM, Hirshfeld-Cytron J, Woodruff TK: The gynecologist has a unique role in providing oncofertility care to young cancer patients. *US Obstet Gynecol* 6:24–34, 2011; а также Stahl PJ, Stember DS, Mulhall JP: Options for fertility preservation in men and boys with cancer. In Reproductive Health and Cancer in Adolescents and Young Adults. *Adv Exp Med Biol* 733:29–39, 2012.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

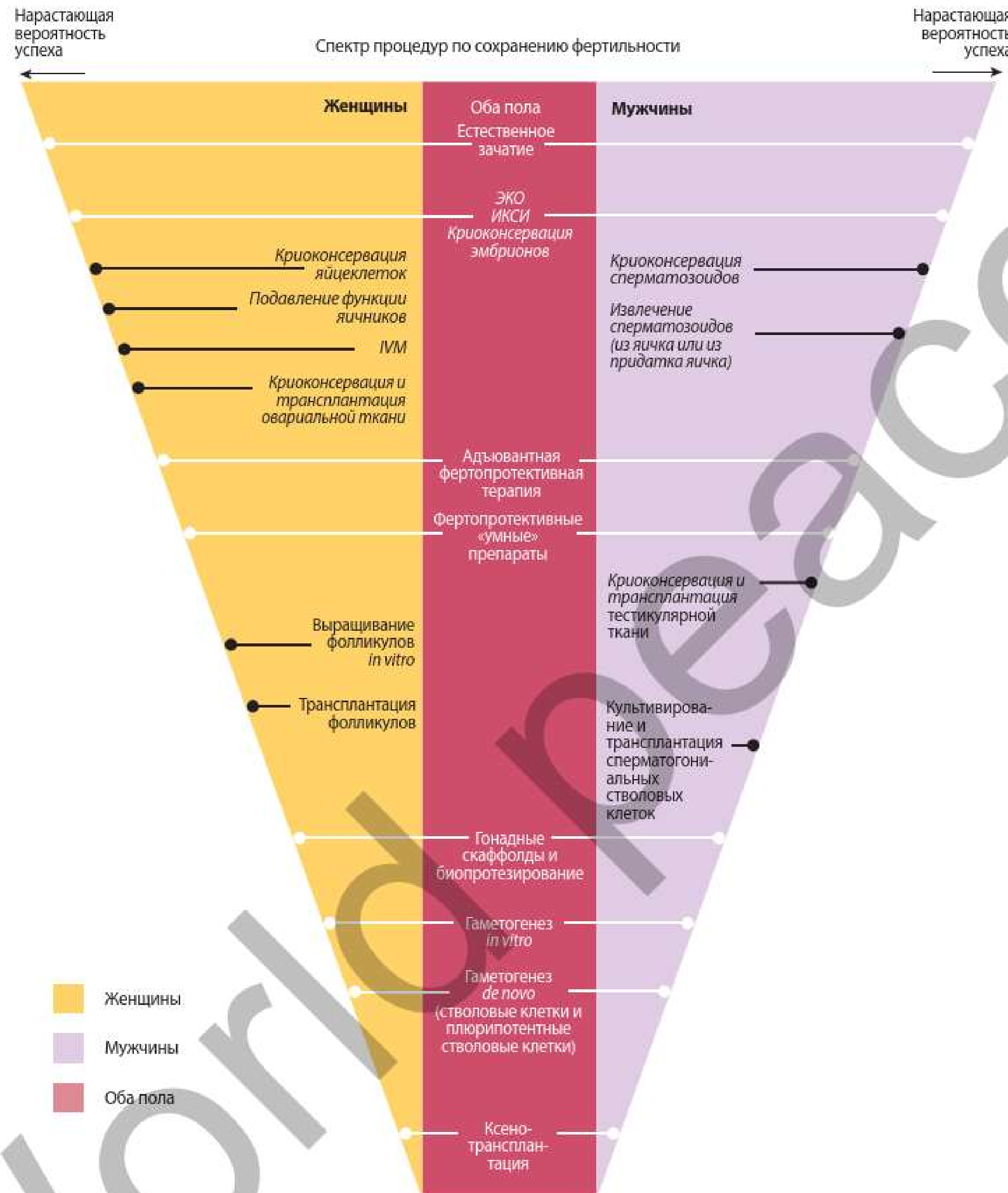


РИС. 33.3. Спектр мероприятий по сохранению фертильности для женщин и мужчин с указанием вероятности успеха каждого варианта (*курсивом* обозначены клинические процедуры, непосредственно используемые в клинике; обычным шрифтом обозначены экспериментальные процедуры, описываемые в исследованиях)

об возобновлении мейоза и овуляции. Посредством данного механизма созревает единичный фолликул и высвобождается единичная яйцеклетка в естественном менструальном цикле. Длительность подъема уровня ФСГ выше критического порога определяет число доминантных фолликулов в данном менструальном цикле [94].

В циклах с КСЯ экзогенный ФСГ вводят в бóльших дозах и в течение более длительного времени, чтобы дать возможность созреть множеству фолликулов и получить более одной яйцеклетки за цикл. Агонисты или антагонисты ГнРГ могут использоваться для блокировки выброса ГнРГ и, соответственно, выброса ЛГ, чтобы не допустить преждевременной овуляции и дать больше времени для созревания бóльшего числа фолликулов. ХГЧ используется в циклах с КСЯ для имитации эндогенного выброса ЛГ благодаря его более продолжительному полувыведению и способности

вызывать овуляцию подобно ЛГ [95]. В новейших протоколах аГнРГ используются для стимуляции выброса эндогенного ЛГ, чтобы «запустить» финальное созревание ооцитов [96]. Выбор протокола с КСЯ, будь то с использованием агонистов или антагонистов и с овуляцией, вызванной ХГЧ или аГнРГ, зависит от возраста пациентки, овариального резерва и предпочтений лечащего врача. После КСЯ зрелые яйцеклетки аспирируют и либо замораживают, либо оплодотворяют путем ВРТ (ЭКО или ИКСИ). Полученные эмбрионы криоконсервируют путем медленной заморозки или витрификации и помещают на хранение с целью использования в будущем [84, 97]. После противоопухолевой терапии эти эмбрионы могут быть разморожены и перенесены в матку пациентки или суррогатной матери.

Криоконсервация эмбрионов показала себя успешной процедурой, и миллионы детей по всему миру рождены именно в результате переноса криоконсервированных и размороженных эмбрионов [98]. Акушерские исходы с точки зрения развития и здоровья таких детей сравнимы с данными по детям, рожденным в результате ЭКО или ИКСИ в «свежих» циклах, однако существует необходимость в проведении исследований по отдаленным результатам [99]. Важно отметить, что несмотря на то, что количество высококачественных эмбрионов, полученных в рамках программ по сохранению фертильности, было ниже, чем в общей популяции, общая частота живорождений была сравнимой с таковой у пациенток, не болевших раком, после переноса «свежих» эмбрионов [100]. Несмотря на успехи, все же у данного метода есть ряд недостатков с точки зрения онкофертильности. Эта процедура требует времени. Стандартные протоколы с десенситизацией начинаются с лютеиновой фазы предшествующего цикла и могут занимать 4–6 недель до забора ооцитов. Стандартные циклы с антагонистами могут занимать 1–4 недели с момента их инициации, в зависимости от того, в какой точке менструального цикла находится женщина. Такая потенциальная задержка противоопухолевой терапии может стать губительной для женщин с агрессивной или запущенной формой рака [84]. Ко всему прочему, КСЯ противопоказана женщинам с гормонозависимыми формами рака [101, 102]. Использование протоколов с произвольным началом и адъювантной терапией летрозолом при овариальной стимуляции может способствовать преодолению этих трудностей, о чем будет сказано подробнее далее. Криоконсервация эмбрионов также предполагает использование донорских сперматозоидов или половых клеток партнера, который согласен участвовать в ЭКО, что, безусловно, является проблемой для детей и юных пациенток. Кроме того, КСЯ не применяется у пациентов препубертатного возраста. Таким образом, существует множество этических и правовых вопросов, которые вызывают обеспокоенность относительно создания и криоконсервации эмбрионов, которые будут или не будут использованы в дальнейшем [103, 104].

Криоконсервация яйцеклеток

Для женщин, которые хотят сохранить свою репродуктивную функцию, но не готовы к созданию эмбрионов, криоконсервация яйцеклеток является потенциально приемлемой опцией. При использовании данного метода женщина проходит через процедуру КСЯ, чтобы обеспечить рост бóльшего количества фолликулов. После этого зрелые яйцеклетки аспирируют и криоконсервируют для отложенного оплодотворения [84, 105]. Протоколы с произвольным началом и протоколы с использованием адъювантной терапии летрозолом для овариальной стимуляции, описанные ниже, также могут применяться при криоконсервации яйцеклеток. Обобщенные данные указывают на то, что криоконсервация яйцеклеток — эффективный метод в рамках программ онкофертильности [106]. Когда данная процедура выполняется в специализированных центрах репродукции, то частота живорождений после ЭКО с использованием криоконсервированных яйцеклеток сравнима с таковой после проведения стандартной процедуры ЭКО с использованием «свежих» яйцеклеток [105]. Таким образом, данная процедура весьма эффективна в целях биологического сохранения гамет и не требует наличия донора спермы. В США с 2012 г. по инициативе ASRM процедуры с использованием замороженных яйцеклеток перешли из разряда экспериментальных в разряд стандартных [6, 7]. Интересно, что число женщин старше 18 лет, подвергаемых криоконсервации овариальной ткани, уменьшилось с тех пор, когда было принято вышеупомянутое решение о легализации данной процедуры на основании данных, полученных от Консорциума по онкофертильности [85].

Протоколы с произвольным началом терапии

Необходимость незамедлительно начинать КСЯ у пациенток с недавно установленным диагнозом рака, для которых время начала лечения является критичным, стимулировала исследования, направленные на разработку клинических протоколов, которые при минимальных затратах времени давали бы наилучшие результаты. Протоколы с произвольным началом стимуляции, которые позволяют выполнять КСЯ непосредственно в день визита, невзирая на фазу менструального цикла, имеют те же результаты, что и протоколы с традиционным началом терапии во время фолликулярной фазы [107]. По данным исследований, протоколы с началом во время поздней фолликулярной фазы и во время лютеиновой фазы были так же эффективны в отношении общего числа ооцитов и количества полученных зрелых ооцитов, частоты оплодотворений и развития эмбрионов, как и протоколы с началом в раннюю фолликулярную фазу [107]. При применении гонадотропинов в поздней фолликулярной фазе при отсутствии доминантного фолликула яичники подвергаются стимуляции независимо от выброса ЛГ. После овуляции начинается рекрутирование вторичной группы фолликулов, и антагонист ГнРГ применяется для того, чтобы остановить рост этой группы фолликулов и препятствовать овуляции. Наоборот, если пациентка находится в поздней фолликулярной фазе и доминантный фолликул присутствует (> 15 мм), овуляция запускается при помощи ХГЧ, а применение гонадотропинов начинается после овуляции, чтобы

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

остановить рост группы вторичных фолликулов. Если пациентка находится в лютеиновой фазе терапии, то гонадотропины и антагонисты ГнРГ применяют точно таким же образом, что и при поздней фолликулярной фазе. Запуск процесса финального созревания ооцитов может быть осуществлен либо с использованием ХГЧ, либо с использованием агониста ГнРГ, в зависимости от клинического сценария.

Протоколы с использованием летрозола

Во время естественного менструального цикла КСЯ приводит к тому, что уровень эстрогена превышает свои нормальные значения в 10–20 раз. Выдвигаются предположения о том, что высокий уровень эстрогена может вызвать быстрый рост опухоли у больных с опухолями, чувствительными к эстрогену, например с некоторыми видами рака груди. Один из способов избежать рисков, связанных с аномально высоким уровнем эстрогена, — это криоконсервация ооцитов и эмбрионов во время естественного менструального цикла без применения КСЯ. Однако результаты ЭКО в естественном цикле весьма неудовлетворительные; согласно одному исследованию, лишь 0,6% эмбрионов на пациентку в среднем были подвергнуты криоконсервации [102]. Коэффициент успеха возрастает с увеличением числа полученных ооцитов и эмбрионов, что делает КСЯ эффективным способом терапии. Лечение с применением адъювантной терапии летрозолом (ингибитором ароматазы) используется в комбинации с ФСГ для снижения уровня эстрогена вовремя КСЯ. Ароматаза трансформирует андрогены в эстрогены во многих тканях, включая гранулезные клетки овариальных фолликулов [108]. Летрозол можно применять ежедневно в дозе от 2,5 до 7,5 мг у пациенток с ановуляцией для индукции овуляции при поддержании низкого уровня эстрогена [109, 109а]. Также летрозол может использоваться как дополнение к стимуляции гонадотропинами при КСЯ с целью криоконсервации ооцитов и эмбрионов у пациенток с чувствительными к эстрогену формами рака.

В двух проспективных исследованиях сравнивали летрозол и другие агенты в программах онкофертильности. В первом исследовании сравнивали 5 мг летрозола ежедневно в сочетании с ФСГ, 60 мг тамоксифена ежедневно в сочетании с ФСГ и только 60 мг тамоксифена [110]. Авторы исследования обнаружили, что у пациенток, у которых использовали летрозол в сочетании с ФСГ, количество полученных ооцитов было значительно выше, чем у пациенток, леченных только тамоксифеном. Пиковый уровень эстрогена был самым низким в группе, где применяли летрозол в сочетании ФСГ. В более позднем исследовании те же авторы сравнивали летрозол и анастрозол в сходных группах пациенток с раком молочных желез, проходящих ЭКО для сохранения фертильности [111]. В этом исследовании было показано превосходство летрозола над анастрозолом в отношении подавления уровня эстрадиола, хотя статистически значимая разница в количестве полученных ооцитов отсутствовала. В других исследованиях уточнялось, что титрование дозы летрозола до 10 мг в день может поддерживать эстрадиол на уровне ниже 500 пг/мл [107]. Результаты долгосрочных исследований в отношении контроля за здоровьем пациенток, которые прошли лечение в рамках программ онкофертильности с применением протоколов с летрозолом в качестве дополнительного агента, указали на отсутствие повышенного риска рецидива рака [112, 113]. Частота клинических беременностей оказалась сравнима с общенациональным средним показателем для ЭКО в США [112].

Агонисты ГнРГ

Успех при использовании аналогов ГнРГ (агонистов, аГнРГ) в качестве дополнительной терапии для сохранения фертильности все еще вызывает ряд вопросов. Механизм действия, при помощи которого агонисты ГнРГ помогают сохранить фертильность, неясен, но он может включать сокращение перфузии яичников и тем самым уменьшение нагрузки цитотоксической химиотерапии, которая воздействует на яичники. Другой потенциальный механизм — это гипотетически предполагаемый процесс повышения уровня внутригонадных антиапоптотических молекул, таких как сфингозин-1-фосфатный рецептор [114, 115]. В то время как КСЯ с целью криоконсервации яйцеклеток или эмбрионов предлагается в качестве терапии первой линии при сохранении фертильности, использование агониста ГнРГ может считаться дополнением к КСЯ или альтернативой КСЯ, когда времени достаточно, или существуют ограничения для КСЯ. Результаты ряда рандомизированных исследований не смогли показать статистически значимое превосходство агонистов ГнРГ в сравнении КСЯ в отношении овариальной защиты, но это были небольшие исследования с относительно коротким периодом наблюдения [116, 117]. При этом существуют результаты двух других более крупных рандомизированных исследований, в которых получены доказательства в поддержку агонистов ГнРГ в качестве метода адъювантной терапии с целью овариальной защиты во время проведения цитотоксической химиотерапии. В 2011 г. в исследовании PROMISE-GIM6 было продемонстрировано сокращение частоты преждевременной недостаточности яичников благодаря тому, что у пациенток с раком молочных желез агонист ГнРГ применялся одновременно с химиотерапией [118]. Исследование PROMISE-GIM6 включало женщин с ранней стадией рака молочной железы, которые были в случайном порядке распределены для лечения либо при помощи только химиотерапии (на основе антрациклина, антрациклина в сочетании с таксаном или на основе циклофосфамида) или химиотерапии совместно с трипторелином. Трипторелин применялся внутримышечно в дозе 3,75 мг не менее 1 недели перед началом курса химиотерапии и продолжал применяться каждые 4 недели на протяжении всей химиотерапии. Основной критерий оценки в исследовании — это частота наступления ранней менопаузы у пациенток, прошедших курс химиотерапии. Ранняя менопауза определялась как невосстановление менструальной функции в сочетании с постменопаузальным уровнем ФСГ и эстрадиола в течение 1 года после окончания химиотерапии. Для исследования была рандомизирована 281 пациентка.

World Peace!

Лечение с использованием трипторелина ассоциировалось с наличием значительного риска развития ранней менопаузы (ОШ 0,28; 95% ДИ 0,14–0,59; P < 0,001). Преждевременная менопауза возникала после применения только химиотерапии в 25,9% случаев и в 8,9% случаев после химиотерапии с трипторелином. Во втором РКИ (рандомизированное контролируемое исследование) POEMS/S0230 схожие результаты лечения были продемонстрированы при использовании агониста ГнРГ — гозерелина [119]. В этом исследовании участвовали 218 пациенток с ER-отрицательными и PR-отрицательными типами рака молочных желез с I по IIIa стадии, которые проходили химиотерапию с циклофосфамидом, и 135 пациенток были включены в итоговый анализ. Пациентки были рандомизированы либо для адъювантной терапии с гозерелином либо без него. Гозерелин в дозе 3,6 мг вводили в течение 1 недели до начала курса химиотерапии и затем каждые 4 недели во время проведения химиотерапии с финальной дозой через 2 недели после окончания последнего курса химиотерапии. Основная цель заключалась в том, чтобы сравнить частоту преждевременной недостаточности яичников в двух группах пациенток. Овариальная недостаточность определялась как аменорея, в течение последних 6 месяцев, при наличии постменопаузального уровня ФСГ в последние 2 года. В группе без адъювантной терапии у 15 из 69 пациенток (22%) возникла овариальная недостаточность, в сравнении с 5 из 66 (8%) пациенток в группе с применением гозерелина (ОШ 0,30; 95% ДИ 0,09–0,97).

Криоконсервация и трансплантация овариальной ткани

Забор овариальной ткани перед началом противоопухолевой терапии может оказаться единственной возможностью сохранения фертильности у девочек препубертатного возраста, у которых нет достаточно времени для лечения при помощи ВРТ перед началом противоопухолевой терапии, или которые не смогут перенести супрафизиологическую гормональную нагрузку, применяемую при ВРТ. После забора овариальную ткань подвергают криоконсервации, ее можно использовать для трансплантации, как только пациентка будет признана излечившейся от рака. И хотя цель современного подхода состоит в том, чтобы сохранить фрагменты коркового слоя яичников, в настоящее время разрабатываются технологии, которые позволяли бы замораживать яичник целиком с целью дальнейшей трансплантации с осуществлением сосудистого анастомоза [120, 121]. Цель трансплантации овариальных тканей состоит в том, чтобы восстановить фертильность и функцию эндокринной системы. Впервые трансплантацию человеческой овариальной ткани провели в рамках серии гетерологических пересадок, используя свежую ткань коркового слоя либо яичник целиком. Трансплантация такого рода была проведена женщинам с преждевременной недостаточностью яичников от их здоровых монозиготных сестер-близнецов; всего было исследовано 9 пар близнецов [122]. В результате гетерологической пересадки свежей овариальной ткани было достигнуто 14 беременностей и 11 живорождений у 7 из 9 реципиентов [122]. В программах онкофертильности овариальную ткань криоконсервируют и хранят в течение неограниченного времени до пересадки [123]. На сегодняшний день после проведения процедуры трансплантации овариальной ткани произошло 95 живорождений по всему миру [8].

Все живорождения у людей произошли в результате ортотопической овариальной трансплантации, при которой овариальная ткань была трансплантирована либо в исходное местоположение на оставленный яичник, либо рядом с воронкотазовой связкой или яичниковой ямкой [124]. Возможности гетеротопической трансплантации на сегодняшний день активно исследуются. При таком виде трансплантации овариальную ткань пересаживают подкожно в разные места тела, включая плечелучевую фасцию предплечья или под влагалище прямой мышцы живота [125–127]. Гетеротопическая трансплантация — весьма привлекательная опция, так ее можно провести у пациентов, которые прошли лучевую терапию малого таза и у которых яичники могут быть рубцово изменены; такой вариант трансплантации также позволяет легче отслеживать развитие фолликулов [124]. На сегодня гетеротопическая трансплантация у женщин дает весьма обнадеживающие результаты: восстановление эндокринной функции, рост фолликулов, получение пригодных для оплодотворения гамет, возможность влиять на преимплантационное развитие эмбриона [125, 127, 128]. Несмотря на это, согласно сообщениям, человеческие биохимические беременности случились в результате получения гамет после гетеротопической трансплантации, данные о живорождениях отсутствуют [129]. Другая сфера активных исследований сегодня — это активация функции яичника *in vitro* (IVA), процедура, разработанная для того, чтобы задействовать активность сохранившихся фолликулов у пациенток с первичной овариальной недостаточностью [130]. При IVA происходит обработка яичниковой ткани активаторами Akt-пути перед трансплантацией; в результате было достигнуто несколько живорождений [131–134]. Однако эффективность, безопасность и механизмы процедуры IVA требуют дальнейшего изучения.

Существуют некоторые риски и обеспокоенность относительно пересадки овариальной ткани. Довольно сложно оценить реальный эффект от данной технологии, потому что, несмотря на то что по всему миру появляются сообщения об увеличивающейся частоте живорождений после данной процедуры, неизвестно общее количество трансплантаций, часть которых могла не достичь успеха. К тому же невозможно предсказать число, качество и распределение фолликулов внутри ткани коркового слоя каждой пациентки, а также неизвестно, сколько пересаженные ткани будут функционировать. Наконец, отсутствуют надежные методы, позволяющие определить наличие остаточных раковых клеток в овариальной ткани, и, таким образом, существует неизбежный риск обратного переноса раковых клеток при трансплантации [135–139]. Получение определенных данных по результатам трансплантации овариальной ткани — это медленный процесс, потому

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

что могут пройти десятилетия перед тем, как дети, чья ткань была заморожена, захотят или смогут ей воспользоваться.

Созревание *in vitro*

IVM — это процедура, которая включает в себя забор незрелых ооцитов из растущих антральных фолликулов из минимально стимулированных или нестимулированных яичников [140, 141]. Эти ооциты находятся внутри ооцит-кумулюсного комплекса (ОКК), а потом содержатся в лаборатории до полного созревания перед тем, как подвергнуться криоконсервации или оплодотворению. Незрелые ооциты могут быть аспирированы *in vivo* из нестимулированных или мягко стимулированных яичников. Кроме того, сообщается, что частота живорождений после использования яйцеклеток, прошедших через процедуру IVM, достигла приблизительно 40% [140, 141]. Процедура IVM также может быть проведена *ex vivo* в комбинации с криоконсервацией овариальной ткани [142, 143]. В этом случае препаровка полосок ткани коркового слоя разрушает маленькие антральные фолликулы в мозговом слое, высвобождая ОКК, которые можно использовать для IVM. Данный подход использовался для получения дополнительных зрелых яйцеклеток от женщин (препубертатного и постпубертатного возраста), которые в ином случае могли бы быть утилизированы в рамках стандартной процедуры криоконсервации овариальной ткани; имеются сообщения о наступивших беременностях [142]. И хотя изначальные данные по IVM весьма многообещающие, цельного понимания о качестве и репродуктивном потенциале гамет, которые не достигли полного созревания *in vivo*, недостаточно. Эта нехватка знаний наиболее ярко выражена в отношении девушек препубертатного возраста и требует дальнейшего изучения.

Методы сохранения фертильности у мужчин

Технологии сохранения фертильности у мужчин в целом более осуществимы и практически применимы, а также менее инвазивны, чем технологии, применяемые в отношении женщин. Это различие обусловлено тем, что большинство мужчин имеют возможность предоставить образцы спермы с жизнеспособными сперматозоидами для криоконсервации. Для достижения биологического отцовства достаточно сохранить небольшое количество сперматозоидов, которые впоследствии могут быть использованы для ЭКО или ИКСИ у пациента, перенесшего рак. Однако у некоторых пациентов может наблюдаться анэякуляция (неспособность к семяизвержению), аспермия (нехватка антеградного эякулята), ретроградная эякуляция, некроспермия (присутствие только мертвых сперматозоидов в эякуляте) или азооспермия. Каждый из этих сценариев может негативно сказываться на применении стандартных мер по сохранению фертильности, и, следовательно, требует более инвазивного, а иногда и исследовательского подхода. К счастью, арсенал средств, который обычно используется для лечения подобных состояний, может применяться и в программах сохранения фертильности (см. табл. 33.3, рис. 33.2, 33.3). Далее следует обзор современных методов сохранения мужской фертильности.

Экранирование яичек

Экранирование гонад является одним из методов сохранения фертильности у мужчин, которым необходимо пройти курс лучевой терапии. Как и для женщин, экранирование гонад для мужчин — это весьма важный элемент лучевой терапии, направленной на область тазовых органов и нижние отделы живота, так как в результате рассеивания радиации может произойти значительное облучение гонад.

Мастурбация/эякуляция

Эякулят — наиболее предпочтительный источник сперматозоидов для криоконсервации. Сначала мужчины, которым нужно собрать сперму, пытаются сделать это при помощи мастурбации. Для этого их обычно просят воздерживаться от эякуляции в течение 2–3 дней до назначенного времени сбора образцов. Пациентам запрещается использовать лубриканты, гели или слюну во время процесса сбора спермы, так как все эти жидкости обладают сперматотоксическими свойствами. Сбор спермы может быть произведен амбулаторно или стационарно. В условиях проведения противоопухолевой терапии важно тщательно контролировать процесс сбора спермы. У мужчин, у которых был диагностирован рак, при проведении диагностических и терапевтических процедур обычно используют наркотические и седативные препараты, а они в свою очередь могут затруднять процесс сбора спермы. Также важно убедить пациента, что при проведении процедуры сбора спермы ему гарантируется соблюдение конфиденциальности и уважения к личному пространству, потому что состояние тревоги и беспокойства может помешать сбору образцов спермы при помощи мастурбации.

Метод пенильной вибрационной стимуляции (виброэякуляция)

Некоторые мужчины по достижении климакса начинают испытывать затруднения при попытке собрать сперму методом мастурбации. Факторами риска являются: прием наркотических и седативных препаратов, периферическая нейропатия, значительный отек тазовой, паховой или генитальной области. Перенесенные хирургические вмешательства и/или травмы таза, а также сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе тоже повышают риск возникновения затруднений при сборе эякулята. Для таких случаев существует метод пенильной вибрационной стимуляции (PVS), который способствует возникновению эякуляторного рефлекса в ответ на тактильный стимул. Для осуществления PVS вибростимулятор размещают на вентральной поверхности головки пениса. Коммерчески доступные вибростимуляторы обладают набором частот или амплитуд действия, позволяя пациентам изменять эти параметры в зависимости от предпочитаемого стимуляторного воздействия. При наличии у пациента отека, периферической нейропатии или других заболеваний необходимо учитывать эти особенности и оказывать

World peace!

минимальное тактильное воздействие на пенис, так как повреждение кожи полового члена или его травмирование могут произойти без ведома самого пациента. Обычно пациенты способны использовать PVS самостоятельно или совместно с партнером. При отсутствии желаемого эффекта работник здравоохранения может помочь осуществить процедуру PVS.

Электроэякуляция

В некоторых случаях вибростимуляция не помогает достичь нужного эффекта. В этих условиях можно воспользоваться методом электроэякуляции (EEJ). Процедура EEJ запускает процесс выработки эякулята путем применения ректального зонда, который ритмичным образом подает электрический ток к тазовым структурам. В результате электростимуляции семенных желез, предстательной железы, а также тазовых нервов происходит антеградное семяизвержение из мочеиспускательного канала. В некоторых случаях может происходить ретроградная эякуляция, при которой сперма попадает в мочевой пузырь. Учитывая такую возможность, среда для промывания спермы должна быть введена в мочевой пузырь до начала процедуры электроэякуляции, а мочевой пузырь в свою очередь должен быть опорожнен по окончании процедуры через катетер, чтобы гарантировать отбор наиболее подвижных сперматозоидов. Обычно процедура EEJ проводится с применением анестезии, кроме пациентов с полным повреждением спинного мозга. Во время проведения процедуры необходимо внимательно следить за ректальной температурой пациента, чтобы избежать ожогов слизистой. Непосредственно перед и сразу после процедуры EEJ проводится аноскопия. Настоятельно рекомендуется осуществлять, таким образом, контроль за состоянием слизистой прямой кишки. Как отмечалось в предыдущем разделе о процедуре PVS, этот метод рекомендован при анэякуляции у пациентов, которые принимают наркотические или седативные медикаментозные препараты, а также у мужчин с периферической нейропатией или у тех, кто перенес хирургическое вмешательство или травму таза. Кроме того, данная процедура рекомендована и тем пациентам, у которых есть выраженный отек области таза, паха или гениталий.

Восстановление ретроградного эякулята из мочи

Как упоминалось ранее, у некоторых больных происходит ретроградная эякуляция — эякулят попадает в мочевой пузырь вместо того, чтобы антеградно извергнуться наружу через уретру. Риск возникновения ретроградной эякуляции характерен для пациентов с автономной нейропатией, для больных с повреждением симпатического нервного сплетения в результате ранее перенесенного хирургического вмешательства (иссечение ретроперитонеального лимфатического узла или удаление органов малого таза), а также для пациентов с недостаточностью шейки мочевого пузыря, включая перенесших соответствующее вмешательство. В целом, мочевой пузырь — это враждебная среда для сперматозоидов, так как моча обладает высокой степенью сперматотоксичности. В некоторых случаях симпатомиметики типа псевдоэфедрина могут способствовать процессу восстановления эякуляции из ретроградной в антеградную. Однако в тех случаях, когда медикаментозная терапия бессильна, получение подвижных сперматозоидов из мочевого пузыря может быть достигнуто путем введения в него среды для промывания (непосредственно перед эякуляцией после предварительного опорожнения). После эякуляции среда для промывания может выйти вместе с первым позывом к мочеиспусканию либо ее можно получить путем катетеризации мочевого пузыря. Затем среда подвергается центрифугированию. Центрифугат смешивают со специальной средой и замораживают.

Хирургические методы извлечения сперматозоидов

На сегодняшний день доступен целый ряд способов хирургического извлечения сперматозоидов, позволяющих осуществить забор образцов из ткани яичек или их придатков. Хирургическое извлечение сперматозоидов в основном подходит для пациентов с непроходимостью семявыводящих протоков, с эякуляторной дисфункцией, не поддающейся процедурам PVS и/или EEJ, а также для пациентов с некроспермией или необструктивной азооспермией. Сегодня многие медицинские центры могут осуществлять забор сперматозоидов у пациентов перипубертатного возраста, а также у пациентов с нарушением полового развития (DSD), например с синдромом Клайнфельтера. Доступны разнообразные процедуры по извлечению сперматозоидов, и обычно хирург решает, какой подход выбрать в том или ином случае. У мужчин с обструктивной формой азооспермии непроходимость в системе семявыносящих путей не дает сперматозоидам попасть в эякулят. Это состояние может быть следствием предшествующей вазектомии, и такие пациенты могут хотеть сохранить фертильность после того, как у них был диагностирован рак. У таких пациентов эякулят не содержит сперматозоидов, поэтому возможно их извлечение из придатка яичка (чрескожная аспирация сперматозоидов [PESA] или микрохирургическая аспирация [MESA]) или из самого яичка (микрохирургическое извлечение сперматозоидов [micro-TESE], извлечение сперматозоидов [TESE], или тонкоигольная чрескожная аспирация сперматозоидов [TFNA]). Как правило, вероятность получения сперматозоидов у пациентов с обструкцией достаточно высока, но системный ответ на рак может значительно подавлять выработку спермы в некоторых случаях.

У мужчин с необструктивной азооспермией выработка спермы является основной проблемой. Необструктивной тип азооспермии может возникнуть из-за эндокринных нарушений, таких как гипогонадизм, который очень часто ассоциируется с опухолевыми заболеваниями. Ранее в данной главе было сказано о том, что низкий уровень тестостерона часто отмечается у больных раком еще до начала противоопухолевой терапии. Гипогонадизм также может быть результатом употребления наркотических веществ, что приводит к подавлению секреции ЛГ и снижению выработки

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

тестостерона клетками Лейдига. Другой распространенной причиной возникновения необструктивной азооспермии считается гибель половых клеток. Это может случиться у мужчин после фебрильного системного ответа на раковое заболевание, например, такое иногда случается при лимфоме. У таких пациентов при подготовке к криоконсервации сперматозоидов часто обнаруживается либо необструктивная форма азооспермии либо некроспермия. Наконец, у мужчин с раком яичек иногда обнаруживается необструктивная азооспермия. У некоторых пациентов нарушение сперматогенеза может быть следствием местной воспалительной реакции на новообразование в яичках; у других пациентов отсутствие половых клеток может предшествовать развитию рака.

Для всех мужчин с необструктивной формой азооспермии основная цель проводимых процедур — это выделить и извлечь сперматозоиды из тестикулярной ткани. Процедура онко-TESE, описанная Schrader и другими, подразумевает хирургическое извлечение сперматозоидов из яичка больного раком с азооспермией [144]. Большинство врачей предпочитают в таких случаях процедуру микро-TESE, так как микрохирургический подход позволяет провести доскональный осмотр семенных канальцев с целью выявления расширенных непрозрачных канальцев, в которых часто содержатся сперматозоиды. Врачам следует иметь в виду, что сперматогенез — это процесс «очаговый» и гетерогенный, поэтому очень важно, чтобы осмотр проводился технически аккуратно и методично. Как указывал Schrader с соавторами, по опубликованным данным частота извлечения сперматозоидов с использованием процедуры онко-TESE приблизительно равняется 50% [144].

Криоконсервация тестикулярной ткани

В то время как зрелая ткань яичек используется для сохранения фертильности путем получения из нее половых клеток, пригодных для ЭКО, то, насколько мы знаем, криоконсервированная незрелая (препубертатная) тестикулярная ткань может быть использована для восстановления фертильности только путем созревания содержащихся в ней клеток после хранения в течение некоторого времени. Однако криоконсервация тестикулярной ткани — это единственная возможность для сохранения фертильности у больных раком препубертатного возраста, которые не могут предоставить образец спермы и чьи яички еще пока не содержат зрелых сперматозоидов, которые можно было бы извлечь хирургическим путем и криоконсервировать. С этой целью технология криоконсервации незрелой ткани яичек разрабатывается в качестве экспериментального способа сохранения фертильности и все чаще применяется как за рубежом, так и в США [11, 12, 145].

Роль транспортировки, криоконсервации и хранения гамет и репродуктивной ткани в сохранении фертильности

Криоконсервация — это основной метод сохранения фертильности, так как репродуктивные ткани отбираются перед началом лечения, которое может негативно отразиться на фертильности пациента, и должны храниться до окончания лечения [146]. По мере расширения арсенала методов сохранения фертильности у мужчин и женщин растет потребность в разработке методов долгосрочного хранения различных типов клеток (ооциты, яйцеклетки, сперматогонии, сперматиды, сперматозоиды и эмбрионы) и тканей, содержащих подобные типы клеток (тестикулярная ткань, овариальная ткань и фолликулы) [147, 148]. Несмотря на некоторый успех в области сохранения сперматозоидов путем лиофилизации, большинство тканей органов репродуктивной системы хранятся с использованием техники криоконсервации [149–151]. Как правило, использование этого метода подразумевает понижение физиологической температуры тканей до температуры ниже нуля, а также их хранение в условиях установленной температуры длительное время. Кроме того, предполагается, что после разморозки ткани должны восстановить свою жизнеспособность. Из-за того, что клетки и ткани репродуктивной системы отличаются по своим размерам, количеству, составу и структуре, единого протокола по проведению криоконсервации не существует. Успех данной технологии сильно зависит от места проведения процедуры, поэтому пациентов следует направлять в специализированные центры с подготовленным персоналом, который может обеспечить профессиональный подход с учетом специфики заболевания и ситуации.

Криоконсервация яйцеклеток, сперматозоидов и эмбрионов считается стандартной технологией, применяемой в области ВРТ. Обычно применяют два типа криоконсервации — это медленная заморозка и витрификация [146, 152]. При медленной заморозке клетки и ткани инкубируются со средой с низкой концентрацией криопротекторов, и при медленном охлаждении происходит уменьшение количества межклеточной жидкости. Основная опасность медленной заморозки состоит в том, что во время замораживания и размораживания существует вероятность образования кристаллов льда [148]. Витрификация была разработана как раз для того, чтобы избежать этого; при данном методе клетки и ткани выдерживают в растворе с высоким содержанием криопротекторов, а затем погружают в жидкий азот. Витрификация — это простой, быстрый и экономичный способ криоконсервации; однако основной его недостаток — это то, что он проводится в открытой системе, в которой клетке и ткани находятся в непосредственном контакте с жидким азотом [151]. Текущая задача состоит в том, чтобы разработать эффективную закрытую систему для обеспечения безопасности проведения процедуры. Независимо от того, какой метод используется, самым большим риском является повреждение консервируемого материала во время охлаждения или размораживания. Считается, что продолжительное хранение несет низкий риск повреждения образцов [146].

С недавних пор экспериментальные технологии криоконсервации овариальной и тестикулярной ткани получили распространение в сфере сохранения фертильности, особенно в отношении больных препубертатного возраста, чьи гаметы еще не созрели [153,

World peace!

154]. Заморозка и разморозка тканей и отдельных клеток — это сложный процесс, потому что его следует выполнять так, чтобы сохранить межклеточные взаимодействия в специфичной для данной ткани структуре. Важно, чтобы трансплантация размороженных тканей обеспечила восстановление эндокринной и репродуктивной функции. Должны быть сохранены как соматические (у мужчин — клетки Лейдига и клетки Сертоли; у женщин — гранулезные, кумулюсные и тека-клетки), так и половые клетки (у мужчин — сперматогонии и сперматиды; у женщин — ооциты), а также их расположение внутри тканей. Ткани гонад могут сохраняться в виде суспензии клеток, фрагментов тканей или целых органов. Криоконсервация овариальной и тестикулярной ткани может быть осуществлена на территории той же клиники, где она была взята, либо, если соответствующих специалистов в данной клинике нет, можно осуществить транспортировку ткани в другую клинику при низких температурах в пределах 20–24 ч [155]. Большинство тканей замораживают с использованием протокола медленной заморозки, несмотря на то, что оптимистичные результаты, включая живорождения, были получены и при витрификации [123, 132, 156]. Наряду с криоконсервацией возникает необходимость в развитии и улучшении методов трансплантации или выделения незрелых гамет из размороженной ткани с последующим их созреванием *in vitro*. Как уже говорилось, после проведения трансплантации замороженной и размороженной ткани коркового слоя яичника было описано 95 случаев живорождений [8]. Напротив, что касается трансплантации тестикулярной ткани, подобных данных нет. Внедрение микроинъекционных технологий позволило выделять половые клетки на разных стадиях развития из тканей яичек у мужчин и затем использовать их для оплодотворения. Например, даже при небольшом количестве и низком качестве сперматозоидов можно достичь наступления беременности и живорождения с помощью сперматозоидов, полученных из эякулята, тестикулярной ткани или семявыводящих протоков [157]. Кроме того, можно осуществить инъекции незрелых круглых сперматид [159]. Для получения информации о дополнительных возможностях сохранения фертильности см. раздел «Новые методы сохранения фертильности».

Оценка репродуктивного потенциала до, во время и после противоопухолевой терапии

Оценку репродуктивной функции пациента в программах онкофертильности лучше всего осуществлять перед началом противоопухолевой терапии, потому что это позволит предсказать степень уязвимости репродуктивной функции и вероятность ее восстановления [159]. Такое понимание в конечном счете поможет с выбором оптимального метода сохранения фертильности. Оценка репродуктивной функции после проведения противоопухолевой терапии может показать, существует ли потенциал для восстановления естественной фертильности или пациенту стоит полагаться на ранее проведенные мероприятия по сохранению фертильности.

У женщин понятие овариального резерва определяется как функциональный потенциал яичников, который отражается количеством и качеством ооцитов, в них содержащихся [160]. Несмотря на то что нет единого прогностического маркера овариального резерва, предложено несколько тестов (*табл. 33.4*) [81, 161]. Уровень АМГ в сыворотке крови на сегодняшний день является одним из наиболее точных маркеров для оценки овариального резерва [162–165]. АМГ вырабатывается гранулезными клетками в развивающихся овариальных фолликулах [166, 167], при этом уровень АМГ не зависит от дня менструального цикла, наличия беременности и приема оральных контрацептивов [167]. После 37 лет уровень АМГ в крови начинает стремительно сокращаться, и такое падение обычно предшествует менопаузе и связано с ее началом [168, 169]. Исследование, в котором оценивалось несколько гормональных маркеров возраста, проводилось с участием женщин с регулярной менструацией. По результатам исследования было обнаружено, что уровень АМГ оказался наиболее точным предиктором начала менопаузы в течение ближайших четырех лет [169]. Уровень АМГ также коррелирует с количеством антральных фолликулов (подсчет антральных фолликулов [ПАФ]), который осуществляется путем подсчета фолликулов диаметром от 2 до 10 мм с использованием трансвагинального УЗИ [169, 170]. Высокая степень корреляции между уровнем АМГ и ПАФ была подтверждена в клинических исследованиях [170–172]. Один из наиболее точных маркеров возраста яичников, соотносимого с овариальным резервом, — это количество небольших антральных фолликулов [170]. Также было показано, что уровень АМГ и ПАФ при совместном анализе позволяет определить количество примордиальных фолликулов независимо от возраста пациентки [173]. Таким образом, уровень АМГ в сыворотке крови и уровень ПАФ совместно являются надежными индикаторами возраста яичников и имеющегося овариального резерва.

Использование значений уровня АМГ и ПАФ для определения овариального резерва было эффективно применено в программах онкофертильности, принимая во внимание, что различные методы лечения рака сокращают пул фолликулов [163, 174–176]. Клинические исследования продемонстрировали, что показатели АФГ и ПАФ после проведения противоопухолевой терапии сильно коррелировали между собой и были значительно ниже, чем у пациентов, не болеющих раком [163, 172, 177]. В недавнем лонгитюдном исследовании показатели ПАФ, овариального резерва и уровни ФСГ, ЛГ, ингибина А и В, эстрогена и АМГ сравнивались у регулярно менструирующих пациенток с раком груди (22–42 лет) и без рака [178]. Это исследование продемонстрировало, что несмотря на то, что у пациенток с раком перед применением противоопухолевой терапии был нормальный овариальный резерв, после лечения у них наблюдалось значительное понижение ПАФ и сильное сокращение уровня АМГ. Корреляция АМГ и ПАФ со сниженным овариальным резервом имеет ключевое значение в процессе принятия решения о сохранении фертильности. Важно отметить, что

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 33.4. Стандартные клинические тесты* для оценки женского и мужского репродуктивного потенциала

Наименование теста	Описание и значимость
Женщины	
Антимюллеров гормон (АМГ)	Тест проводится в любой день менструации для определения уровня АМГ в крови. АМГ вырабатывается гранулезными клетками растущих фолликулов в яичниках. Указывает на размер фолликулярного пула в яичниках (низкий уровень коррелирует с небольшим количеством растущих фолликулов). Этот тест лучше всего проводить совместно с ПАФ
Определение уровня эстрадиола на 3-й день менструального цикла	Тест проводится на 3-й день менструального цикла для определения уровня эстрадиола в крови. Эстрадиол вырабатывается гранулезными клетками яичников и корой надпочечников. Высокий уровень эстрадиола может подавлять продукцию ФСГ или вызывать проблемы с овуляцией. Всегда проводится совместно с определением уровня ФСГ на 3-й день цикла для повторного подтверждения теста на уровень ФСГ
Определение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) на 3-й день менструального цикла	Тест проводится на 3-й день менструального цикла для определения уровня ФСГ. ФСГ синтезируется и секретируется передней долей гипофиза. Высокий уровень ФСГ коррелирует с небольшим количеством яйцеклеток в яичниках. Несмотря на то что высокий уровень ФСГ коррелирует с небольшим количеством яйцеклеток в яичниках, нормальный уровень ФСГ не обязательно означает достаточное количество яйцеклеток. Проводится совместно с анализом на эстрадиол.
Подсчет антральных фолликулов (ПАФ)	Проводится с использованием трансвагинального УЗИ, при котором ведется подсчет антральных фолликулов диаметром 2–10 мм. Коррелирует с количеством «спящих» примордиальных фолликулов в яичниках. Указывает на то, сколько ооцитов может быть получено в результате КСЯ с целью криоконсервации ооцитов или эмбрионов
Оценка овариального резерва	Трансвагинальное УЗИ помогает измерить длину, ширину и толщину обоих яичников. Размер яичников уменьшается с возрастом пациентки, поэтому уменьшенный яичник может означать сниженный овариальный резерв
УЗИ матки	УЗИ используется для оценки размера и формы, расположения и толщины эндометрия матки. Отклонения от нормы в данных параметрах могут влиять на имплантацию и возможность зачатия или могут свидетельствовать о повышенном риске самопроизвольного выкидыша
Тест с нагрузкой кломифена цитратом	Определяют концентрацию базального ФСГ и эстрадиола. Затем пациентке в течение 5 дней вводят 100 мг кломифена и затем на 10-й день цикла определяют уровень ФСГ, ЛГ и эстрадиола. Повышенный уровень ФСГ на 10-й день цикла свидетельствует о сниженном овариальном резерве. Этот тест помогает обнаружить сниженный овариальный резерв у пациенток с нормальным базальным уровнем ФСГ. Клиническая ценность данного теста спорна в свете более новых тестов, например теста на АМГ
Менструация	Восстановление нормальных менструаций у пациентки либо ее отсутствие после проведенного лечения. Восстановление менструаций может указывать на восстановление фертильности. Восстановление менструаций не гарантирует восстановления овуляции или способности к зачатию. Не позволяет оценить возможность наступления ранней менопаузы
Мужчины	
Анализ спермы	Параметры для измерения: объем эякулята, кислотность, концентрация сперматозоидов, подвижность сперматозоидов, морфология сперматозоидов. Эти параметры могут оцениваться в динамике для оценки функции тестикул и получения представления о репродуктивном потенциале
Определение уровня ФСГ в сыворотке крови	Уровень ФСГ для оценки процесса сперматогенеза. ФСГ синтезируется и секретируется передней долей гипофиза. Повышенный уровень ФСГ (> 7,0 мМе/мл) может сигнализировать о нарушении сперматогенеза
Определение уровня тестостерона в сыворотке крови	Тестостерон вырабатывается яичками в ответ на выброс ЛГ из передней доли гипофиза. Тестостерон присутствует в высокой концентрации в яичках и необходим для сперматогенеза. Низкий уровень тестостерона может означать дисфункцию оси HPG. При низком уровне тестостерона следует измерить уровень ЛГ и пролактина. При наличии ожирения следует измерить уровень эстрадиола
Нарушение ДНК сперматозоидов	Измеряется несколькими способами, включая анализ структуры хроматина в сперматозоидах, COMET-анализ, TUNEL-анализ, анализ индекса фрагментации ДНК (DFI), метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и метод изучения дисперсии хроматина в сперматозоидах (SCD). Нарушения ДНК сперматозоидов обычно появляются во время курса противоопухолевой терапии, но со временем исчезают. Пациенты должны консультироваться со своим лечащим врачом для определения подходящего времени для возобновления попыток достижения беременности после проведения противоопухолевой терапии. Во многих случаях существуют определенные периоды для начала применения лечения, когда возобновление попыток достижения беременности не рекомендуется из-за риска поломки ДНК. Целесообразность данных тестов противоречива

*Все клинические и лабораторные тесты должны сопровождаться тщательным анализом анамнеза пациента и полным физикальным осмотром. (Данные из: Duncan FE, Jozefik JK, Kim AM, Hirshfeld-Cytron J, Woodruff TK: The gynecologist has a unique role in providing oncofertility care to young cancer patients. *US Obstet Gynecol* 6: 24–34, 2011; and Meistrich ML: Male gonadal toxicity. *Pediatr Blood Cancer* 53:261–266, 2009.)

АМГ обнаруживается у женщин всех возрастов и является клинически значимым маркером повреждения яичников при проведении противораковой терапии [179–181].

Невзирая на то что АМГ и ПАФ считаются одной из лучших тест-комбинаций для прогнозирования овариального резерва, помимо этого используется ряд других тестов для оценки женского репродуктивного статуса, включая определение уровней ФСГ и эстрадиола на третий день цикла (см. табл. 33.4) [86, 162]. Это важно для оценки не только фертильности, но и эндокринного статуса, потому что дисфункция

в этой области может привести к тяжелым симптомам, например, приливам, снижению плотности костной ткани и угасанию сексуальной функции [161, 182, 183]. Проведение динамических тестов, таких как тест с нагрузкой кломифена цитратом, также применяется для диагностики возможности овуляции. Весьма важно при этом сообщить пациентке, что возвращение нормальной менструации после гонадотоксичной терапии не всегда свидетельствует о возобновлении репродуктивной функции, потому что все еще сохраняется вероятность ановуляции или сниженного овариального резерва [184, 185].

Учитывая тот факт, что большинство мужчин могут представить образцы спермы для анализа, оценка репродуктивного потенциала на протяжении курса противоопухолевой терапии у них обычно проходит проще, чем у женщин. Стандартные клинические анализы для оценки мужского репродуктивного потенциала представлены в табл. 33.4. Объем эякулята, концентрацию сперматозоидов, их подвижность и морфологию можно мониторировать в динамике, чтобы отслеживать функцию тестикул и получить представление об их репродуктивном потенциале. Уровни ФСГ в сыворотке крови дает представление о сперматогенезе, и повышение уровня данного гормона (> 7,0 мМе/мл) свидетельствует о нарушении этого процесса. Кроме того, в ответ на выброс ЛГ из передней доли гипофиза происходит выработка тестостерона в яичках, и низкие уровни ФГС могут означать дисфункцию оси HPG. За последние несколько лет проблема повреждения ДНК сперматозоидов после применения противоопухолевой терапии привлекла большое внимание, и в настоящее время коммерчески доступны многочисленные методы оценки степени разрывов ДНК. К таким тестам относятся анализ структуры хроматина в сперматозоидах, COMET-анализ, TUNEL-анализ, анализ индекса фрагментации ДНК (DFI), метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и метод изучения дисперсии хроматина в сперматозоидах (SCD). Meistrich в своем обзоре обсуждает повреждение ДНК из-за проведения противоопухолевой терапии [161]. Несмотря на то что частота повреждений ДНК и анеуплоидий часто повышается во время проведения противоопухолевой терапии, в большинстве случаев со временем эти изменения исчезают. Кроме того, многочисленные работы показали отсутствие повышения генетических аномалий или дефектов при рождении у потомства пациентов, перенесших рак, в сравнении с теми, кого не коснулось онкозаболевание [186–189]. Как замечает Meistrich, большинство беременностей в вышеупомянутых исследованиях были достигнуты сразу после завершения противоопухолевой терапии [188]. И хотя в целом, эти клинические и лабораторные тесты для определения мужского и женского репродуктивного потенциала являются информативными, они должны сопровождаться тщательным анализом анамнеза пациента и полным физикальным осмотром. Также важно сообщить пациентам, что результаты этих тестов не гарантируют наступления беременности — окончательного доказательства фертильности [160, 162, 164].

Риски и ограничения технологий сохранения фертильности

Независимо от того, какой метод сохранения фертильности используется, пациента необходимо проконсультировать касательно всех ограничений и рисков, которые могут возникнуть при использовании данного метода. ВРТ процедуры, которые широко используются в условиях онкофертильности, не гарантируют живорождения даже у пациентов без онкологических заболеваний. Кроме того, существуют потенциальные риски, связанные с процедурами ВРТ. Было высказано предположение, что дети, рожденные в результате одноплодной беременности после ЭКО, могут иметь повышенный риск низкой массы тела при рождении и перинатальной смертности; также существует риск преждевременных родов [190]. Процедуры ВРТ также ассоциируются с 10-кратным увеличением количества многоплодных родов в сравнении с естественным зачатием [190]. К тому же с ВРТ процедурами связывают три нарушения геномного импринтинга — синдром Беквита–Видемана, синдром Ангельмана и синдром материнского гипометилирования [191].

Больные раком могут воздерживаться от участия в программах онкофертильности из-за потенциального негативного влияния, оказываемого на здоровье матери и ребенка. В частности, они могут опасаться возможности возникновения рецидива во время беременности. Однако многочисленные исследования свидетельствуют, что даже у женщин с такими гормонозависимыми злокачественными опухолями, как рак груди, неблагоприятных последствий в виде рецидива рака или сокращения длительности выживания в связи с беременностью не наблюдается [192]. Также весьма обнадеживает информация о том, что дети, рожденные от больных раком, не подвержены повышенному риску генетических аномалий, врожденных дефектов или раковых заболеваний в сравнение с детьми, рожденными от родителей без онкологических заболеваний [193]. При этом пациентки, которым проводилась лучевая терапия органов малого таза, могут иметь повышенный риск невынашивания, рождения ребенка с низкой массой тела, а также преждевременных родов [193–195].

Пациенты, перенесшие рак, могут также опасаться того, что их заболевание перейдет к их потомству, несмотря на то что лишь 5–10% всех раковых заболеваний считаются передающимися по наследству [196]. Для тех, у кого форма рака является наследственной, единственным способом уменьшения риска потенциальной передачи данной генной мутации — это совместить программу по сохранению фертильности с преимплантационным генетическим тестированием (ПГТ). При ПГТ анализ проводится путем биопсии эмбриона на преимплантационной стадии развития с тем, чтобы только эмбрионы без мутаций были перенесены в матку [197]. ПГТ используется для проведения скрининга на предрасположенность к некоторым раковым генным мутациям, включая аденоматозный полипоз толстой кишки, нейрофиброматоз II типа (НФ2) и наследственную форму рака груди (BRCA1 и BRCA2) [198].

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Особые случаи в программах онкофертильности

Педиатрия (пациенты препубертатного и пубертатного возраста)

Тогда как у мужчин и женщин репродуктивного возраста, больных раком, есть возможность сохранения фертильности путем криоконсервации образцов сперматозоидов, яйцеклеток и эмбрионов, у пациентов препубертатного и пубертатного возраста возможности сохранения фертильности ограничены, как это показано на *рис. 33.4*. По достижении мальчиком периода полового созревания, он может сдать образцы зрелых сперматозоидов в банк спермы. Однако для мальчиков препубертатного возраста доступны только экспериментальные или более инвазивные методы, включая электроэякуляцию, проводимую под наркозом, а также сбор незрелых сперматозоидов хирургическим путем, либо с помощью способа криоконсервации тестикулярной ткани. У девочек постпубертатного возраста криоконсервация яйцеклеток или эмбрионов является наиболее эффективным способом сохранения фертильности; однако отсутствие мужчины-партнера представляет собой серьезное препятствие, и этот процесс может стать эмоционально и физически тяжелым для девушек и их семей. Для девочек препубертатного возраста единственной опцией является криоконсервация овариальной ткани. К тому же в соответствующих случаях риск бесплодия может быть уменьшен как у мальчиков, так и у девочек путем экранирования гонад во время лучевой терапии и использования хирургических технологий по сохранению фертильности.

Независимо от статуса сохранения фертильности, все пациенты юношеского и препубертатного возраста, которые подвергались воздействию гонадотоксической противоопухолевой терапии, должны проходить ежегодный медицинский контроль для отслеживания наступления половой зрелости, менструации или беременности, а также для оценки сексуальной функции и для проведения осмотра мочеполовой системы. Для тех пациентов, у кого существует риск развития гипогонадизма, необходимо провести определение уровней ФСГ, ЛГ, тестостерона у мальчиков и эстрогена у девочек. У мальчиков также можно провести анализ спермы для оценки фертильности. У девочек, которые получали облучение органов малого таза, может быть применено экспертное УЗИ для оценки состояния матки. По мере того как девочки вступают в возраст молодой женщины, их лечащие врачи должны организовать гинекологическое наблюдение и последующее лечение вплоть до наступления беременности. Врач акушер-гинеколог также может продолжить свое наблюдение на протяжении беременности.

Из-за того что технологии сохранения фертильности, подходящие девушкам и юношам препубертатного возраста, основываются на заборе ткани гонад, то встает вопрос о том, насколько много репродуктивной ткани следует получить для дальнейшего потенциального применения. Необходимо провести анализ соотношения вреда и пользы, а также обсудить потенциальные исходы с пациентом и/или с его/ее родителями. Забор слишком большого объема ткани осуществляется инвазивным путем, уменьшает вероятность восстановления естественной репродуктивной функции и может привести к другим проблемам со здоровьем. С другой стороны, для того чтобы сохранение фертильности стало возможным, необходимо забрать достаточное для этого количество ткани. Принятие такого решения осложняется несколькими факторами. Для многих описанных экспериментальных технологий мы не знаем конкретного минимума объема ткани, необходимого для успешного осуществления программы сохранения фертильности. Это во многом связано с врожденной специфической для пациента неоднородностью ткани, а также с нашей неспособностью количественно оценить репродуктивный потенциал ткани (т.е. количество и качество присутствующих гамет) [199]. У женщин, например, плотность фолликулов в коре

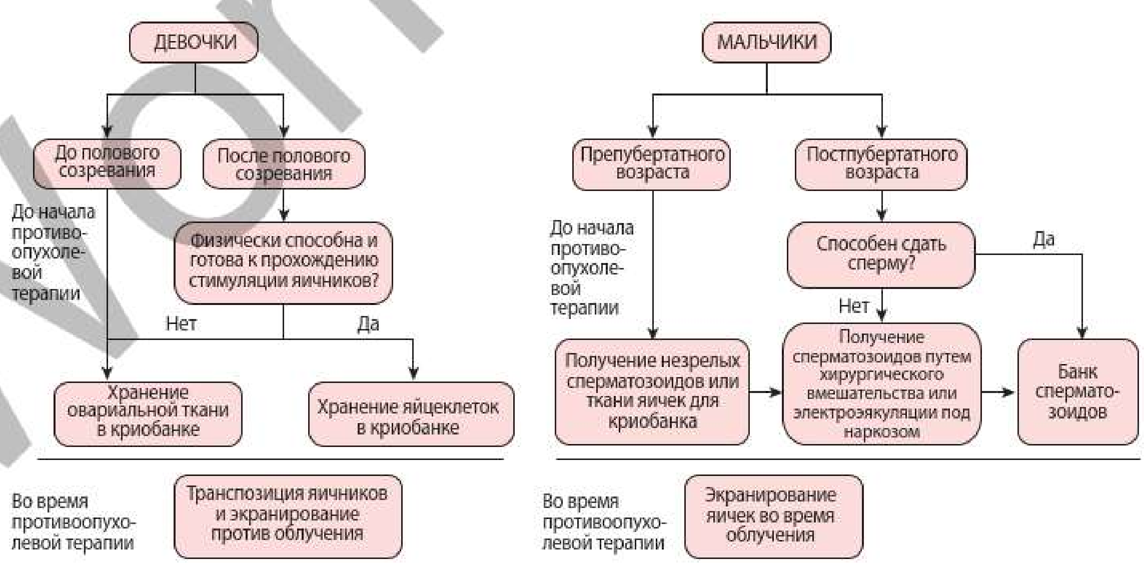


РИС. 33.4. Способы сохранения фертильности у девочек и мальчиков пре- и постпубертатного периода до начала и по окончании противоопухолевой терапии

World peace!

яичников линейна, обратно пропорциональна возрасту пациентки, при этом у той же пациентки распределение фолликулов в корковом слое может быть очень неравномерным, с плотностью фолликулов, различающейся иногда на два порядка между отдельными участками ткани [200]. У мужчин вполне достаточно проведения биопсии в препубертатном возрасте, потому что незрелые яички обогащены сперматогониальными стволовыми клетками [201]. По результатам предварительных исследований ксенотрансплантаций, ткани плода мужского пола или мальчиков препубертатного возраста показали лучшую выживаемость трансплантата и зародышевых клеток в сравнении с тканями взрослых пациентов [202, 203]. По мере того как экспериментальные технологии по использованию гамет из криоконсервированных тканей развиваются и переносятся в сферу рутинного использования, наиболее оптимальное время для осуществления биопсии ткани или изъятия всего органа для сохранения фертильности должно быть закреплено в медицинских руководствах.

В целом, этическое и правовое использование репродуктивных тканей и гамет — это сложный вопрос, особенно в случае несовершеннолетних пациентов, когда встает вопрос о том, кому принадлежит криоконсервированная ткань. В связи с этим должно быть получено согласие на проведение всех медицинских процедур, а это достаточно сложно сделать в случае с несовершеннолетними пациентами [104, 105]. Родитель или законный представитель имеет право предоставить это согласие за ребенка, но процедура, если она не является необходимой, не должна наносить вред пациенту, а, напротив, быть полезной для него. Минимально инвазивные методы, такие как лапароскопическое удаление гонад, используются для того, чтобы минимизировать риски для пациента. К тому же можно утверждать, что криоконсервация овариальной или тестикулярной ткани, хотя и в рамках эксперимента, может однажды принести пользу пациенту позволив ему или ей иметь генетически родственное потомство. Тем не менее в некоторых случаях, например у очень молодых пациентов, дополнительные хирургические процедуры могут привести к дополнительному риску, который не перевешивает потенциальную выгоду в будущем [204]. В добавление к получению согласия, когда это возможно, также важно иметь согласие ребенка на забор ткани яичников или яичек, в частности для пациентов подросткового возраста, которые осознают степень рисков проводимой процедуры, но не имеют юридической возможности дать свое согласие.

Онкология и акушерство

Ведение беременных женщин, перенесших рак, или тех, у кого диагностировали рак во время беременности, — процесс сложный. Для пациенток, перенесших рак, оказание медицинской помощи требует от врача знания возможного влияния противоопухолевой терапии на репродуктивную функцию, в частности влияние на матку, а также понимание осложнений, ассоциирующихся с беременностью и раком. Воздействие облучения или определенных видов химиотерапии может компрометировать сердечно-сосудистую и лёгочную системы, которые должны обеспечивать жизнеспособность развивающегося плода [205]. Для таких пациенток очень важно, чтобы акушер-гинеколог работал совместно с онкологом не только для контроля за безопасным родоразрешением и рождением здорового ребенка, но и для обеспечения сохранения здоровья матери [206]. Ведение программы по сохранению фертильности у пациенток с онкозаболеваниями, диагностированными во время беременности, — это достаточно сложная и уникальная ситуация с дополнительным компонентом в виде заботы о плоде. Рак диагностируют у 1 беременной пациентки из 1000, и эта цифра будет увеличиваться из-за растущей тенденции позднего деторождения [207–209]. Оказание помощи таким пациенткам представляет собой сложный баланс между тем, чтобы обеспечивать женщине необходимое противоопухолевое лечение, и при этом сохранить здоровье плода и возможность забеременеть в будущем. Помимо побочных эффектов от противоопухолевой терапии, оказываемых на фертильность, существует ряд факторов, которые должны иметь в виду как пациентка, так и ее лечащий врач: это возможные риски, связанные с токсичным воздействием на плод, прогноз для пациентки и способность пациентки обеспечить ребенку надлежащий уход.

Дополнительные факторы

Суррогатное материнство

Суррогатное материнство может стать одним из способов создания семьи для женщин с раком органов репродуктивной системы, лечение которого потребовало удаления матки, а также для женщин, которым проводили лучевую или химиотерапию, которая нарушила их способность вынашивания беременности [210–212]. Если от больной можно получить ооциты или эмбрионы для криобанка перед началом противоопухолевой терапии, суррогатная мать сможет выносить генетически родственного для пациентки ребенка. Кроме того, по аналогии с проблемой усыновления (обсуждаемой ниже) необходимо учитывать законодательство штатов или отдельных государств, которое может создавать дополнительные препятствия для суррогатного материнства.

Трансплантация матки

Значительным достижением в области сохранения фертильности считается успешный перенос результатов доклинических исследований по трансплантации матки в условия реальной клинической практики. Трансплантация матки с использованием живых доноров была проведена девяти женщинам с абсолютным маточным фактором бесплодия [10]. У семи из них трансплантаты прижились более чем на год, и этим женщинам удалось осуществить перенос эмбриона. На сегодняшний день сообщается о пяти здоровых живорождениях, а также о наличии нескольких развивающихся беременностях [10]. Такие результаты служат важным доказательством правильности применяемого метода у женщин, которым пришлось перенести

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

гистерэктомию из-за рака и чья матка была повреждена в результате лучевой терапии. Однако трансплантация матки — это необычная операция; она требует сложного подхода с использованием ресурсов живого донора и годы иммуносупрессивной терапии. И все это ассоциируется с рядом рисков. Таким образом, стратегии тканевой инженерии, разрабатываемые для яичников и яичек, позволяют говорить о перспективах создания матки с использованием биоинженерных технологий и аутологичных и стволовых клеток (см. раздел «Новые методы сохранения фертильности»).

Усыновление

Усыновление является одной из возможностей для пациентов, перенесших рак, которые стали бесплодными или которые не хотят прибегать к процедурам, необходимым для рождения собственного ребенка. Это может быть не так просто, потому что некоторые агентства по усыновлению неохотно работают с потенциальными родителями, у которых были раковые заболевания, из-за опасения за долгосрочное благополучие ребенка [213, 214]. В США политика по усыновлению, учитывающая состояние здоровья усыновителей, зависит от конкретного штата, и каждое отдельное агентство по своему усмотрению учитывает здоровье потенциальных усыновителей. В исследовании, в котором приняли участие 27 агентств из США, только у одного агентства была закреплена политика в отношении потенциальных усыновителей, переживших рак; другие агентства требовали от усыновителей подтверждения «приемлемых сроков продолжительности жизни»; а третья группа агентств требовала наличие медицинский справки о состоянии здоровья [213]. Несмотря на то что ни у одного международного агентства нет правил, по которым больным, перенесшим рак, может быть отказано в усыновлении, оценка состояния здоровья может использоваться для определения способности потенциальных усыновителей обеспечить надлежащую заботу о ребенке [213]. Преодоление специфики политики усыновления различных агентств может быть довольно трудным и утомительным делом для больных, перенесших рак, однако поиск агентства, лояльного в отношении подобных клиентов, является весьма важным.

Контрацепция

Во все консультации по сохранению фертильности необходимо включать надлежащее обсуждение вопроса контрацепции. Например, из-за того, что многие способы лечения являются мутагенными или тератогенными, пациентам с недавно диагностированным раком следует рекомендовать соответствующие средства контрацепции. На основании информации базы данных группы «Рак во время беременности», примерно 3% женщин забеременели во время стадирования рака или лечения [215]. Это вызывает особую озабоченность, потому что воздействие химиотерапии во время первого триместра беременности связано с высоким риском врожденных пороков развития. Более того, если беременность должна быть прервана, это может вызвать серьезный психологический стресс, особенно у тех пациенток, которые уже борются с таким серьезным состоянием, как рак. Помимо всего прочего, важно отметить, что не все пациентки, перенесшие рак, захотят иметь детей, а лечение их онкогинекологического заболевания не является гарантией бесплодия. В недавнем исследовании было обнаружено, что пациентки репродуктивного возраста, перенесшие рак, более редко пользовались контрацепцией по сравнению с популяцией в целом, [216].

Новые методы сохранения фертильности

- Экспериментальные методы сохранения фертильности для мужчин, женщин и детей постоянно развиваются и расширяются.
- Формализованные программы криоконсервации ткани яичка распространились по всему миру.
- Стратегии защиты фертильности, согласно которым репродуктивная ткань пациента остается в теле, но при этом защищена от повреждений с помощью фармакологических вмешательств, тестируются в многочисленных доклинических моделях.
- В отношении способов мужского и женского гаметогенеза *in vitro* заметен значительный прогресс за последнее десятилетие, и зрелые человеческие яйцеклетки теперь могут быть получены с использованием систем культивирования на основе гидрогеля.
- Перспективным представляется использование мужских и женских гамет, полученных из стволовых клеток, в сочетании с биопротезами гонад.

Современные стандартные методы сохранения фертильности, включая помещение яйцеклеток/эмбрионов в криобанк, подходят не всем пациентам (пациентам препубертатного возраста, пациентам с гормоночувствительными опухолями и пациентам, у которых нет времени откладывать противоопухолевую терапию для проведения ВРТ). Таким образом, существует необходимость в постоянном изучении и расширении способов сохранения фертильности. Экспериментальные методы, которые имеют огромные перспективы как для мужчин, так и для женщин, включают: 1) защиту гонад *in vivo* от ятрогенного воздействия (адъювантная терапия, направленная на защиту фертильности); 2) разработку методов использования репродуктивного потенциала клеток ткани гонад (*in vitro* гаметогенез); 3) создание новых гамет посредством дифференцировки эмбриональных стволовых клеток (см. табл. 33.3, рис. 33.3). Все эти методы описаны далее, и либо тестируются в условиях доклинических исследований, либо являются экспериментальными и должны применяться в клинической практике только с одобрения экспертного совета и этического комитета организации.

Экспериментальные методы для защиты ткани гонад *in vivo*

Текущая практика по сохранению фертильности основана на удалении и хранении репродуктивных тканей или клеток пациента с целью сохранения фертильности

World peace!

до воздействия на них деструктивных методов лечения. При этом другой способ — «адъювантная» защита фертильности — является областью активных исследований. Такая защита подразумевает, что собственная репродуктивная ткань пациента остается в теле, но защищается от разрушения, вызываемого противоопухолевой терапией, с помощью медицинских препаратов. Важно отметить, что такое лечение должно защитить яичники, но при этом не способствовать выживанию раковых клеток. Было проведено исследование нескольких агентов, включая ингибирующее вещество Мюллера (MIS), иматиниб, AS101, T3, S1P, Г-КСФ, тамоксифен [83, 143, 217]. Результаты недавних исследований на мышах продемонстрировали способность рекомбинантного белка MIS защищать от нецелевого воздействия химиотерапевтических препаратов [217a]. Дополнительные перспективные доклинические исследования основаны на предотвращении повреждения ДНК гамет и гибели клеточных путей в ответ на лучевую и химиотерапию. Например, прямое и контролируемое длительное лечение яичников приматов (кроме человека) с помощью антиапоптотических фактора сфингозин-1-фосфата (S1P) или его аналога длительного воздействия FTY720 защищало ооциты от гибели в результате облучения [21]. Кроме того, взрослые приматы женского пола, чьи яичники подверглись воздействию FTY720 до облучения, смогли родить здоровое потомство в результате естественного зачатия. Еще один потенциальный адъювант-протектор — это гливек (иматиниб мезилат); у мышей он блокирует цисплатин-опосредованный апоптоз в малых фолликулах яичников, вероятно, путем ингибирования пути c-Abl [219–221]. Фактически потеря фолликулов и бесплодие из-за воздействия цисплатина были частично предотвращены при условии, что для лечения мышей также использовался иматиниб, демонстрируя таким образом защитные свойства данного подхода. Схожие стратегии могут быть применимы и у особей мужского пола. Применение иммуномодулятора AS101 у мышей мужского пола частично защитило их яички и сперматозоиды от разрушительного воздействия циклофосфамида [222].

Защита фертильности — весьма привлекательный способ с точки зрения клинического применения, потому что он может потенциально не только способствовать сохранению фертильности, но и нормальной работе эндокринной системы. Однако защита гамет веществами, повреждающими ДНК, может подвергнуть их риску возникновения дефектов генетической целостности, которые могут быть переданы следующему поколению. Кроме того, мы не знаем, до какой степени эти вещества защищают овариальную или тестикулярную микросреду от разрушения. Следовательно, одинаково важно, чтобы исследователи и фармакологическая индустрия продолжили совместно концентрировать свои усилия на разработке препаратов для создания «умной» противоопухолевой терапии, которая могла бы убивать раковые клетки без негативного воздействия на репродуктивные органы. Такой подход уже применяется в доклинических моделях лечения лимфомы [223].

Экспериментальные методы, использующие репродуктивный потенциал клеток гонад

Выращивание фолликулов *in vitro* является основным экспериментальным методом, в котором за последние годы были достигнуты большие успехи. Трансплантация и *in vitro* сперматогенез являются главными методами исследования, которые разрабатываются для того, чтобы использовать потенциал клеток-предшественников диплоидных гамет тестикулярной ткани [224, 225]. Разработка этих методов осуществлялась на моделях животных с разной степенью успеха; примечательно, что до сих пор ни один из методов не подтвердил свою безопасность и эффективность применительно к человеку [226–228]. Эти экспериментальные методы, их преимущества и ограничения обсуждаются далее в данной главе.

Криоконсервация и трансплантация ткани яичников уже осуществляются в клинической практике после соответствующих институциональных и этических разрешений. Однако основная трудность заключается в том, что непонятно, как быть с аутотрансплантацией у пациентов, у которых существует риск распространения заболевания или есть генетическая предрасположенность к преобразованию рака, например мутация BRCA. Один из активно развивающихся подходов, — это выращивание фолликулов *in vitro* (IVFG), которое привело к рождению живого потомства у экспериментальных животных. Многие методы IVFG разрабатываются по всему миру, отражая значительный интерес со стороны биомедицинского сообщества и его желание обеспечить следующее поколение программ ВРТ возможностями для онкологических больных, которые хранят образцы своей овариальной ткани в криобанке [13]. Фолликулы могут быть отобраны и выращены на плоском пластике, в полукуполе или в трехмерной среде. Фолликулы приматов требуют большего времени для культивирования, а также поддержку динамических взаимодействий между соматическими и зародышевыми клетками; такое требование привело к созданию альгината и других биоматериалов, которые копируют естественную овариальную структуру. Система с альгинатным гидрогелем впервые была опробована на мышах и с тех пор успешно применяется в отношении фолликулов собак, коз, макак-резус, бабуинов и человека [14, 15, 229, 238]. С применением таких гидрогелевых систем нам удалось понять, что фолликулам на разных стадиях развития требуются особые условия для выживания и роста. Например, для примордиальных фолликулов требуются более жесткие условия, в то время как для растущих фолликулов требования мягче [14, 229, 231]. Такие динамичные условия развития были необходимы для успешного выращивания человеческих фолликулов *in vitro* [14, 235, 231]. Важное исследование с целью подтверждения концепции показало, что зрелые человеческие эмбрионы в стадии развития метафазы II могут быть получены после IVFG, и в настоящее время ведутся исследования по совершенствованию и оптимизации этого метода с акцентом на количество и качество [14]. Основным преимуществом IVFG является то, что рост фолликулов полностью достигается *in vitro*, производя зрелую

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

яйцеклетку, которую можно оплодотворить. Таким образом, эмбрион, который не содержит соматических клеток от донора, может быть перенесен пациентке или суррогатной матери без риска переноса раковых клеток пациентке, которая только что перенесла эту тяжелую болезнь. Однако этот метод не восстанавливает эндокринную функцию, и пациентке понадобится особый контроль эндокринолога во время беременности и на протяжении всей ее жизни.

В отличие от сохранения фертильности у женщин, где трансплантация овариальной ткани уже успешно клинически применяется, технология трансплантации ткани яичек все еще разрабатывается. Трансплантация тестикулярной ткани может быть выполнена путем использования суспензии тестикулярных клеток или фрагментов тестикулярной ткани. Аутотрансплантация — это процедура, при которой гаметы «возвращаются» донору. Schlatt с соавторами описали успешную аутотрансплантацию суспензии тестикулярных клеток примата после лучевой терапии. Их техника включала инъекции клеточных суспензий в сеть яичка [148]. Трансплантация сперматогониальных стволовых клеток (SSCs), полученных из свежей или криоконсервированной тестикулярной ткани, — это другой важный исследовательских подход [220, 228, 241]. Сперматогониальные стволовые клетки могут быть трансплантированы в виде суспензии обратно в тестикулярную среду, где присутствует нехватка зародышевых клеток. Благодаря высокому колонизационному потенциалу сперматогониальных стволовых клеток, сперматогенез может быть заново инициирован в оптимальных условиях. В таком случае сперматогенный эпителий пациента обеспечивает микросреду для дифференцировки зародышевых клеток. Успешный опыт проведения исследований трансплантации сперматогониальных стволовых клеток у животных линейно соотносится с количеством и качеством трансплантируемых клеток и соответствующим количеством и качеством ниш стволовых клеток в яичках реципиента. Для того чтобы трансплантация сперматогониальных стволовых клеток прошла успешно, необходимо, чтобы случилось несколько событий. Популяция этих клеток должна быть обогащена и очищена от других клеточных популяций, включая раковые клетки. Это можно осуществить путем применения методов по сортировке клеток, использующих SSC-специфические маркеры. Популяция сперматогониальных стволовых клеток при культивировании должна быть увеличена, чтобы повысить количество этих клеток для трансплантации. Несмотря на то что у людей довольно сложно идентифицировать SSC маркеры для сортировки клеток, при этом разработан ряд методов для увеличения количества этих клеток *in vitro* [242–244]. После очищения и наращивания количества эти клетки необходимо ввести в семенные канальцы или провести инфузию в сеть яичка. Для запуска процесса сперматогенеза сперматогониальные стволовые клетки должны связаться с клетками Сертоли и переместиться из полости в базальную мембрану сперматогенного эпителия. Ограничением этого метода является то, что он требует наличия подходящей ниши стволовых клеток, которая может быть ограничена у мужчин преклонного возраста, подвергшихся ятрогенным воздействиям или травмам, или у мужчин с преимущественно молекулярными или генетическими причинами бесплодия (например, необструктивная азооспермия). Как продемонстрировали Hermann с соавторами, успешная трансплантация сперматогониальных стволовых клеток с использованием посталкилирующей терапии у взрослых макак-резус и макак-резус препубертатного возраста помогла восстановить фертильность у этих особей [245]. Клинические испытания трансплантации зародышевых клеток были проведены у пациентов с лимфомой Ходжкина в госпитале Christie, Манчестер, (Великобритания) в 1999 г., но никакой информации по результатам восстановления фертильности этих пациентов до настоящего времени опубликовано не было [246].

В целом, существует несколько проблем с переходом к использованию аутотрансплантации в клинической практике. Существует риск «возвращения» раковых клеток, которые могли находиться в резецированных тканях яичка, и это может стать проблемой, потому что семенные канальцы являются иммунологически привилегированной областью. У крыс, которым выполнили инъекцию всего 20 лейкемических клеток, этого оказалось достаточно, чтобы болезнь проявилась вновь [247]. Другое ограничение состоит в том, что тканевая трансплантация «работает» только в тех случаях, когда используется незрелая ткань яичка, потому что взрослая ткань почти полностью деградирует после трансплантации. Эта проблема, как предполагается, во многом вызвана недостаточной реваскуляризацией «взрослых» трансплантатов яичек.

В качестве альтернативного подхода предлагается использовать ксенотрансплантацию — процедуру, при которой тестикулярная ткань трансплантируется и приживается *in vivo* внутри животного-хозяина [201, 227, 228, 248]. Зрелые сперматозоиды после этого извлекаются и используются в процедурах ВРТ. Обычными хозяевами в данном случае становятся мыши и крысы с иммунодефицитом. Ксенотрансплантация применялась с разной степенью успеха сперматогенеза у доноров. Остановка сперматогенеза — это обычное явление, когда хозяин и донор принадлежат к разным видам, что, вероятно, происходит из-за биологических различий между двумя видами в уровнях гормонов, циклах сперматогенеза или строении яичек. Формирование тестикулярной ткани *de novo* из одноклеточных суспензий гетерогенных клеток яичка способствовало (с разной степенью успеха у разных животных) восстановлению сперматогенеза, приводя к образованию новых семенных канальцев, заселенных жизнеспособными сперматозоидами. Эти эксперименты проводились по протоколам подкожной трансплантации, однако вместо ткани использовалась клеточная масса [249, 250]. Область ксенотрансплантации, будучи потенциально успешной, сталкивается с серьезными препятствиями в процессе внедрения в практику. Несмотря на то что ксенотрансплантация позволяет устранить риск переноса раковых клеток, существует риск переноса вирусов или инфекционных агентов от животного к человеку. Также неизвестно, как геном или эпигенетика

Morulapeace!

человеческих гамет могут измениться после пребывания и развития в другом организме. Даже при том, что эта технология не будет использоваться в клинических условиях, ксенотрансплантация все же представляет собой полезную модель для оценки риска переноса злокачественных клеток в результате трансплантации, для исследования влияния гонадотоксичной терапии на развитие человеческих гамет, для определения эффективности метода криоконсервации, для понимания механизмов реваскуляризации тканей после пересадки и оптимизации условий трансплантации [251].

Гаметогенез *in vitro* — это еще один многообещающий способ сохранения мужской фертильности, при котором условия, необходимые для появления функциональных сперматозоидов, воспроизводятся полностью вне тела. Такие способы считаются довольно сложными, потому что многие типы клеток и сигнальные пути должны быть скоординированы в течение нескольких недель. За более чем одно столетие можно насчитать огромное количество стратегий, разработанных для дифференцировки мужских зародышевых клеток от многочисленных видов млекопитающих *in vitro*, начиная с культивирования тканей или органов на проницаемой основе или инкапсуляции в гидрогеле и заканчивая сокультивированием с клетками Сертоли [252–255]. Несмотря на то что все эти системы позволяют углубиться в основы биологического процесса сперматогенеза, они либо не смогли воспроизвести весь процесс, либо не смогли создать сперматозоиды, способные к оплодотворению. Однако недавно появились сообщения о значительном прогрессе: гаплоидные сперматозоиды, способные к оплодотворению, были получены из культуры органа на полутвердой агарозной основе из фрагментов яичек 2,5–3,5-дневных мышей [256]. Использование данного метода в сочетании с газожидкостной фазой культивирования позволило получить круглые сперматиды и сперматозоиды через 23 и 42 дня культивирования соответственно. Путем ИКСИ или инъекции круглых сперматид (РОЗИ) было получено живое потомство [256]. Этот передовой опыт Ogawa и соавторов получил развитие путем использования тканей мышей эмбрионального возраста, а культивирование было значительно усовершенствовано с гораздо большей эффективностью поддержания зародышевых клеток с использованием микрофлюидных систем, что привело к получению жизнеспособного потомства путем ИКСИ/ РОЗИ [17, 257]. Группа Ogawa с коллегами дополнительно повторно создали ткань яичка полностью *in vitro* путем культивирования тестикулярных клеточных популяций с использованием фазы воздух–жидкость и ряда биоматериалов [20, 258]. Однако такие методы показали довольно невысокий процент успеха в производстве и сохранении зародышевых клеток в сравнении с культурой органов, и до сих пор не дали живого потомства в животных моделях.

Экспериментальные методы создания мужских и женских гамет

Ведутся активные исследования по получению зрелых сперматозоидов и ооцитов из стволовых клеток. Существуют методы получения примордиальных зародышевых клеток из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [16]. На настоящий момент предпринимаются усилия по получению из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток соматических или зародышевых клеток как яичек, так и яичников. Кроме того, Zhou с коллегами сообщили о том, что им удалось добиться того, что эмбриональные зародышевые клетки, полученные из стволовых клеток, завершают фазу мейоза полностью *in vitro* [259]. По мере того как будущие разработки будут приносить плоды успеха в данной области, появится больше возможностей для создания биопротезов яичек/яичников (биоинженерные ткани/трансплантаты) как для применения *in vitro*, так и для трансплантаций [14, 19, 260]. Однако предстоит еще много сделать, чтобы оценить безопасность и этичность применения гамет, полученных *in vitro* или посредством использования индуцированных плюрипотентных или эмбриональных стволовых клеток, которые могут нести генетические или эпигенетические изменения или риски для вновь возникшей зародышевой линии или эмбриона.

Тактика ведения больных раком в целях сохранения фертильности

- Эффективные программы по сохранению фертильности у больных раком требуют участия многопрофильной группы специалистов, которая включает врачей, средний медицинский персонал, координаторов, генетических консультантов, психологов, эмбриологов и андрологов, а также научных сотрудников.
- Рекомендации международного профессионального сообщества направлены на тех пациентов, чьей репродуктивной системе может угрожать болезнь или терапия, из-за чего таких пациентов следует направлять к специалисту или консультанту по вопросам сохранения фертильности.
- Медицинские координаторы играют важную роль в вопросах сохранения фертильности, позволяя быстро и эффективно организовать помощь для пациента.
- Во всем мире имеются доступные ресурсы, предназначенные для пациентов и лиц, оказывающих помощь, чтобы содействовать сохранению фертильности у мужчин, женщин и детей.

Несмотря на то что многие больные раком переживают стресс из-за выявления у них онкологического заболевания, они считают вопрос своей будущей фертильности одним из самых важных [17, 261, 265]. После установления диагноза пациенты обычно концентрируются на понимании прогноза заболевания, предстоящем лечении, потенциальных финансовых затратах и обязательствами перед семьей и работодателем. Однако многие молодые люди, у которых был недавно диагностирован рак, также имеют серьезную обеспокоенность относительно своей будущей фертильности. Пациенты, перенесшие рак, вспоминают, что переживания по поводу фертильности были достаточно сильными для того, чтобы поменять тактику лечения [263–265]. Проблема фертильности может

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

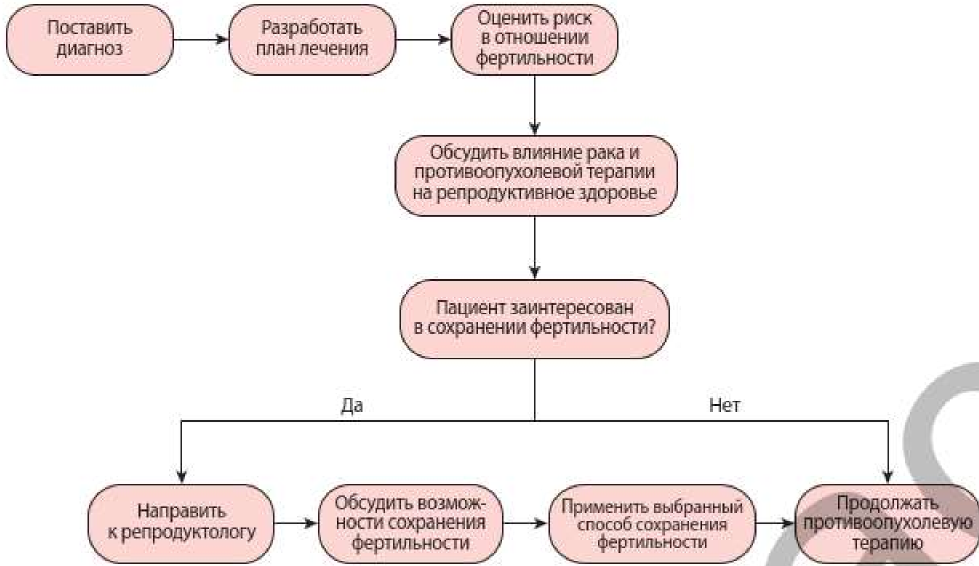


РИС. 33.5. **Схема ведения больного раком для сохранения фертильности**

оказать существенное влияние на пациентов не только в момент установления диагноза, но и годы спустя. По результатам ряда исследований было отмечено, что пациенты, перенесшие рак, и которые стали бесплодными из-за назначенного лечения, чаще страдают от эмоциональных переживаний [265–267]. Обсуждение вопросов сохранения фертильности приносит больше пользы, когда оно происходит как можно раньше после установления диагноза, как это видно на *рис. 33.5*. Онкологам настоятельно рекомендуется проводить консультации по возможностям сохранения фертильности или своевременно направлять пациентов к специалистам в целях смягчения долгосрочных последствий, связанных с лечением рака [268]. К сожалению, немногие пациенты могут обсудить вопросы сохранения фертильности со своим онкологом или быть направлены на консультацию к репродуктологу во время или сразу после установления диагноза. Неэффективное взаимодействие по вопросам сохранения фертильности является виной как тех, кто предоставляет медицинскую помощь, так и самих пациентов [269–276]. Медработники зачастую не осведомлены о влиянии противоопухолевой терапии на фертильность и не имеют ресурсов для перенаправления пациентов к соответствующим специалистам-репродуктологам. Командный подход к вопросу сохранения фертильности, а также улучшение осведомленности как пациента, так и специалиста-консультанта о наличии информационных ресурсов и рекомендаций профессиональных сообществ может улучшить результаты лечения, о чем пойдет речь в следующем разделе.

Командный подход

Основная цель клинической программы онкофертильности — это помочь больным раком и их лечащим врачам обсудить способы сохранения фертильности сразу после установления диагноза, но перед началом противоопухолевой терапии; оценить влияние лечения на будущую фертильность; убедиться в том, что онкобольные пациенты обеспечены наилучшими возможностями для достижения целей по сохранению фертильности. Программы онкофертильности должны своевременно и полноценно обеспечивать пациентов и их лечащих врачей информацией относительно возможностей сохранения фертильности, а также эффективно координировать оказание помощи таким пациентам как со стороны специалиста-онколога, так и со стороны эндокринолога и репродуктолога. Для успешного осуществления программы онкофертильности необходимо создать многопрофильную группу, в которую должны входить врачи (например, онкологи, гематологи, ревматологи, репродуктологи-эндокринологи, урологи, хирурги, анестезиологи и специалисты по лабораторной диагностике) и медсестры, координаторы работы с пациентами, генетические консультанты, психотерапевты, лабораторная команда андрологов и эмбриологов, а также команда исследователей (*рис. 33.6*). Как на местном, так и на международном уровне, работа должна быть направлена на максимальное удовлетворение потребностей пациентов. Для этого нужно, чтобы каждый член команды понимал важность быстрого, раннего реагирования на возникшую проблему до начала противораковой терапии, учитывал особые нужды юных пациентов, а также то, как координировать логистику пациента. Для успеха всей программы и для оказания всеобъемлющей помощи необходимо установить и поддерживать многочисленные линии связи между всеми заинтересованными сторонами.

Рекомендации профессионального сообщества

Команды программ онкофертильности должны быть в курсе опубликованных клинических руководств,

World peace!



РИС. 33.6. Мультидисциплинарный подход к созданию команды программы онкофертильности. Список ключевых членов команды

рекомендаций или мнений профессиональных организаций, оказывающих помощь и лечение больным раком по сохранению их фертильности. Американское общество клинической онкологии (ASCO) в 2006 г. создало и в 2013 г. обновило многопрофильную группу, которая выпустила рекомендации по сохранению фертильности для онкологических больных [277, 278]. Эти рекомендации постановили, что «в рамках консультирования и оформления информированного согласия пациента перед началом противораковой терапии онкологи должны рассмотреть возможность бесплодия… и быть готовы обсудить возможные способы сохранения фертильности или направить заинтересованных пациентов к специалистам по сохранению фертильности» [278]. Хотя при решении вопросов, касающихся фертильности и сохранения фертильности, следует руководствоваться клиническими соображениями, рекомендуется проводить такое обсуждение с пациентом как можно раньше. Если члены команды онкологов готовы к подробному обсуждению проблемы фертильности, то рекомендациями ASCO предусмотрены дополнительные «темы для обсуждения» [278]. Эти темы могут быть затронуты сразу после установления диагноза, если пациент считает нужным продолжить консультирование по вопросам сохранения фертильности, или на более позднем этапе, если пациент захочет узнать мнение онколога относительно способов сохранения фертильности.

Другие профессиональные сообщества и организации, такие как ASRM, Ассоциация медсестер детской гематологии/онкологии (APHON), Американская академия педиатрии (AAP), сеть FertiPROTEKT и Международное общество по сохранению фертильности (ISFP), также разработали свои рекомендации и информационные ресурсы для пациентов и специалистов (*табл. 33.5*) [6, 7, 277, 279, 280]. Хотя многие методические указания этих профессиональных сообществ имеют различную аудиторию, их общая цель заключается в том, чтобы предоставить врачам и другим медицинским работникам научно обоснованные рекомендации, основанные на данных о возрасте, поле и варианте терапии пациента. Они также являются полезным руководством по тому, как применять методы по сохранению фертильности и организовать консультации пациентов. Повышение осведомленности врачей и других специалистов об этих рекомендациях или ресурсах позволит, как следствие, улучшить осведомленность самих пациентов о проблемах фертильности и способствует своевременному направлению пациента к специалисту по сохранению фертильности. В частности, уход за пациентом скорее всего улучшится, если будет внедрено более ранее направление пациента к специалисту по репродуктивной медицине [281].

Специалист по репродуктивной медицине должен подробно проконсультировать заинтересованного пациента, уточняя все соответствующие вопросы по способам сохранения фертильности, по рискам, связанным с самим заболеванием и лечением рака, а также по вопросам ведения беременности после рака.

Создание мировых сообществ по клинической практике

Одним из лучших примеров того, как формализованная международная инфраструктура по сохранению фертильности может обеспечить комплексный подход к оказанию помощи пациенту — это Консорциум по онкофертильности. Для того чтобы способствовать распространению знаний и ресурсов, консорциум создал Национальную кооперацию врачей (NPC) и Глобальную партнерскую сеть по вопросам онкофертильности [1, 22]. NPC — это сеть, включающая более 70

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 33.5. Клинические рекомендации по сохранению фертильности и рекомендации профессиональных сообществ

Сообщества	Клинические рекомендации
Международные	
Детская онкологическая группа	Женское репродуктивное здоровье после рака, перенесенного в детском, подростковом и юношеском возрасте: Руководство для оценки и ведения осложнений репродуктивного характера у женщин (2013)
Международное общество по сохранению фертильности	Рекомендации по сохранению фертильности у пациентов с лимфомой (2012). Рекомендации по сохранению фертильности у пациентов с лимфомой, лейкемией и раком груди (2012). Сохранение фертильности у молодых женщин (2012)
Международная группа и Ассоциация Pan Care Sur Fup по согласованию рекомендаций по отдаленным последствиям детского рака	Рекомендации по контролю над преждевременной овариальной недостаточностью у женщин, перенесших рак в детском, подростковом и юношеском возрасте (2016)
Региональные	
Европа	
Европейское общество медицинской онкологии (ESMO)	Рак, беременность и фертильность: клинические практические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению за пациентами (2013)
Германия, Швейцария, Австрия	
Сеть FertiPROTEKT	Сохранение фертильности у женщин — практическое руководство сети FertiPROTEKT по технологиям сохранения фертильности и стратегии лечения при раке груди, лимфоме Ходжкина и пограничных опухолях яичников (2011)
Великобритания	
Британское общество по проблемам фертильности	Стратегия по восстановлению фертильности для пациентов, перенесших рак в детском возрасте (2003)
Королевский колледж медсестер	Поддержание фертильности у больных раком мужского пола (2015)
Королевский колледж акушеров и гинекологов	Лечение с сохранением фертильности при онкогинекологических заболеваниях (2013)
Королевский колледж терапевтов, радиологов, акушеров и гинекологов	Влияние противоопухолевой терапии на репродуктивную функцию: руководство по тактике ведения (2007)
Национальные	
Франция	
Французская ассоциация по обеспечению помощи и поддержки больным раком	Рак и сохранение фертильности у мужчин, женщин и детей (2013)
Французское общество детского рака	Рекомендации по сохранению фертильности у детей и подростков (2013)
США	
Национальный институт рака	Влияние противоопухолевой терапии на сохранение фертильности (2013), США
Американская академия педиатрии	Сохранение фертильности у детей и подростков, больных раком (2012)
Американское общество репродуктивной медицины	Лекарства для лечения бесплодия и рак (2016). Сохранение фертильности у пациентов, проходящих курс гонадотоксической терапии или подвергшихся гонадэктомии (2013). Сохранение фертильности и репродуктивной функции у пациентов, подвергшихся гонадотоксической терапии (2013). Криоконсервация овариальной ткани (2014). Криоконсервация зрелых ооцитов: руководство (2013)
Американское общество клинической онкологии	Сохранение фертильности у онкобольных пациентов: обновленное практическое руководство Американского общества клинической онкологии (2013)
Национальная сеть многопрофильных онкологических учреждений США	Подростковая и юношеская онкология (2012)

Данные из: Geneva Foundation for Medical Education and Research, Obstetrics and Gynecology Guidelines), доступны по ссылке http://www.gfmer.ch; а также из Jakes AD, Marec-Berard P, Phillips RS, Stark DP: Critical review of clinical practice guidelines for fertility preservation in teenagers and young adults with cancer. *J Adolesc Young Adult Oncol* 3(4): 144–152, 2014.

центров по сохранению фертильности на всей территории США (*рис. 33.7*). NPC обеспечивает платформу для обмена идеями, методами клинических исследований и технологиями в сфере базовой репродуктивной физиологии, которые могут быть перенесены напрямую в область клинической медицины. Для работы команды онкологов, которая занимается лечением юных пациентов, NPC предоставляет широкий спектр ресурсов, таких как руководство по направлению пациентов для решения вопросов сохранения фертильности, практические советы по решению финансовых вопросов, а также информацию о новых исследованиях и клинических практиках по сохранению фертильности, которые могут оказаться важными для пациентов (*табл. 33.6*). За последние годы NPC трансформировался в Глобальную партнерскую сеть по вопросам онкофертильности, которая включает членов из 32 стран по всему миру (см. рис. 33.7) [22]. Члены этой международной группы получают все материалы и рекомендации Консорциума по онкофертильности для того, чтобы создать свой собственный местный консорциум специалистов. Членам организации предлагается перевести эти материалы на национальные языки и распространить их через сеть медицинских специалистов и пациентов. Группа по работе с онкофертильностью конкретного пациента собирается на основе демографических данных пациента, онкологического диагноза, запланированного лечения, местоположения пациента, доступных специалистов,

World peace!

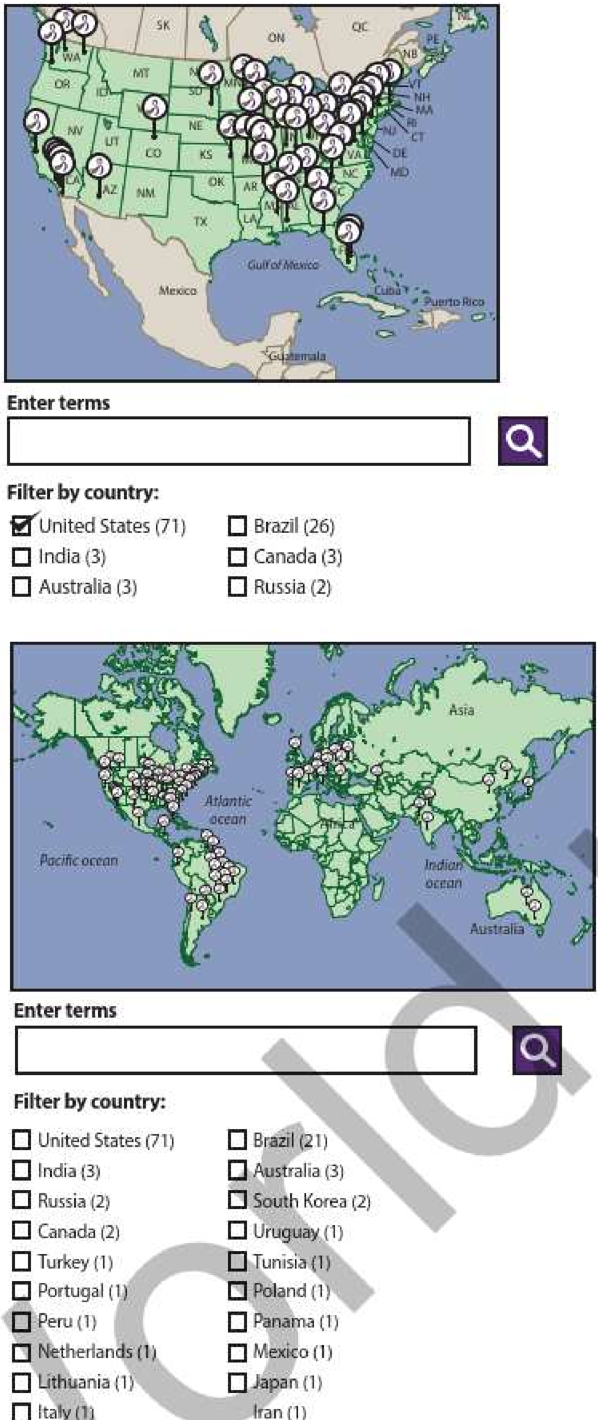


РИС. 33.7. Поиск по разделу Клиника/Центр на сайте Консорциума по онкофертильности, который позволяет пользователям фильтровать результаты поиска и находить ближайшие к ним центры

а также имеющихся технических возможностей и учреждений. NPC и Глобальная партнерская сеть по вопросам сохранения фертильности являются ценными источниками информации для тех, кто хочет создать новую программу по проблемам сохранения фертильности в своем учреждении. Такое распространение по всему миру способствует координации усилий сообщества, занимающегося проблемами онкофертильности, для установления стандартов оказания помощи, основанных на твердой доказательной базе, и быстрому воплощению передовых фундаментальных исследований в клиническую практику.

Стратегии реализации программ онкофертильности

В процессе реализации программы по вопросам онкофертильности ставится задача сгладить внутренний конфликт при принятии решений пациентом, повысить уровень удовлетворенности пациента и дать возможность пациенту самостоятельно принимать осознанные решения. Основной целью в этом направлении является улучшение осведомленности как пациента, так и врача по вопросам сохранения фертильности, потому что знание и понимание особенностей болезни и лечения тесно связаны с результатами терапии и качеством жизни пациента. В этом разделе мы подчеркнем уникальную роль координатора работы с пациентами в программах онкофертильности и выделим многочисленные информационные ресурсы, которые доступны как для пациентов, так и для врачей.

Роль координаторов работы с пациентами

Координатор работы с пациентами — это человек, который ведет пациента сквозь и вокруг препятствий в сложной системе здравоохранения, чтобы помочь им обеспечить своевременную диагностику и лечение. Часто медсестры, соцработники или специалисты смежных медицинских специальностей внутри системы здравоохранения играют роль координаторов [282]. Координацию пациента в области онкологии можно определить как «индивидуальную помощь, предлагаемую пациентам, их семьям и опекунам, чтобы помочь им преодолеть препятствия, возникающие со стороны системы здравоохранения, и способствовать своевременному доступу к качественной медицинской и психологической помощи, начиная с ранней диагностики, и далее на всех стадиях рака» [283]. В рамках работы системы здравоохранения координатор по работе с пациентами по вопросам онкофертильности является основным контактом для пациентов и врачей и обеспечивает связь между учреждениями и дисциплинами, чтобы пациенты могли своевременно получить необходимую информацию касательно сохранения фертильности. Эта функция координатора позволяет пациентам принимать осознанные решения на протяжении всего периода оказания медицинской помощи [284]. Механизм, помогающий принятию решений, представленный на *рис. 33.8*, показывает, как координатор играет ключевую роль в направлении пациентов к специалистам для решения вопроса о сохранении фертильности, а также координирует усилия специалистов в области онкологии и репродукции для того, чтобы стороны могли выбрать конкретный способ лечения для каждого пациента. Эта информация также доступна в режиме онлайн через интерактивное дерево решений, предназначенное для пациентов (см. табл. 33.6).

При помощи Консорциума по онкофертильности координатор также осуществляет круглосуточную телефонную связь под названием FERTLINE (866–708-FERT

Worldpeace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 33.6. Образовательные и информационно-разъяснительные ресурсы по проблемам онкофертильности и сохранения фертильности

Веб-сайт	Веб-адрес
Ресурсы Консорциума по онкофертильности	
MyOncofertility	http://www.myoncofertility.org (Английский) http://es.myoncofertility.org (Испанский)
Oncofertility Consortium	http://oncofertility.northwestern.edu/
Oncofertility Consortium Blog	http://blog.oncofertility.northwestern.edu/
SaveMyFertility	http://savemyfertility.org/
Patient Navigator for Fertility Preservation	http://preservefertility.northwestern.edu
FERTLINE	http://oncofertility.northwestern.edu/fertline (866) 708–3378
Clinic/Center Explorer	http://oncofertility.northwestern.edu/find-a-clinic-or-center
Reprotopia	http://reprotopia.northwestern.edu/
Oncofertility Virtual Grand Rounds	https://oncofertility.northwestern.edu/resources/oncofertility-virtual-grand-rounds
Patient and Provider Resources	
American Cancer Society	http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/physicalsideeffects/ sexualsideeffectsinwomen/index (женщины) http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/physicalsideeffects/sexualsideeffectsinmen/index (мужчины)
Fertility Authority	https://www.fertilityauthority.com/
FertiPROTEKT	http://fertiprotekt.com/
Cancer Knowledge Network	https://cancerkn.com/
National Cancer Institute	http://www.cancer.gov/types/aya
Bright Pink	https://www.brightpink.org/
Resolve: The National Infertility Association	http://www.resolve.org/
Cancer Legal Resource Center	http://cancerlegalresources.org/
LIVESTRONG	https://www.livestrong.org/we-can-help/fertility-services
Stupidcancer	http://stupidcancer.org/
Fertile Action	http://www.fertileaction.org/
Imerman Angels	http://imermanangels.org/
Alliance for Fertility Preservation	http://www.allianceforfertilitypreservation.org/
Center for YoungWomen's Health–Boston Children's Hospital	http://youngwomenshealth.org/topics/gyn/#cancer
Hope for Two	http://www.pregnantwithcancer.org/
Cancer and Careers	http://www.cancerandcareers.org/
Coalition to Protect Parenthood After Cancer	http://protectparenthoodaftercancer.org/

[3378]), которая позволяет пациентам и врачам получить бесплатную, индивидуальную информацию, а также направления для получения услуг по вопросам сохранения фертильности. Звонки от пациентов и специалистов по всему миру сортируются и направляются врачам в наиболее географически подходящее место. Эти места также доступны через поиск по разделу Клиника/Центр на сайте Консорциума, который позволяет пациентам легко найти ближайший к ним центр или клинику, а также предоставляет контактную информацию по всем партнерским сайтам (см. рис. 33.7). При наличии хорошей системы направлений и эффективного координатора на местах специалистам по онкологии не обязательно становиться экспертами в области фертильности. Координатор по работе с пациентами по вопросам онкофертильности помогает пациентам ориентироваться в таких сложных специальностях, как онкология, урология и репродуктивная эндокринология, а также сделать эту сложную тему более понятной и доступной для врачей и пациентов.

Ресурсы и инструменты

Разработка инновационных подходов в сфере коммуникации и информирования имеет важное значение для дальнейшего улучшения понимания пациентами своих возможностей по сохранению фертильности, особенно в сложных условиях недавнего установления онкологического диагноза. В этих условиях пациентов просят ознакомиться с большим объемом сложной медицинской информации, зачастую содержащей ограниченные данные о репродуктивной функции и фертильности. Печатные и сетевые интерактивные образовательные инструменты и механизмы принятия решений, предназначенные для пациентов, могут в дальнейшем улучшить доступ к информации по вопросам сохранения фертильности и позволят повысить удовлетворенность пациентов репродуктивного возраста. Неудивительно, что пациенты, которые обращались к информационным веб-сайтам до консультации по сохранению фертильности, обладали более глубокими знаниями, чем те, кто не искал никакой информации [285].

Возможно, на первых порах была не предусмотрена потребность в создании понятного языка, при помощи которого женщины и мужчины могли бы понимать терминологию и принципы репродуктивного здоровья для того, чтобы более эффективно обсуждать со своими врачами возможности сохранения фертильности. С этой целью члены Консорциума

World peace!

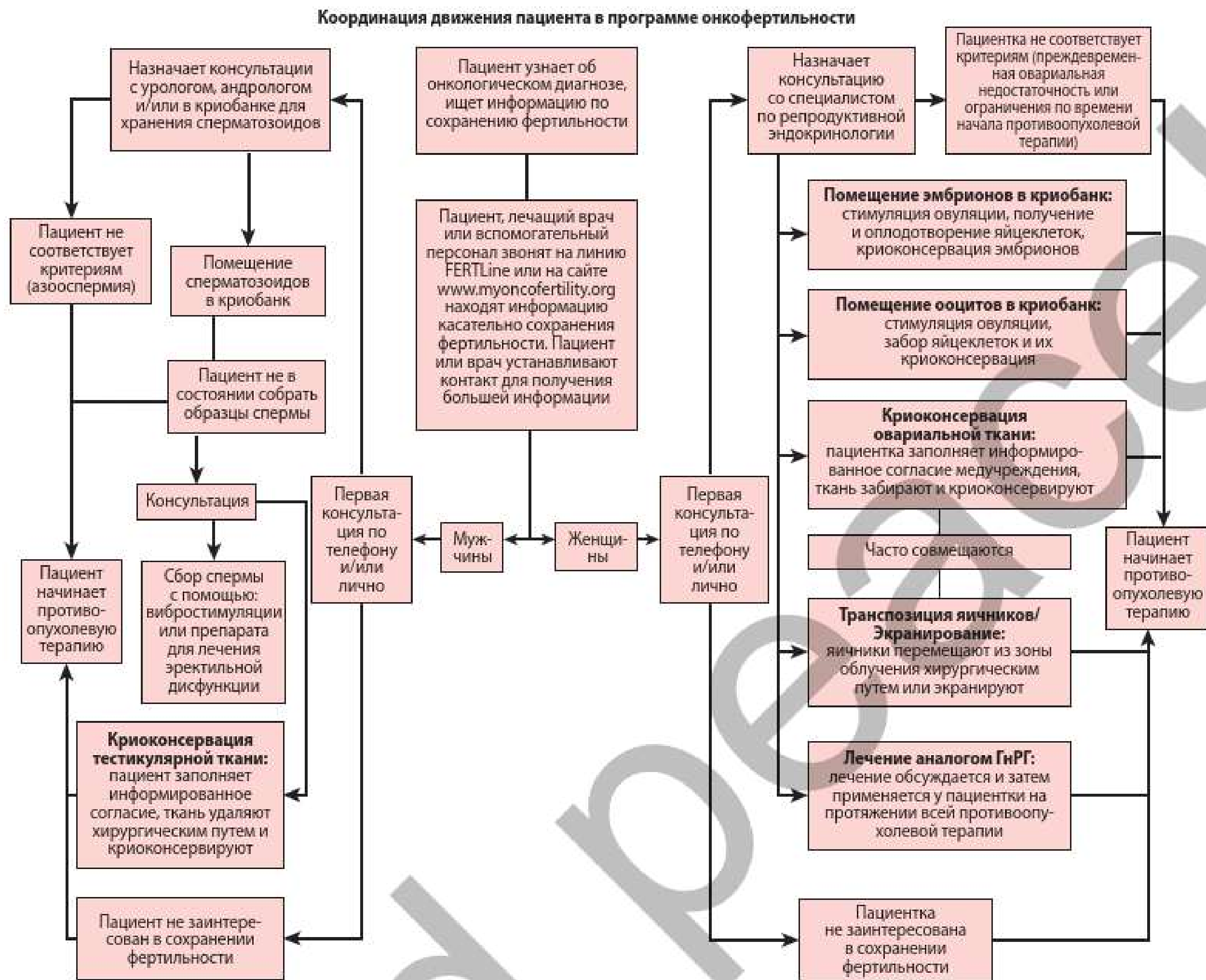


РИС. 33.8. Схема координации пациента

по онкофертильности разработали серию инструментов, которые могут быть легко интегрированы в сферу образования по основным темам репродуктивной биологии для сохранения фертильности (см. табл. 33.6). Например, это образовательный проект по детскому репродуктивному здоровью «A New You, That's Who» («Новый ты — Это тот, кто…»), который помогает научить детей (от 10 до 14 лет) через песни и анимацию основным темам, касающихся репродуктивного здоровья. Открытый для всех онлайн-курс (MOOC) также доступен студентам медицинских колледжей и других специальностей в виде виртуального экспресс-курса по таким темам, как репродуктивная анатомия, половое созревание, биология сексуального поведения, контрацепция, нарушения репродуктивной системы и онкофертильность. Наконец, такой веб-ресурс, как Repropedia, был создан как всеобъемлющий и авторитетный словарь терминологии в области репродуктивного здоровья, предназначенный для аудитории всех возрастов. Он может стать гиперссылкой для любого веб-сайта в качестве дополнительного источника по изучению вопросов репродуктивного здоровья. Все эти ресурсы доступны через портал Reprotopia.

Также Консорциум по онкофертильности совместно с другими общественными группами разработали различные авторитетные веб-сайты и брошюры, к которым легко могут получить доступ пациенты и врачи, чтобы им было легче ориентироваться в процессе и вести обсуждение, а также принимать решения (см. табл. 33.6). Пациенты могут посетить различные сайты и ознакомиться с тем, как рак может влиять на фертильность, какие на сегодняшний день доступны варианты лечения и где это лечение проводится, а также найти поддержку в решении такого рода вопросов.

Врачи и другие специалисты могут оставаться в курсе основных исследовательских достижений, находить информацию о том, как создать программу по сохранению фертильности, а также решать, куда направить конкретного пациента (см. табл. 33.6). Дополнительные печатные материалы связаны с ресурсами, представленными на этих сайтах. Например, Консорциум по онкофертильности опубликовал множество пособий по сохранению фертильности, в которых освещаются такие темы, как общий объем всех вопросов относительно онкобольных пациентов и соответствующих исследований в сфере репродуктивного здоровья;

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

правовые, этические и религиозные вопросы; клиническая и медицинская практика для врачей; коммуникационные стратегии; онкофертильность в педиатрии; сохранение фертильности при неонкологических заболеваниях. Очень важно отметить, что многие образовательные ресурсы были переведены на испанский, итальянский, португальский, китайский и японский языки для обеспечения широкого распространения информации по всему миру.

Сохранение фертильности на настоящий момент является общепризнанной областью, что выражается в учреждении собственных профессиональных сообществ (например, Консорциум по онкофертильности и Международное сообщество по сохранению фертильности ISFP), благодаря которым ежегодно проводятся международные конференции, освещающие достижения в данной области науки и практики. Для того чтобы мировое сообщество было постоянно вовлечено в процессы обновления исследований и медицинских услуг в данной области, Консорциум также создал концепцию Виртуальных круглых столов (Virtual Grand Rounds, см. табл. 33.6). В рамках работы виртуальных круглых столов неограниченное число исследователей, врачей и других специалистов могут принимать участие в ежемесячных презентациях в режиме онлайн-трансляции, в процессе которых зрители могут писать в чат свои вопросы и получать ответы в режиме реального времени. Такой формат позволяет сообществам по проблемам онкофертильности активно развивать и делиться собственными практиками. Объединенные вместе эти ресурсы представляют собой новое поколение обучающих инструментов, которые позволяют расширять границы внедряемых методов по сохранению фертильности по всему миру.

Заключение и перспективы

Сохранение фертильности — это динамично развивающееся поле деятельности, где нужды пациента постоянно растут, тем самым ускоряя потребность в решениях со стороны мультидисциплинарной команды. Мы сможем наилучшим образом помогать нашим пациентам благодаря использованию новых коммуникационных стратегий, который повышают уровень информированности и взаимопонимания всех ключевых сторон, инновационным инструментам, сотрудничеству в области фундаментальных наук, глобальным партнерствам и родственным организациям, ведущим продуманный и целенаправленный диалог. Так как все больше пациентов ищут возможности для сохранения фертильности и получают соответствующее лечение, мы находимся на грани того, чтобы потеряться в огромном массиве данных по этой проблеме. Необходимость ведения регистров таких пациентов активно обсуждалась в сообществе, заинтересованном в онкофертильности. Врачам крайне необходимы данные, которыми можно было бы руководствоваться при разработке плана ведения пациентов, и были предприняты усилия по создания таких регистров. Например, команда FUTuRE (Fertility Understand Through Registry and Evaluation) создала первый Австрало-Азиатский регистр по онкофертильности, который собирает международные данные из онкологических центров и клиник по лечению бесплодия [286, 287]. Результатом работы регистра должно быть применение программ онкофертильности. Однако фрагментированная природа рынка здравоохранения, небольшие размеры выборок, расходы на поддержку и получение данных, ограниченное участие пациентов и врачей, неполнота самостоятельно предоставляемых данных — все это по-прежнему представляют собой серьезные проблемы [288]. Если эти трудности будут устранены, то разработка и внедрение регистров откроет большие возможности для продвижения вперед.

Благодарности

Авторы благодарят Austin Armstrong, Brigid Smith и Kristin Smith за экспертную помощь в написании данной главы. Кроме того, они благодарят Stacey C. Tobin за помощь в редактировании данной главы.

Основная библиография

Anazodo AC, Stern CJ, McLachlan RI, et al: A study protocol for the Australasian Oncofertility Registry: monitoring referral patterns and the uptake, quality, and complications of fertility preservation strategies in Australia and New Zealand. *J Adolesc Young Adult Oncol* 5: 215–225, 2016.

Armstrong GT, Yasui Y, Robison LL: Reduction in late mortality after childhood cancer. *N Engl J Med* 375: 290–292, 2016.

Duncan FE, Kimler BF, Briley SM: Combating radiation therapy-induced damage to the ovarian environment. *Future Oncol* 12: 1687–1690, 2016.

Duncan FE, Zelinski M, Gunn AH, et al: Ovarian tissue transport to expand access to fertility preservation: from animals to clinical practice. *Reproduction* 152: R201–R210, 2016.

See a full reference list on ExpertConsult.com Finlayson C, Johnson EK, Chen D, et al: Proceedings of the working group session on fertility preservation for individuals with gender and sex diversity. *Transgend Health* 1: 99–107, 2016.

Gassei K, Orwig KE: Experimental methods to preserve male fertility and treat male factor infertility. *Fertil Steril* 105: 256–266, 2016.

Jensen AK, Macklon KT, Fedder J, et al: 86 successful births and 9 ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen-thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children. *J Assist Reprod Genet* 34 (3): 337, 2017.

Kim J, Turan V, Oktay K: Long-term safety of letrozole and gonadotropin stimulation for fertility preservation in women with breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 101: 1364–1371, 2016.

Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine: Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 100: 1214 — 1223, 2013.

Quinn GP, Woodruff TK, Knapp CA, et al: Expanding the oncofertility workforce: training allied health professionals to improve health outcome for adolescents and young adults. *J Adolesc Young Adult Oncol* 5: 292–296, 2016.

Rauff S, Giorgione V, Andersen CY: Potential malignant cell contamination in transplanted ovarian tissue. *Expert Opin Biol Ther* 16: 285–289, 2016.

Roness H, Kashi O, Meirow D: Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage. *Fertil Steril* 105: 20–29, 2016.

Wallace WH, Thomson AB, Saran F, et al: Predicting age of ovarian failure after radiation to a fi eld that includes the ovaries. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62: 738–744, 2005.

Woodruff TK: Oncofertility: a grand collaboration between reproductive medicine and oncology. *Reproduction* 150: S1–S10, 2015.

Zhou Q, Wang M, Yuan Y, et al: Complete meiosis from embryonic stem cell-derived germ cells in vitro. *Cell Stem Cell* 18: 330–340, 2016.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

ГЛАВА 34

Оценка гормонального профиля

Энрико Кармина
Фрэнк З. Станчик
Роджерио А. Лобо

Введение

В данной главе рассматривается оценка гормонального профиля в практической репродуктивной эндокринологии. Общепризнано, что у пациента часто имеются информативные биологические признаки, такие как изменения, вызванные гипоэстрогенией, изменения кожи при избытке андрогенов и галакторея при гиперпролактинемии. Клинически значимые симптомы и признаки, связанные с различными расстройствами, обсуждаются в других главах этого текста. Здесь мы опишем различные виды гормональных исследований и динамических тестов, используемых при диагностике репродуктивных нарушений, а также диагностические радиологические методы. Мы также предлагаем несколько алгоритмов диагностики распространенных клинических расстройств с использованием гормональных показателей там, где это необходимо.

Принципы исследований на гормоны

- Понимание принципов всех иммунологических исследований необходимо для понимания их пользы и ограничений.
- Существует несколько типов иммунологических исследований, а также диагностических систем, некоторые из которых были разработаны для ускорения и автоматизации процесса.
- Золотым стандартом определения стероидных гормонов, которые могут циркулировать в очень низких концентрациях, является масс-спектрометрия (МС).

Иммунологические исследования

Основными методами определения стероидных, пептидных и белковых гормонов в сыворотке крови, плазме и моче на протяжении более 45 лет были иммунологические исследования. Эти исследования широко используются как в клинико-диагностических, так и в исследовательских целях.

Как следует из названия «иммунологические исследования», такой метод определения гормонов включает реакцию антиген-антитело, где антиген является гормоном, подлежащим определению, а антитело создается против гормона и связывается с ним. Гормон может быть стероидным, белковым или пептидным. Существует два типа методов иммунологических исследований гормонов: в одном используются избыточные концентрации гормона и ограниченная концентрация антител, в то время как другой использует избыток антител. Для количественного определения в иммунологических методах требуется мечение маркером, который может быть радиоактивным [обычно йод-125(^{125}I)] или нерадиоактивным (хемилюминесцентным, флуоресцентным или ферментным) соединением гормона, который предстоит определять, или соответствующим химическим производным этого гормона.

Общие принципы иммунологических исследований

Принцип иммунологических исследований гормонов, основанный на избытке антигена

Принцип иммунологических исследований гормонов, основанный на избытке антигена, использует конкурентное связывание между измеряемым гормоном и меченой формой гормона за ограниченное количество антитела, приготовленного против гормона. Когда все три компонента смешиваются в пробирке, конечным продуктом является смесь меченого и немеченого гормона, связанного с антителом, и несвязанного меченого и немеченого гормона (*рис. 34.1*). С практической точки зрения при исследовании связанный гормон отделяют от несвязанного гормона и количественно определяют активность связанной фракции (например, путем определения количества радиоактивного йода в минуту в гамма-камере, если в качестве маркера используется гормон, меченный ^{125}I). Разделение связанного с гормонами и несвязанного антитела достигается одним из множества различных методов, включая использование второго антитела (приготовленного против первого антитела), когда в качестве меченого антигена используется йодированный гормон, или магнитных

World peace!
Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/



РИС. 34.1. Измерение гормонов по избытку антигена в радиоиммунологическом анализе: теоретические основы (Адаптировано из: Stanczyk FZ, Glob. libr. women's med. [ISSN:1756–2228] 2009; DOI 10.343/GLOWM.10278)



РИС. 34.2. Измерение гормонов по избытку антигена в радиоиммунологическом анализе: практические основы (Адаптировано из: Stanczyk FZ, Glob. libr. women's med. [ISSN:1756–2228] 2009; DOI 10.343/GLOWM.10278)

частиц, когда используется нерадиоактивный гормон. Таким образом, используя различные концентрации чистого гормона (стандарта), можно сначала создать стандартную кривую гормона. По мере увеличения



РИС. 34.3. Принцип иммунологического анализа по избытку антитела: теоретические основы, представленные для ИФА (Адаптировано из: Stanczyk FZ, Glob. libr. women's med. [ISSN:1756–2228] 2009; DOI 10.343/GLOWM.10278)

концентрации стандарта связанный с антителами меченый маркер смещается; чем выше добавленное количество стандарта, тем меньше будет получено количество маркера. Таким образом, при иммунологических исследованиях антигенного процесса стандартная кривая показывает обратную зависимость между различными количествами связанного антителом меченого антигена (гормона) и различными концентрациями стандарта (*рис. 34.2*). Стандартная кривая необходима при любой методике иммунологических исследований, используемой для измерения уровня гормона в биологической жидкости.

Измерение гормона в сыворотке, плазме или моче с помощью иммунологических исследований с избытком антигена производится путем определения количества гормона, связанного с антителами в образце. Затем концентрация гормона экстраполируется на стандартную кривую, как показано на рис. 34.2. Для быстрого получения данных можно использовать соответствующую компьютерную программу.

Принцип иммунологических исследований гормонов, основанный на избытке антител

В отличие от иммунологических исследований с избытком антигенов, в которых используется ограниченное количество антител, что приводит к конкуренции между мечеными и немечеными антигенами, в иммунологических исследованиях с избытком антител (часто называемых иммунометрическими [IMAs]) конкуренция между этими антигенами отсутствует. Так, в иммунологических исследованиях гормонов, основанных на избытке антител, используются два разных антитела, которые распознают две разные части антигена, образуя «сэндвич» с антигеном посередине. Таким образом, этот метод анализа удобен для больших молекул, таких как белковые и пептидные гормоны. Количественное определение достигается путем маркировки одного из антител радиоактивной или нерадиоактивной метки. Одним из наиболее широко используемых иммунологических исследований с избытком антител является иммуноферментный анализ (ИФА), в котором количественное определение достигается путем присоединения фермента к одному из антител и измерения оптической плотности продукта, образованного в результате реакции фермента со специфическим субстратом (*рис. 34.3*). Когда одно

World peace!

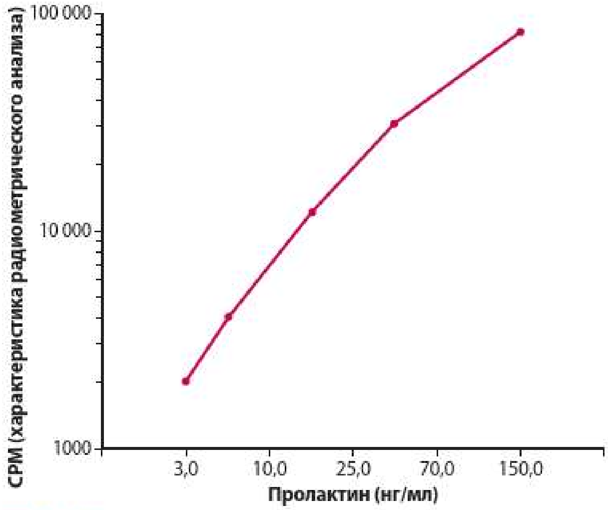


РИС. 34.4. Типичная стандартная кривая, построенная при аномальном иммунологическом исследовании с избытком антител. Пример приведен для иммунорадиометрического анализа (Из: Nakamura RM, Stanczyk FZ: Immunoassays. In Lobo RA, Mishell DR Jr, Paulson RJ, Shoupe D, editors: Mishell's Textbook of Infertility, Contraception and Reproductive Endocrinology, ed 4, Oxford, 1997, Blackwell)

из антител мечено радиоактивным маркером, этот тип анализа называется иммунорадиометрическим анализом (IRMA), а когда маркировка проводится хемилюминесцентной или флуоресцентной меткой, исследование называется иммунохемилюминесцентным анализом (ICMA) или иммунофлуоресцентным анализом (IFMA) соответственно. В противоположность обратной зависимости между меченым антигеном, который связывает антитело, и концентрацией антигена на стандартной кривой при иммунологическом исследовании с избытком антигена, существует прямая зависимость между меченым антителом и концентрацией антигена при иммунологических исследованиях с избытком антител (*рис. 34.4*).

Основные компоненты систем для иммунологических исследований

Существуют три основных компонента методов иммунологических исследований: антитело, немеченый антиген (стандарт или вещество, подлежащее измерению в образце биологической жидкости) и меченый антиген. Они необходимы в каждом из иммунологических исследований и обсуждаются ниже.

Антитело

Антитело является, пожалуй, самым важным компонентом метода иммунологического исследования. Если антитело в иммунологическом исследовании распознает только то соединение, которое необходимо определить, то вполне вероятно, что результат анализа очень точный.

Антитела обычно вырабатываются у животных (поликлональные) или в культуре клеток (моноклональные). Типичный протокол для производства поликлональных антител состоит в том, чтобы диспергировать небольшое количество антигена в адъювант (например, адъювант Фрейнда) и вводить его внутрикожно в нескольких местах животному, такому как кролик. Примерно через 3 месяца у животного получают образец крови (сыворотки) и определяют титр антител. Эта процедура включает добавление фиксированного количества меченого антигена к последовательно разбавленным аликвотам сыворотки, полученной от животного. Разведения антител обычно начинаются с 1:1000 и охватывают диапазон, по крайней мере, двух порядков величины. После того как связанный антиген отделен от несвязанного антигена, для анализа используют разведение, при котором антитело связывается между 30 и 70% (обычно от 40 до 50%) от общей активности меченого антигена.

Для получения моноклональных антител сначала необходимо ввести антиген мыши, чтобы вызвать иммунологическую реакцию в селезенке. Каждая иммунизированная клетка селезенки может производить антитело с определенными характеристиками. Наиболее важным этапом при выработке моноклональных антител является скрининг клеток селезенки для выделения тех, которые способны секретировать один тип антител. Когда клетка миеломы от того же вида мыши сливается с выбранной клеткой селезенки, получается гибридома. Эта гибридома непрерывно продуцирует антитела с теми же характеристиками, что и выделенная клетка селезенки. Гибридомная клетка способна производить сотни специфических молекул антител в секунду. Таким образом, непрерывная линия клонов может поддерживаться в культуре клеток, становясь источником для производства однородных молекул моноклональных антител.

Антиген

Здесь термин «антиген» может относиться к веществу, которое вводится животному для получения антитела, или к стандарту, который используется для генерации стандартной кривой в иммуноанализе. Кроме того, антиген может обозначать вещество, которое определяется в биологической жидкости (например, сыворотке).

Антиген, используемый для получения антител

В целом, любая молекула, превышающая 10 000 Да, может вызвать антительный ответ. Для молекул с весом в диапазоне от 1000 до 10 000 Да провокация иммунного ответа становится более сложной. Молекулы размером менее 1000 Да обычно не обладают антигенными свойствами и соединены с большой белковой молекулой (например, альбумином); эти маленькие молекулы называются гаптенами. Таким образом, стероиды и некоторые пептиды, но не белки, получают в виде гаптен-протеинов и вводят животному для получения поликлональных или моноклональных антител.

Сайт прикрепления белкового носителя (например, альбумина) имеет важное значение, поскольку оно определяет специфичность антитела. Как правило, высокоспецифичные антитела образуются, когда место прикрепления не содержит какую-либо функциональную группу на молекуле стероида. Обычно используемый подход заключается в получении карбоксильного производного в 6 положении углерода молекулы

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

стероида и соединении его с аминогруппой белкового носителя.

Антиген, используемый в качестве стандарта

Стероиды и пептиды доступны коммерчески и в большинстве случаев могут быть получены в относительно чистом состоянии. Однако никогда не следует считать, что эти продукты являются 100% чистыми при разработке иммунологического исследования. При необходимости соединения могут быть очищены (например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии [ВЭЖХ]). Напротив, считается, что белки обычно труднее очищать.

Меченый антиген

При проведении иммунологического исследования также важно использование оптимального меченого антигена, поскольку от этого зависит, как количественно определяется соединение, измеряемое в биологической жидкости, такой как сыворотка. Меченый антиген должен быть не только идентифицирован каким-либо физическим или химическим методом (например, счетчиком радиоактивности или спектрофотометром), но и должен связываться с антителом.

Классическими мечеными антигенами для иммунологического исследования были радиоактивные антигены. Например, инсулин, первый гормон, измеренный в радиоиммунном анализе (РИА), был помечен радиоактивным йодом (^{131}I). Этот изотоп имел очень короткий период полураспада (8 дней) и вскоре был заменен йодом-125 (^{125}I), который имеет период полураспада 60 дней. Пептиды также были помечены ^{125}I. Для стероидов тритий (3 ч) был первым изотопом, используемым при РИА, но впоследствии был заменен ^{125}I. Важно понимать, что, в отличие от белков и пептидов, сама молекула стероида не может быть йодирована. Вместо этого молекула стероида химически присоединяется к йодированной молекуле-носителю, такой как гистамин или метиловый эфир тирозина.

Чтобы исключить высокую стоимость хранения и утилизации радиоактивных материалов и обеспечить возможность проведения иммунологических исследований на автоматизированной платформе, в этих анализах стали использоваться нерадиоактивные меченые антигены. Основными метками, которые были прикреплены к антигенам, были хемилюминесцентные, флуоресцентные и ферментные (которые требовали наличие субстрата); эти метки были обнаружены с помощью люминометра, флуорометра и спектрофотометра соответственно. В настоящее время широко используется хемилюминесцентная метка в иммунологических исследованиях на автоматизированных платформах и ферментная метка в ИФА при ручной регистрации результатов.

Автоматизированные иммунологические исследования

За последние 30 лет или около того были разработаны очень сложные автоматизированные системы иммунологических исследований. Эти системы состоят из приборов, которые не только регистрируют спектральные свойства нерадиоактивных лигандов (например, хемилюминесценцию), но и способны анализировать несколько образцов, а также быстро и эффективно обрабатывать несколько проб. Эти системы иммунологических исследований способны использовать методику как избытка антигенов, так и избытка антител.

В настоящее время широко используемой системой для иммунологических исследований является анализатор Immulite (Siemens Healthcare Diagnostics, Дирфилд, Иллинойс). Система Immulite использует технологию энзим-усиленной хемилюминисценции. Этот механизм включает гидролиз стабильного хемилюминесцентного субстрата под действием фермента щелочной фосфатазы, в результате чего образуется нестабильный анион, который вызывает устойчивое излучение света. Излучаемый свет измеряется количественно с помощью люминометра в приборе.

В качестве примера можно привести определение на Immulite ЛГ с использованием твердофазного «сэндвич»-ICMA. Твердая фаза представлена полистирольными гранулами, покрытыми моноклональным антителом против ЛГ. Гранулы герметизируют в тестовой пробирке Immulite и одновременно добавляют стандартный образец ЛГ или образец сыворотки вместе с поликлональным антителом, конъюгированным с щелочной фосфатазой. В ходе инкубационного периода ЛГ связывается с моноклональным антителом, покрывающим шарик, и конъюгированным комплексом поликлональное антитело–фермент, образуя «сэндвич-комплекс». После того как несвязанное конъюгированное антитело удаляется при промывке, количество комплекса, которое прямо пропорционально стандарту ЛГ или ЛГ в образце, количественно определяется с помощью хемилюминесцентного анализа, описанного ранее.

Иммунологические исследования на стероидные гормоны

Первый РИА был разработан в 1969 г. Guy Abraham и предназначался для измерения содержания эстрадиола (E_2) в сыворотке или плазме крови. Метод РИА E_2 включал отделение E_2 от интерферирующих метаболитов путем экстракции органическим растворителем и хроматографии в колонке Celite или Sephadex перед количественным определением в РИА. Для удаления большинства метаболитов эстрогена были добавлены дополнительные этапы очистки. E_2 легко превращается в эстрон (E_1), и E_2 и E_1 превращаются в общей сложности примерно в 90 метаболитов. Стадия экстракции удаляет конъюгированные (водорастворимые) стероиды, тогда как хроматографическая стадия отделяет E_2 от потенциальных интерферирующих неконъюгированных метаболитов. РИА E_2 включало использование специфической антисыворотки против РИА в сочетании с насыщенным тритием E_2 и разделение связанной с антителами и свободной фракций E_2 при помощи древесного угля. Было показано, что этот метод, который часто называют обычным РИА, является чувствительным, специфичным и точным. Вскоре

после этого он был успешно применен для определения других половых стероидных гормонов, таких как тестостерон и прогестерон.

В течение десятилетия в 1970-х гг. РИА были разработаны для различных природных и синтетических стероидных гормонов. Заметным изменением в методе РИА в те годы стала замена трития на йод в меченом антигене для повышения чувствительности анализа. Из-за относительно низкой стоимости РИА стали широко использоваться в диагностических и исследовательских лабораториях.

Применение рутинного метода РИА для определения стероидов

Непосредственная роль традиционного метода РИА для определения стероидов заключалось в том, что он позволял определять чрезвычайно широкий спектр соединений, имеющих клиническое и биологическое значение, и открывал новые возможности в эндокринологии. Долгосрочное влияние метода РИА на определение стероидов состояло в том, что его использование в многочисленных исследованиях обогатило область эндокринологии новыми знаниями, а его использование в диагностическом тестировании предоставило врачам ценную информацию для диагностики и лечения большого числа пациентов. Методология РИА для определения стероидов также позволила провести крупные исследования физиологической и патофизиологической роли стероидных гормонов в таких областях применения, как половая дифференцировка, половое созревание, нейроэндокринология, менструальный цикл, беременность, менопауза и мужская эндокринология. Кроме того, метод РИА открыл двери для эпидемиологических исследований, которые позволили нам лучше понять роль стероидных гормонов в этиологии многих заболеваний, в частности гормонозависимых видов рака молочной железы и предстательной железы.

Преимущества и недостатки рутинных радиоиммунологических анализов на стероиды

Методы РИА на стероиды с этапами очистки имеют следующие преимущества: во-первых, стероидсвязывающие белки (BPs) (например, глобулин, связывающий половые гормоны [ГСПГ]) денатурируются, высвобождая при этом стероиды (например, E_2 и тестостерон), которые они связывают; во-вторых, на этапах очистки перед РИА удаляются многочисленные метаболиты, которые, возможно, интерферируют; в-третьих, РИА являются точными и надежными при правильной валидации; наконец, в одной аликвоте сыворотки можно определять несколько стероидов (обычно до пяти).

Рутинные РИА на стероиды также имеют недостатки. Они громоздки, трудоемки, дорогостоящи и требуют относительно больших объемов образцов, особенно когда стероид присутствует в низких концентрациях. Кроме того, хотя несколько стероидов могут быть определены в одной аликвоте сыворотки, анализы особенно трудоемки и должны быть сделаны очень тщательно. Кроме того, как и во всех исследованиях на основе антител, поскольку измерение аналита производится с помощью косвенного подхода (т.е. измеряется радиоактивность, а не сам аналит), всегда существует возможность перекрестной активности антител, дающей ошибочный результат. Кроме того, наличие аутоантител у пациентов может дополнительно влиять на анализ, приводя к ложновысоким или низким значениям в зависимости от типа взаимодействия антител. Несмотря на эти ограничения, хорошо валидированная РИА с предшествующей экстракцией органическим растворителем и хроматографией, как правило, является точным анализом в большинстве случаев.

Прямые иммунологические анализы на стероиды, их преимущества и недостатки

Из-за ограничений по трудоемкости рутинных РИА в конце 1970-х гг. радиолиганды в РИА были заменены на нерадиоактивные лиганды (хемилюминесцентные, флуоресцентные или ферментативные), а стадии экстракции органическим растворителем и хроматографии, использовавшиеся до РИА, были устранены, что позволило проводить прямые иммуноанализы на автоматизированной платформе; это привело к повышению скорости определения стероидных гормонов. Традиционные РИА продолжали использоваться, но их применение было в подавляющем большинстве случаев вытеснено прямыми иммунологическими анализами, особенно в клинико-диагностических лабораториях.

Развитие автоматизированных платформ дало прямым анализам, таким как исследования на хемилюминесцентных иммуноанализаторах, преимущества в виде удобства, простоты, быстроты и относительно низкой стоимости, а также меньшего объема пробы (обычно 0,1 мл). Однако эти анализы также имеют серьезные недостатки. Они часто завышают результаты измерений из-за отсутствия специфичности антител, особенно в образцах, полученных от женщин, принимавших лечение экзогенными стероидными гормонами [1]. Кроме того, могут существовать отличия в матрицах между образцами сыворотки (особенно в гемолизированных и липемических образцах) и растворами стандарта, используемыми для подготовки стандартной кривой в анализе. Кроме того, стероиды, такие как тестостерон и E_2, не могут эффективно высвобождаться из белков, таких как ГСПГ, с которыми они связываются в крови с высокой аффинностью. Кроме того, прямым иммуноанализам обычно не хватает чувствительности для точного измерения низких уровней некоторых стероидных гормонов, таких как E_2 и тестостерон. Ограничения прямого иммуноанализа для количественного определения E_2 у женщин в постменопаузе и тестостерона как у женщин в пременопаузе, так и у женщин в постменопаузе в настоящее время хорошо описаны в литературе [2].

Иммунологические исследования на белковые и пептидные гормоны

Первый РИА для белкового гормона был разработан для инсулина и предшествовал первому РИА на стероидный гормон, который был разработан для E_2, примерно на 10 лет. Принцип первого метода РИА на белок был описан в 1959 г. Yalow и Berson, которые показали, что

World page!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

инсулин, меченный ^{131}I, может быть вытеснен нерадиоактивным инсулином из инсулинсвязывающего белка, и что инсулин, меченный ^{131}I, обратно и количественно связан с общим количеством общего инсулина. Это тот же самый принцип, который был описан ранее для РИА на стероидный гормон, и впоследствии был использован для разработки РИА на белковые гормоны, отличных от инсулина, а также для пептидных гормонов. В 1967 г. Odell и коллеги сообщили о первых РИА на ЛГ и ФСГ. Впоследствии РИА были разработаны для различных других белковых гормонов, таких как ХГЧ, пролактин и тиреотропный гормон, а также для пептидных гормонов, таких как ГнРГ и АКТГ. РИА на белковые и пептидные гормоны использовали специфическую антисыворотку в сочетании с соответствующими белками и пептидами, меченными ^{125}I. Замена радиоактивной метки ^{131}I на метку ^{125}I обеспечил более длительный срок службы меченого материала (8 дней против 60 дней соответственно), так что белки и пептиды не требовали йодирования так часто, как при РИА.

Иммунорадиометрические методы

В конце 1960-х и начале 1970-х гг. был разработан метод ИРМА для определения белков, который определял инсулин, ФСГ и ЛГ. Впоследствии ИРМА также использовался для определения таких пептидов, как ГнРГ и АКТГ. ИРМА отличался от РИА тем, что требуемое соединение анализировалось непосредственно в комбинации со специфическим меченым антителом, а не в конкуренции с меченым антигеном за ограниченное количество антитела.

Современные двухсайтовые ИРМА предполагают использование двух антител, тропных к разным антигенным эпитопам на исследуемом белке или пептиде. Этот метод анализа идеально подходит для использования моноклональных антител, тем самым повышая специфичность исследования. Кроме того, двухсайтовые ИРМА обладают большей чувствительностью, поскольку они гораздо меньше зависят от аффинности антитела, чем РИА. Соответствующий выбор антител, направленных на различные антигенные участки, может дополнительно повысить аффинность и тем самым чувствительность анализа. Таким образом, высокочувствительные ИРМА открыли новые клинические диагностические возможности (например, использование чувствительного ТТГ для диагностики гипотиреоза).

Двухсайтовые ИРМА также имеют определенные ограничения. Они не могут быть использованы для измерения лигандов с малым размером молекул, таких как стероиды и пептиды с очень малыми молекулами, так как они показывают только один антигенный сайт одновременно. Кроме того, ИРМА подвержены «крючковым» эффектам высоких доз. Это происходит из-за очень высоких уровней антигена, которые насыщают сайты связывания на захватываемом антителе и оставляют антиген свободным для связывания с трассирующим антителом.

Иммуноферментный анализ

ИФА отличается от ИРМА тем, что ИФА использует твердофазную матрицу и меченное ферментом антитело вместо антитела с радиоактивной меткой. Наиболее распространенным форматом, используемым для ИФА, является многослойная пластина из полистирола или поливинила. Это удобно для обработки, так как не требует центрифугирования и делает легко автоматизирущимися несколько этапов промывки. Антитело сорбируется на стенке каждой лунки, и это антитело связывает соответствующий антиген в исследуемом образце. Комплекс антиген–антитело количественно определяется добавлением меченного ферментом специфического антитела. После добавления соответствующего субстрата конечный результат (продукт) может быть «считан» в спектрофотометре с помощью автоматического считывателя.

Стандарты, используемые при иммунологических исследованиях на белки

В отличие от стероидов и небольших пептидов (например, ГнРГ), белки значительно сложнее очищать. Хотя некоторые белки, такие как инсулин, доступны в высокоочищенном состоянии для использования в качестве стандартов при иммунологическом анализе, другие, такие как ФСГ, ЛГ и ХГЧ, еще не были получены в достаточных количествах в высокоочищенной форме. Последние белки доступны в международных агентствах, их чистота, основанная на биологической эффективности на единицу веса, часто меньше, чем у высокоочищенных препаратов, о которых сообщают отдельные исследователи. Чтобы иметь возможность сравнивать результаты, полученные в разных лабораториях и в разное время в одной и той же лаборатории, были приложены значительные усилия для использования одного материала в качестве стандарта.

Референтные образцы доступны для ФСГ, ЛГ и ХГЧ. Они предоставляются ВОЗ, которая получает их от Национального института биологических стандартов и контроля в Хартфордшире (Англия). Имеются два типа референтных образцов: типа International Standatd (IS) и International Reference Preparation (IRP). IS — это материал, эффективность которого установлена в 10–20 экспертных лабораториях по всему миру, в то время как соответствие IRP требованиям установлено только несколькими лабораториями.

С появлением РИА для гонадотропинов, частично очищенный экстракт гипофиза человека (кодовое название LER-907) был выпущен в доступ Национальными институтами здравоохранения в Соединенных Штатах. Этот препарат был предоставлен в больших количествах ВОЗ, которая в 1976 г. дополнительно очистила его и назвала первым международным эталонным препаратом гипофиза ФСГ и ЛГ (1-й IRP-ФСГ и ЛГ). Впоследствии, в 1980 г., был подготовлен еще один частично очищенный экстракт LER-907, который заменил 1-й IRP-ФСГ и ЛГ. Он был назван вторым международным эталонным препаратом гипофиза ФСГ и ЛГ (2-й IRP-ФСГ и ЛГ) и получил кодовый номер 78/549. Также были приготовлены высокоочищенные препараты гипофизарного ФСГ и ЛГ. Первый международный эталонный препарат ЛГ гипофиза человека (1-й IRP-ЛГ, кодовый номер 68/40) был выпущен в 1974 г.

World peace!

Впоследствии, в 1988 г., этот материал был заменен вторым международным стандартом гипофизарного ЛГ (2-й IS-ЛГ; кодовый номер 80/552). В 1986 г. был установлен первый международный стандарт для гипофизарного ФСГ (1-й IS-ФСГ, кодовый номер 83/575). В настоящее время и 2-й IRP-ФСГ, и ЛГ, и 2-й IS-ЛГ используются в качестве стандартов при иммунологических исследованиях на гонадотропины.

Исходно стандартом, используемым при иммунологических исследованиях на ХГЧ, явился частично очищенный препарат ХГЧ, полученный из мочи женщин в первом триместре беременности и получивший название второго IS для ХГЧ. Впоследствии был разработан высокоочищенный препарат, который получил название «третий IS». Этот препарат в настоящее время используется в качестве стандарта при иммунологических исследованиях на ХГЧ.

Валидация иммунологических исследований

Прежде чем иммунологическое исследование будет использовано для определения любого соединения, оно должно быть сначала подтверждено в отношении чувствительности, специфичности, точности и воспроизводимости. Процедуры, используемые для валидации иммуноанализов, описаны ниже.

Чувствительность

Чувствительность анализа определяется как наименьшее количество измеряемого вещества, которое можно отличить от нуля. На практике чувствительность анализа зависит от точности стандартной кривой, которая может быть измерена путем анализа 10 повторов каждой концентрации стандарта и «нулевого» стандарта, который не содержит стандарта. Это позволяет вычислить среднее ± стандартное отклонение (СО) количества связанного антителом маркера, соответствующего каждой концентрации стандарта. Чувствительность анализа — это наименьшая стандартная концентрация, которая дает среднее количество (например, количество в минуту) связанного с антителом маркера, отличающееся на два СО от среднего количества, связанного с антителом маркера, связанного с нулевым стандартом.

Чувствительность анализа, выраженная таким образом, в практическом плане относится к чувствительности стандартной кривой. Однако важно знать чувствительность анализа с точки зрения наименьшего количества аналита, которое может быть измерено на миллилитр образца. Оно может быть определено путем расчета продукта наименьшей стандартной концентрации (на основе чувствительности стандартной кривой) и, если применимо, коэффициентов разбавления, а также коэффициента, учитывающего потери при проведении процедуры (в анализах с использованием экстракционной и/или хроматографической стадии).

Чувствительность анализа особенно важна, когда анализируются очень низкие уровни соединения в сыворотке (например, измерение E_2 в образцах у женщин в постменопаузе или у пациентов, получавших ингибитор ароматазы).

Специфичность

Специфичность анализа относится к степени интерференции при перекрестной реакции, которая возникает с веществами, отличными от целевого аналита. Специфичность иммунологического исследования обычно оценивается двумя различными способами. Во-первых, перекрестная активность (выраженная в процентах) антитела определяется путем сравнения стандартной кривой доза–реакция измеряемого вещества с кривыми доза–реакция, полученными для соединений, которые могут присутствовать в том же образце, что и аналит, и которые могут связываться с антителом. Процент перекрестной реакции антисыворотки с веществом вычисляют из массы стандарта, дающего 50% ингибирования связывания анализируемого маркера с антителом, делят на массу перекрестно реагирующего вещества, дающего такой же процент ингибирования (50%), и умножают на 100%.

Второй подход для определения специфичности иммунологического исследования заключается в сравнении значений аналита группы образцов, измеренных методом иммунологического исследования, со значениями, полученными классическим методом, таким как МС. Если это невозможно и аналиты определяются в иммунологическом исследовании без хроматографии, значения аналита должны быть сопоставлены со значениями, полученными в иммунологическом исследовании, использующим стадию экстракции с последующей хроматографической стадией (например, хроматография с разделением в колонке Celite) для отделения интересующего аналита от интерферирующих метаболитов.

Точность

Точность анализа определяет степень, в которой данное измерение согласуется с фактическим значением. Один из широко используемых методов определения точности иммунологического анализа основан на определении линейности (параллельности) между стандартной кривой анализа и последовательными разведениями (с использованием аналитического буфера) нескольких образцов, содержащих известные высокие концентрации анализируемого вещества. Другой метод основан на извлечении добавленного («пикового») стандарта на разных уровнях из образцов пациента. Этот метод часто используется для анализов, требующих одной или нескольких стадий очистки (например, обычные анализы на стероидные гормоны). Как линейные, так и «пиковые» методы отбора проб ограничены точностью проведения разведений или создания «пиков».

Воспроизводимость

Воспроизводимость анализа отражает вариабельность, которая существует, когда несколько измерений соединения производятся на одном и том же образце. На практике определяется воспроизводимость как в одной пробе, так и в разных, которая обычно выражается как коэффициент вариации реплицируемых показателей. Коэффициент вариации (выраженный в процентах) вычисляется путем деления СО на среднее значение повторных определений анализируемого вещества, а

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

затем умножения на 100. Воспроизводимость в пределах одного анализа оценивается путем определения аналита в реплицируемых образцах (обычно от 7 до 10) в рамках одного и того же анализа. Воспроизводимость в разных образцах определяется путем измерения аналита в повторных исследованиях (по меньшей мере 5), причем каждый образец включается в другой анализ. Воспроизводимость в пределах как одного, так и разных анализов должна определяться в трех различных концентрациях анализируемого вещества (высокая, средняя и низкая).

Интерференция в иммунологических исследованиях

Циркулирующие антитела человека, реагирующие с белками животных (анти-животные антитела), часто являются неучтенным и неожиданным источником вмешательства в иммунологические исследования. Это особенно актуально при проведении иммуноанализа на двух участках. Наиболее распространенная интерференция антител человека против животных вызывается человеческими антителами против мышей (HAMA). HAMA может вызывать как положительную, так и отрицательную интерференцию при иммуноанализе мышей на основе моноклональных антител с двумя участками. Предложены стратегии предотвращения развития анти-животных антител. Важное значение имеет осведомленность лабораторного персонала и клиницистов о проблемах, связанных с этим видом вмешательства в методы иммуноанализа.

Масс-спектрометрические исследования

Измерения стероидных гормонов с помощью МС-исследований фактически предшествовали их измерениям с помощью РИА. Еще в 1966 г. методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС) был получен первый комплексный профиль стероидов в моче. Этот метод сочетает в себе разрешающую способность газовой хроматографии с высокой чувствительностью и спецификацией масс-спектрометра. Разделение стероидов методом газовой хроматографии требует, чтобы они были сначала дериватизированы для повышения их летучести, селективности и выявляемости. Масс-спектрометр функционирует как уникальный детектор, который предоставляет структурную информацию об отдельных растворенных веществах по мере их элюирования из газовой хроматографической колонки. Метод МС подразумевает сначала ионизацию измеряемого соединения в источнике ионизации, а затем разделение и детекцию ионов в масс-анализаторе. Создается масс-спектр, в котором относительное содержание конкретного иона строится в зависимости от отношения массы к заряду (м/з), и затем получается концентрация соединения.

Из-за сложности методологии и связанных с этим затрат на контрольно-измерительные приборы и реагенты, а также необходимости в высококвалифицированном специалисте для проведения анализов, использование ГХ-МС ограничивалось небольшим числом лабораторий, главным образом в фармацевтических компаниях. Таким образом, в течение примерно 30 лет после разработки первого РИА в 1969 г. традиционные РИА и прямые иммунологические анализы были превалирующими методами, используемыми для количественного определения стероидных гормонов в клинико-диагностических и исследовательских лабораториях из-за их относительной простоты выполнения и значительно более низких общих затрат. Однако прогресс в технологии жидкостной хроматографии (ЖХ) в 1980-х гг. привел к разработке высокоэффективного прибора жидкостной хроматографии-МС (ЖХ-МС) в 1987 г. Кроме того, изобретение источника электроспрея нобелевским лауреатом John B. Fenn в 1990 г. и последующее развитие химической ионизации значительно усовершенствовали рутинный анализ на стероиды. Данная технология облегчает ионизацию соединений, присутствующих в каплях жидкости, и распыляет молекулы непосредственно в масс-спектрометр из блока ВЭЖХ. Эти достижения позволили просто связать жидкокристаллический элюент с масс-спектрометром и часто сводили на «нет» необходимость дериватизации стероида, тем самым значительно снижая сложность анализа и сокращая время его выполнения. Такие факторы значительно увеличили пропускную способность образцов пациентов, обеспечивая при этом высокоточные и стабильные результаты.

В последние годы наблюдается значительное расширение использования анализов, использующих либо ЖХ, либо газовую хроматографию с тандемной МС (ЖХ-МС/МС или ГХ-МС/МС). Тандемная МС состоит из двух последовательно соединенных масс-спектрометров, соединенных камерой (коллизионной ячейкой). После хроматографии образец обрабатывается в первом масс-спектрометре для получения иона-предшественника, который затем фрагментируется в коллизионной ячейке на ионы продукта. Затем пул ионов продукта определяют в детекторе второго масс-спектрометра. Этот метод имеет высокую специфичность, чувствительность и пропускную способность.

В течение последнего десятилетия наблюдалось значительное расширение использования анализов ЖХ-МС/МС, особенно в крупных диагностических клинических лабораториях и в меньшей степени в некоторых исследовательских лабораториях. Однако все еще существуют ситуации, когда анализ ГХ-МС обеспечивает более высокое хроматографическое разрешение и даже чувствительность, чем ЖХ-МС. Особой характеристикой анализов ГХ-МС и ГХ-МС/МС является возможность их активного применения для измерения большого количества структурно похожих соединений. Они остаются самым эффективным методом анализа для выявления дефектов метаболизма стероидных гормонов.

Из-за высокой валидности и пропускной способности анализов МС на стероидные гормоны быстро растет использование этой методологии как в клинических, так и в исследовательских лабораториях. В более крупных референс-лабораториях эти анализы заменили традиционные РИА, которые требуют громоздкого оборудования и являются трудоемкими, и прямые иммунологические тесты, которые не обладают

World peace!

сравнимой специфичностью и/или чувствительностью. Технология МС была успешно внедрена для рутинного исследования стероидных гормонов в крупных клинико-диагностических лабораториях. Хотя высокая стоимость приборов для МС, связанные с ними эксплуатационные расходы и требования к хорошей технической подготовке ограничивают в небольших лабораториях использование этих приборов для рутинного тестирования стероидных гормонов с высокой пропускной способностью, эта ситуация меняется, и анализы с помощью МС становятся гораздо более широко используемыми.

В дополнение к применению метода МС для рутинного анализа на стероидные гормоны, эта методика в настоящее время достаточно быстра и надежна для измерения этих гормонов в крупных эпидемиологических исследованиях с требованиями к высокой специфичности и чувствительности. Важным преимуществом МС-исследований является возможность измерять несколько стероидов в одной аликвоте сыворотки или мочи. В отличие от нее, с помощью обычного РИА обычно в одной аликвоте сыворотки (обычно 1 мл) могут быть определены только до пяти различных стероидов. Несколько лет назад в Национальном институте изучения рака были разработаны тесты ЖХ-МС/МС для количественного определения целых 15 различных эстрогенов всего в 0,5 мл сыворотки или мочи [3]. Кроме того, были разработаны анализы ЖХ-МС/МС для одновременного количественного определения 11 андрогенов, включая основные гормоны надпочечников, гонадные предшественники андрогенов и их 5α-редуцированные метаболиты [4].

Исследования с использованием МС показали, что стероид надпочечников, 11β-гидоксиандростендион, является предшественником 11-кетотестостерона и 11-кето-5α-дигидротестостерона, которые характеризуются мощным андрогенным действием. При помощи ЖХ-МС/МС было обнаружено, что несколько 11-оксигенированных андрогенов (11β-гироксиандростендион, 11-кетоандростендион, 11β-гидрокситестостерон и 11-кетотестостерон) повышены у женщин с СПКЯ и кумулятивно составляют большую долю общих циркулирующих андрогенов, чем ДГЭА, андростендион и тестостерон [5]. Очевидно, что необходима дополнительная работа по клиническому значению этих 11-оксигенированных андрогенов на основе МС.

Измерение уровня метаболитов стероидных гормонов потенциально может дать очень ценную информацию при диагностике пациентов и в различных исследованиях, особенно эпидемиологических. Количественный анализ метаболитов молекул с малым молекулярным весом, таких как стероидные гормоны, называется *метаболомикой* и является быстро растущей областью исследований.

Стандартизация анализов стероидных гормонов

Хотя анализы гормонов широко используются врачами, некоторым из них недостает точности. В двух лабораториях при измерении одного и того же гормона в одном и том же образце сыворотки крови пациента могут быть получены значительно отличающиеся результаты. Неточные результаты анализов могут привести к ошибочному диагнозу или неправильному лечению. В условиях исследования неточные тесты могут сделать результаты исследования неопределенными и не подлежащими повторению. Это делает его очень трудным для применения значимых доказательств для клинических решений и установления референсных диапазонов. Точные исследования гормонов приведут к меньшему количеству медицинских ошибок, устранят необходимость в дорогостоящих повторах тестов и снизят общие затраты на здравоохранение.

Хотя, по-видимому, существует единое мнение, что МС станет «золотым стандартом» для определения стероидных гормонов, существует много проблем, которые необходимо преодолеть, прежде чем это произойдет [6]. Важно понимать, что технология МС связана с проблемами вариабельности, аналогичными проблемам обычных РИА и прямых иммунологических исследований, которые необходимо решить. Различия в точности между методами анализа МС, по-видимому, объясняются различиями в калибровке стандартов анализа, тогда как различия в точности анализа могут быть объяснены, по крайней мере частично, различиями в подготовке образцов.

Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) при активном участии различных профессиональных сообществ, в частности общества эндокринологов, инициировали программу стандартизации тестов на гормоны с первоначальным акцентом на стандартизацию измерений тестостерона [7]. Концептуальный подход этой программы основан на опыте, полученном в результате успешных программ стандартизации, которые поддерживает или поддерживал CDC (например, программа стандартизации холестерина и национальная программа стандартизации гликированного гемоглобина). Программа стандартизации исследований тестостерона состоит из трех основных этапов: калибровка индивидуальных анализов, разработка эталонной системы и проверка производительности тестов конечного пользователя. Хотя из предыдущих программ CDC очевидно, что значительное улучшение результатов измерений может быть достигнуто за счет стандартизации анализов, основываясь на их опыте, для достижения таких результатов могут потребоваться годы.

Референсные интервалы для стероидных, белковых и пептидных гормонов

Важным требованием при клиническом диагностическом обследовании, при котором измерения стероидных, пептидных или белковых гормонов определяются с помощью обычных и прямых иммунологических методов или анализов МС, являются референсные интервалы. Эти интервалы должны быть определены исходя из хорошо охарактеризованных, адекватных по размеру выборок с использованием стандартизированных процедур, таких как процедуры, разработанные Институтом клинических и лабораторных стандартов.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Часто имеется лишь ограниченная информация о субъектах, используемых для установления референсных интервалов. Кроме того, часто игнорируемым аспектом при установлении референсных интервалов для гормональных измерений являются биологические факторы, которые могут влиять на эти измерения. К основным факторам относятся пол, возраст, ИМТ, стадия пубертата, фаза менопаузы, фаза менструального цикла, беременность и суточный ритм.

Особенно важно сравнить референсные интервалы для стероидных гормонов, измеренные с помощью МС, с теми, которые получены с помощью обычных РИА, поскольку большая часть наших знаний о роли стероидных гормонов у здоровых женщин и мужчин, а также при различных эндокринных заболеваниях, основана на данных, полученных с помощью последней методологии. В настоящее время представляется, что референсные интервалы, полученные двумя методами, существенно не различаются.

Определение отдельных белковых, пептидных гормонов и стероидных гормонов, связанных с репродуктивной сферой

- Сегодня для определения гонадотропинов доступны высокочувствительные исследования, которые в значительной степени уменьшили зависимость от стимуляционных тестов, все еще требующихся время от времени; наибольшая потребность возникает при аменорее и изменениях полового созревания.
- Пролактин может циркулировать в нескольких молекулярных формах, включая макромолекулы. Понимание этого важно при оценке аденом, секретирующих пролактин.
- Эстрадиол — самый важный эстроген, определяемый для клинических целей, и может потребоваться МС для достижения необходимой чувствительности при его низком содержании.
- Прогестерон главным образом используют для выявления овуляции.
- Определение андрогенов используется для диагностики избытка андрогенов у женщин и гипогонадизма у мужчин. Несколько производных обычных андрогенов сегодня обнаруживаются с помощью МС. Лечение при избытке андрогенов разработано.

Измерение уровня гонадотропинов

Концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке крови отражают в международных единицах, используя в качестве эталона частично очищенные гормональные препараты гипофиза, такие как LER-907 или гонадотропины мочи (второй международный эталонный препарат — человеческий менопаузальный гонадотропин [2-й IRP-ЧМГ]). Использование различных эталонных гормональных препаратов затрудняет сравнение между различными анализами.

Классические РИА на гонадотропины имеют низкую специфичность и чувствительность и часто не могут отличить низкие уровни от низких нормальных значений. Ситуация также усугубляется пульсирующим ритмом секреции гонадотропинов. Иммунометрические анализы более чувствительны и улучшили определение гонадотропинов [8]. Как было описано ранее, методы IRMA (иммунорадиометрические), IFMA или ICMA следует использовать, когда ожидается низкий уровень гонадотропинов, но они могут не обладать преимуществами, когда ожидается повышенный или нормальный уровень. Считается, что ИФА для гонадотропинов менее чувствителен и проявляет более выраженное неспецифическое связывание.

Дополнительные сложности, которые могут возникнуть при измерении ЛГ, включают значительную перекрестную реактивность с ХГЧ и пульсирующий характер секреции (выбросы примерно каждые 60–90 мин). Получение стабильных значений потребовало бы объединения образцов, взятых с интервалом в 15–20 мин. Однако в клинических условиях в этом нет необходимости, поскольку низкие уровни обычно остаются низкими, а высокие значения обычно не находятся в пределах нормы. Учет пульсирующего характера секреции больше нужен для исследовательских целей и гораздо менее важен для образцов ФСГ, где выбросы происходят с меньшей частотой, примерно каждые 3 ч.

Помимо изменений ФСГ и ЛГ, связанных с различными нарушениями и физиологическими состояниями, уровни ФСГ повышаются при приеме леводопы и кетоконазола и снижаются при введении эстрогенов и фенотиазинов. ЛГ увеличивается при приеме кетоконазола и уменьшается при введении половых стероидов, фенотиазинов, дигоксина и пропранолола.

Уровень лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона в крови у женщин

У взрослых женщин при использовании рутинных РИА во время фолликулярной фазы уровни ЛГ и ФСГ в сыворотке крови по результатам РИА варьируются от 4 до 15 мМЕ/мл (2-й стандарт IRP-ГМГ). Коммерческие анализы третьего поколения, использующие иммунометрические методы, сообщают о более низких нормальных диапазонах ЛГ (от 1,0 до 8 мМЕ/мл).

В середине цикла уровень ЛГ в сыворотке крови повышается в 4–6 раз, а уровень ФСГ в сыворотке крови — в 2–3 раза. Повышение уровня гонадотропинов в середине цикла длится около 2 дней.

Во время лютеиновой фазы уровни ЛГ и ФСГ в сыворотке крови приближаются или немного ниже соответствующих уровней во время фолликулярной фазы. Таким образом, у здоровых женщин соотношение ЛГ:ФСГ составляет около 1,0 во время фолликулярной фазы, но увеличивается во время овуляции.

До наступления полового созревания уровень гонадотропинов ниже, чем у взрослых женщин, а соотношение ЛГ:ФСГ меньше 1,0 из-за относительного преобладания секреции ФСГ.

В перименопаузальном периоде уровень ФСГ в сыворотке крови существенно повышается, в то время как уровень ЛГ остается в пределах нормы. После менопаузы оба гонадотропина находятся на высоком

уровне, но уровень ФСГ в сыворотке крови выше, чем ЛГ. У женщин старшего возраста уровень ЛГ снижается по сравнению с его высоким уровнем в начале менопаузы. В целом соотношение ЛГ:ФСГ менее 1,0 отражает гипоэстрогению.

Тесты со стимуляцией гонадотропином (гонадотропин-рилизинг-гормон и агонист гонадотропин рилизинг-гормона)

В прошлом синтетический ГнРГ, декапептид гипоталамуса, широко использовался для стимуляции секреции ЛГ и ФСГ, чтобы выявить отклонения, которые не могут быть диагностированы с помощью базовых тестов. Однако в большинстве случаев тест в значительной степени отражает базовые значения.

У пациенток при СПКЯ и женщин с недостаточностью яичников стимуляция ГнРГ приводит к слишком выраженному повышению уровня ЛГ (при СПКЯ) и повышению уровня ФСГ у женщин с недостаточностью яичников. Тест с ГнРГ может быть информативен при дифференциальной диагностике преждевременного полового созревания. Однако, поскольку в нескольких странах ГнРГ не может быть коммерчески доступен для целей тестирования, большинство тестов стимуляции в настоящее время проводятся с использованием агониста ГнРГ (ГнРГа), такого как лейпролида ацетата или нафарелин. После введения лейпролида ацетата уровень ЛГ измеряют через 1 и 2 ч.

Измерение содержания гонадотропинов при диагностике изменений полового созревания

Используя сверхчувствительные анализы на ЛГ, измерение базальных уровней ЛГ в сыворотке крови часто бывает достаточным для постановки диагноза преждевременного полового созревания центрального генеза (ППСЦГ), в то время как стимуляционные тесты оставляют для тех пациентов, у которых неубедительные первичные результаты. Некоторые исследования показали, что при использовании ИМА третьего поколения получение значений ЛГ в крови выше 0,8 мМЕ/мл является достаточным для диагностики преждевременного полового созревания, зависящего от гонадотропина. Однако чувствительность базального уровня ЛГ для диагностики ППСЦГ у девочек относительно низка (около 65%), и около трети пациентов с ППСЦГ имеют уровень ЛГ в неопределяемом диапазоне. Таким образом, в то время как повышенный базальный уровень ЛГ в значительной степени наводит на мысль о диагнозе, низкое значение не исключает центральной пубертатной активации [9, 10].

У пациентов с признаками преждевременного полового созревания, но отрицательными базальными уровнями ЛГ, обычно проводится тест с аГнРГ. Тест может быть выполнен несколькими способами, но большинство клиник используют лейпролида ацетат в дозе 20 мкг/кг, максимум до 500 мкг. Пиковое значение ЛГ не менее 5 МЕ/л соответствует пубертату.

В большинстве случаев измерения гонадотропина в базальном состоянии и после теста аГнРГ не позволяют отличить задержку полового созревания от гипогонадотропного гипогонадизма [11].

Измерение уровня гонадотропинов при репродуктивных расстройствах у взрослых женщин

Высокие значения ЛГ при повышенном соотношении ЛГ:ФСГ встречаются у 50% женщин при СПКЯ [12]. В прошлом некоторые клиницисты обосновывали диагноз СПКЯ выявлением повышенных значений соотношения ЛГ и ЛГ:ФСГ выше 2,0 или 3,0. Хотя обнаружение повышения ЛГ в сыворотке крови или соотношения ЛГ:ФСГ может быть информативно для подтверждения диагноза СПКЯ, у многих пациенток при СПКЯ соотношения ЛГ и ЛГ:ФСГ в сыворотке крови находятся в пределах нормы [12, 13].

Высокие уровни ЛГ и ФСГ в сыворотке крови характерны для преждевременной недостаточности яичников и могут быть обнаружены у пациентов с дисгенезией гонад [14]. Опухоли гипофиза редко могут вырабатывать ФСГ или ЛГ [15]. Измерение α-субъединиц и определение реакции гонадотропинов на тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ) могут быть информативны для диагностики гонадотропин-секретирующих аденом.

Измерение уровня пролактина

Пролактин (ПРЛ) в сыворотке крови обычно измеряется с помощью РИА или ИРМА. Верхняя граница нормального диапазона обычно составляет от 15 до 20 нг/мл у мужчин и от 20 до 25 нг/мл у женщин, хотя истинные нормальные уровни обычно ниже (до 18 нг/мл у женщин). На уровень ПРЛ в сыворотке крови влияют эстрогены, лекарственные препараты (например, фенотиазины, метоклопрамид), стресс, потребление пищи, стимуляция груди и даже забор крови из вены. Из-за суточных изменений и кратковременных повышений после еды рутинный забор проб должен проводиться в середине утра.

У здоровых женщин иммунореактивный пролактин крови образуется преимущественно из мономерного пролактина (≥ 95%). Димерные формы пролактина (так называемый big-пролактин) и big-big-пролактин, или макропролактин (благодаря комплексу пролактин–антитело с молекулярной массой > 100 КДА), обычно присутствуют в низких концентрациях (< 1%). Однако макропролактинемия присутствует у 15–35% субъектов, имеющих повышенный иммунореактивный пролактин, а у некоторых пациентов гиперпролактинемия является результатом повышения уровня макропролактина (без соответствующего биологического эффекта) и часто приводит к выбору ошибочной медицинской тактики [16, 17].

«Золотым стандартом» определения макропролактинемии является гель-фильтрационная хроматография — процедура, позволяющая количественно определить все три варианта ПРЛ. Однако этот метод является трудоемким, и большинство клинических лабораторий предпочитают использовать осаждение полиэтиленгликолем (ПЭГ). Низкое восстановление ПРЛ после обработки ПЭГ указывает на присутствие макропролактина.

Уровень ПРЛ в сыворотке крови более 150 нг/мл является диагностическим признаком наличия аденомы

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

гипофиза, но у пациентов с микроаденомами уровень ПРЛ может быть значительно ниже [16].

Умеренное повышение уровня ПРЛ в сыворотке крови может наблюдаться при некоторых опухолях ЦНС или гранулемах, сдавливающих ножку гипофиза.

Умеренное повышение может также наблюдаться при гипотиреозе, при приеме препаратов, стимулирующих секрецию ПРЛ, при высоком уровне эстрогена, а также во время стресса. Если исключить лекарственные препараты и гипотиреоз, следует назначить МРТ гипоталамо-гипофизарной области головного мозга. Если причина гиперпролактинемии не обнаружена, нужно исключить макропролактинемию, хотя эта ситуация может быть заподозрена, когда нет симптомов или признаков повышенного ПРЛ, и менструальная функция не нарушена.

Хотя было предложение проводить скрининг на макропролактин у всех пациентов с гиперпролактинемией [17], поскольку Общество по изучению гипофиза опубликовало рекомендации, указывающие, что при пролактине крови ≥ 150 нг/мл всегда следует исключать пролактиному гипофиза [18], мы предлагаем проводить скрининг на макропролактин только у пациентов со значениями ПРЛ в сыворотке крови от 25 до 150 нг/мл. Восстановление ПРЛ ≤ 30% после осаждения ПЭГ указывает на наличие макропролактинемии [18]. Поскольку истинная гиперпролактинемия и макропролактинемия могут сосуществовать одновременно, значения ПРЛ после ПЭГ не должны превышать 13 нг/мл [18].

При беременности ПРЛ сыворотки крови начинает увеличиваться к 6 неделям беременности и постепенно повышается до достижения приблизительно 200 нг/мл к сроку родов, хотя вариабельность велика. У женщин, которые не поддерживают лактацию, уровень ПРЛ возвращается к норме через 2–3 недели после родов [19]. Во время менопаузы уровень ПРЛ в сыворотке крови несколько снижается в результате снижения уровня эстрогена [20].

Измерение уровня эстрадиола и других эстрогенов

В большинстве лабораторий, использующих коммерческие иммунологические анализы, уровень эстрадиола в сыворотке крови колеблется от 20 до 80 пг/мл в раннем и среднем периодах фолликулярной фазы менструального цикла и достигает максимума в 200–500 пг/мл во время предовуляторного повышения содержания ЛГ. Результаты анализов, полученные раньше и позже, теперь показывают, что эти общие «нормальные» диапазоны выше истинных значений. Однако большинство коммерческих анализов и наборов не способны уловить низкие уровни эстрадиола, которые могут быть обнаружены у детей, мужчин, женщин в постменопаузе и женщин, получающих ингибиторы ароматазы для лечения рака молочной железы [21]. До наступления полового созревания уровень эстрадиола в сыворотке крови составляет менее 20 пг/мл, что неотличимо от случаев гипогонадизма. После менопаузы уровень эстрадиола падает до препубертатных значений; средний уровень эстрадиола в сыворотке крови обычно составляет от 10 до 20 пг/мл, а у женщин, перенесших оофорэктомию, он ниже 10 пг/мл. Подобные сложности при анализе на эстрадиол существуют и у мужчин, где уровень эстрадиола в сыворотке крови должен быть менее 40 пг/мл.

Появление радиоиммунометрических и других методов иммунологических методик не улучшило точность и точность анализов на эстрадиол. Для измерения низких уровней образцы должны быть экстрагированы органическими растворителями и подвергнуты хроматографическому разделению для удаления интерферирующих стероидов, особенно конъюгатов эстрогена. В последнее время были разработаны более простые аналитические методы, использующие ЖХ в сочетании с МС, и они все чаще используются для измерения образцов E_2 [21–23]. Эти методы особенно информативны, когда ожидается низкий уровень эстрадиола, и они обладают чувствительностью, достаточной для наблюдения за пациентами при раке молочной железы, получающих ингибиторы ароматазы. У этих пациентов методы должны быть в состоянии отличить уровни подавления 1 пг/мл или менее от значений до лечения, которые обычно составляют 10–15 пг/мл [24].

Измерение уровня эстрадиола в сыворотке крови у мужчин может быть информативно при клинической диагностике гинекомастии. При гинекомастии в пубертате обычно обнаруживается нормальный уровень эстрадиола [25]. Выявление повышенного уровня эстрадиола, тестостерона и ЛГ, но нормального уровня ФСГ у лиц с пубертатной гинекомастией может указывать на синдром частичной нечувствительности к андрогенам [26].

Эстрон сыворотки крови выше значений эстрадиола у женщин после менопаузы и у женщин при ановуляции, у которых доминирующий фолликул не продуцирует адекватное количество эстрадиола. Уровни эстрона повышаются при ожирении и наиболее тесно связаны с увеличением жировой ткани, где активируется ароматизация. У женщин, принимающих любой пероральный эстроген, уровни эстрона превышают таковые для эстрадиола; и его измерение иногда информативно для оценки нарушений всасывания и патологии метаболизма при терапии пероральным эстрогеном. Сульфат эстрона, хотя измеряется не часто, отражает пул эстрогена в циркулирующей крови и количественно является самым высоким циркулирующим эстрогеном [27].

Эстриол может быть измерен в РИА в сыворотке крови или спектрофотометрическими методами, или с помощью РИА в моче. Эстриол, который вырабатывается в фетоплацентарном комплексе, может быть проанализирован в рамках пренатального генетического тестирования, чтобы помочь обнаружить анеуплоидию, но сегодня он не информативен для оценки состояния плода.

В настоящее время нет клинической пользы от измерения эстетрола или катехолэстрогенов.

Измерение уровня прогестерона

Прогестерон сыворотки крови может быть измерен с помощью различных иммунологических анализов.

World peace!

Специфичность анализа сильно зависит от отсутствия перекрестной реактивности с несколькими метаболитами прегнана.

Уровень прогестерона в крови и оценка овуляторной функции

Уровень прогестерона в сыворотке крови в фолликулярной фазе низкий и составляет менее 1,5 нг/мл. Значения начинают увеличиваться непосредственно перед началом повышения ЛГ, а затем постепенно увеличиваются до максимума через 6–8 дней после овуляции. После менопаузы уровень прогестерона надпочечникового происхождения в сыворотке крови составляет менее 0,5 нг/мл.

Измерение уровня прогестерона в сыворотке крови в середине лютеиновой фазы (21-й и 22-й дни) наиболее часто используется для оценки овуляторного статуса. Хотя исследования единичных образцов применяются в клинической практике, следует иметь в виду, что уровни прогестерона демонстрируют пульсирующий паттерн выработки [28], а также некоторую суточную вариабельность.

В середине лютеиновой фазы уровень прогестерона в сыворотке крови обычно превышает 7 нг/мл. Некоторые врачи предложили использовать три определения в лютеиновой фазе с общим значением в сыворотке крови 15 нг/мл или более для определения нормальной функции желтого тела [29]. У пациентов, находящихся под наблюдением по причине фертильности, могут быть использованы другие показатели, включая графики базальной температуры тела, нарастание уровня ЛГ в моче и биопсию эндометрия в определенные промежутки времени. В циклах зачатия правильно рассчитанные средние уровни лютеинового прогестерона превышают 10 нг/мл [30]. Прогестерон также часто используется для определения овуляции после индукции овуляции. В циклах с приемом кломифена уровень прогестерона в середине лютеиновой фазы должен превышать 15 нг/мл. В циклах вспомогательной репродукции, таких как ЭКО, где вводятся гонадотропины, небольшое повышение уровня прогестерона (> 2 нг/мл) было связано со снижением частоты наступления беременности. Это связано скорее с лютеинизацией, чем с преждевременной овуляцией как таковой, но данный уровень негативно сказывается на восприимчивости эндометрия.

Альтернативой измерению уровня прогестерона в сыворотке крови является выявление глюкуронида прегнандиола в моче. Это обеспечивает более комплексную оценку функции желтого тела, и нормализация экскреции с мочой обычно проводится путем определения креатинина.

Во время беременности прогестерон в сыворотке крови может быть информативен для оценки функции желтого тела и плаценты [32]. Минимальный уровень прогестерона в сыворотке крови матери на ранних сроках беременности в 9 недель составляет приблизительно 10 нг/мл, а затем медленно повышается до 40 нг/мл ближе к концу первого триместра и затем постепенно повышается до 150 нг/мл к сроку родов. Низкий уровень прогестерона (< 10 нг/мл) в 6–8 недель свидетельствует о патологии маточной беременности или внематочной беременности.

Измерение андрогенов

Андрогены у женщин вырабатываются тремя различными источниками: яичниками, надпочечниками и периферическими тканями. Большая часть андрогенов вырабатывается или метаболизируется более чем одним компартментом, и при диагностике у женщин с избытком андрогенов обычно измеряют несколько андрогенов [33]. В прошлом измерение 17-кетостероидов (17-КС) в моче было наиболее распространенным методом, используемым для оценки выработки андрогенов у женщин. Однако измерения 17-КС отражают выработку надпочечниковых андрогенов, плохо отражают выработку тестостерона [34] и неспецифичны; поэтому их использование в рутинной практике было прекращено.

Чаще всего измеряют уровень в сыворотке крови тестостерона и ДГЭА-С, которые в значительной степени отражают долю яичников и надпочечников соответственно [35]. Тестостерон в сыворотке крови отражает в основном выработку андрогенов яичниками, причем две трети количества в циркулирующей крови образуются в результате периферической конверсии андростендиона; поэтому увеличение выработки андростендиона яичниками или надпочечниками приводит к повышению уровня тестостерона в сыворотке крови. С другой стороны, в то время как ДГЭА-С сыворотки крови хорошо отражает секрецию андрогенов надпочечников, в некоторых случаях значения могут быть нормальными при гиперсекреции андрогенов надпочечников (например, при дефиците 21-гидроксилазы) [36]. Механизм ферментативной блокады надпочечников (влияющий на путь Δ4) объясняет это несоответствие. И наоборот, уровень ДГЭА-С в сыворотке крови может быть повышен у многих пациентов с преобладающим источником гиперандрогенемии в яичниках (как при СПКЯ) [37], и это объясняется периферическим превращением ДГЭА, высвобожденного яичниками, в ДГЭА-С циркулирующей крови. Точно так же повышенные уровни ДГЭА-С в сыворотке крови тоже не предсказывают реакции андрогенов на подавление дексаметазона [38], который был использован в качестве теста для определения реакции надпочечников на ингибирование.

Тестостерон сыворотки должен быть измерен с помощью РИА или ИКМА, после очистки и хроматографии. Эти анализы требуют громоздкого оборудования, трудоемки и относительно дорогостоящи, поэтому многие лаборатории используют прямые анализы без очистки. Однако данные методы имеют ряд серьезных недостатков, включая завышение значений и низкую специфичность. Были сообщения, что эти исследования на тестостерон без предварительной очистки имеют низкую или нулевую диагностическую ценность у женщин [39].

Многие коммерческие диагностические лаборатории перешли на МС после анализа методом жидкостной хроматографии (ЖХ/МС) [39]. Было высказано

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

предположение, что данный метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью и позволяет лучше дифференцировать нормальные и повышенные значения у женщин. Однако он не дает лучших результатов, чем те, которые получены с помощью классических методов выявления тестостерона, подразумевающие экстракцию [40].

Несвязанный тестостерон может быть измерен как биологически доступный тестостерон [41] или как свободный тестостерон [42]. Первый метод, который также называют анализом на не связанный с ГСПГ тестостерон, использует в качестве основы определение ГСПГ для оценки процента «свободного» тестостерона. У здоровых женщин до 75% тестостерона связано с ГСПГ; процент, который не связан, включает тестостерон, который полностью «свободен», и пул, связанный с альбумином, который доступен клеткам-мишеням.

Свободный тестостерон измеряется равновесным диализом, остающимся «золотым стандартом» для выявления тестостерона, который не связан с ГСПГ и альбумином. Изменения температуры инкубации существенно влияют на результаты диализа [43], что делает такой трудоемкий и дорогостоящий метод редко используемым в клинической практике.

Коммерческие системы измеряют несвязанный тестостерон прямым методом с использованием аналога тестостерона с меткой ^{125}I в качестве индикатора. Этот аналоговый метод дает на 75% более низкие значения, чем анализы равновесного диализа, и, хотя он прост в исполнении, его клиническая польза сомнительна. Были сообщения, что прямые анализы на свободный тестостерон приводят к недопустимо ложным значениям с высокой случайной вариабельностью и, следовательно, не должны использоваться в клинической практике [44]. Наиболее практично для клинических целей рассчитать индекс свободного тестостерона (free androgen index, FAI), используя значения тестостерона, ГСПГ и альбумина. В уравнении можно использовать среднюю нормальную концентрацию альбумина по данным литературы и константу связывания [43]. Было выявлено, что расчетные уровни свободного тестостерона у женщин почти идентичны соответствующим значениям, определяемым в равновесном диализе [45, 46]. Расчет производится с использованием соотношения между тестостероном и ГСПГ (в единицах нмоль/л): (Т (нг/мл) × 3,467/ГСПГ × 100). Однако значения FAI имеют низкую валидность у взрослых мужчин [47] и сильно зависят от точности анализов тестостерона и ГСПГ. В целом FAI следует использовать главным образом для клинических, а не исследовательских целей, когда анализы на тестостерон с использованием методов хроматографии и очистки недоступны. Также считалось, что поскольку слюна является природным дистиллятом, определение тестостерона в слюне может быть измерением «несвязанного» тестостерона. Отсутствие точности и воспроизводимости при использовании определения тестостерона в слюне не позволяет рекомендовать этот анализ для клинического применения.

Есть и другие андрогены, которые могут быть информативными для определения при различных обстоятельствах. К ним относятся андростендион и 11β-гидроксиандростендион [48], последний из которых отражает выработку надпочечниками андростендиона, поскольку в яичниках активность 11β-гидроксилазы обычно отсутствует.

Оценка продукции андрогенов периферическими тканями требует измерения продуктов активности 5α-редуктазы. В то время как дигидротестостерон (ДГТ) в сыворотке крови не отражает должным образом повышение периферической активности 5α-редуктазы, может быть информативно определение метаболитов с более выраженной периферической секрецией. 3α-андростандиол глюкуронид в сыворотке крови лучше всего отражает периферический метаболизм тестостерона при гирсутизме [49], а андростерона глюкуронид лучше всего отражает состояние при андрогенных акне [50].

При диагностике избытка андрогенов у женщин предпочтительнее брать пробы крови утром из-за суточных отклонений секреции надпочечниками. Значения часто снижаются во второй половине дня или вечером.

Уровень андрогенов в крови у женщин

У женщин репродуктивного возраста точный диапазон содержания тестостерона в сыворотке крови составляет от 20 до 50 нг/дл. При прямом иммунологическом анализе верхний предел нормального диапазона составляет приблизительно 70–80 нг/дл или даже выше. Уровень тестостерона в сыворотке крови выше 200 нг/дл свидетельствует о новообразованиях яичников, но некоторые опухоли могут проявляться и более низкими значениями [51]. Поскольку верхние диапазоны нормы варьируются, эмпирическое правило состоит в том, чтобы проявлять настороженность в отношении опухоли у женщин, когда значения превышают в 2,5 раза верхний нормальный диапазон для конкретного анализа. У пациенток при СПКЯ наблюдается умеренное повышение уровня тестостерона в сыворотке крови (обычно до значений < 100 нг/дл), в то время как у пациенток с гипертекозом и у лиц с классическим врожденным дефицитом ферментов надпочечников его уровень может быть заметно повышен. У пациентов с неклассической врожденной гиперплазией надпочечников (НВГН) значения андрогенов аналогичны тем, которые обнаруживаются при СПКЯ [52].

Нормальный диапазон содержания ДГЭА-С в сыворотке крови составляет от 0,5 до 2,8 мкг/мл. Значения выше 8 мкг/мл наводят на мысль о новообразовании надпочечников; однако, если опухоль надпочечников производит тестостерон, могут быть обнаружены только умеренно повышенные значения (от 3 до 4 мкг/мл) [53].

Уровни андростендиона в сыворотке крови колеблются от 1,0 до 2,5 нг/мл, и самые высокие значения наблюдаются при продуцирующей опухоли или при врожденной гиперплазии надпочечников.

Референсные диапазоны для свободного и биодоступного тестостерона могут значительно варьироваться в зависимости от метода анализа, используемого

Not for sale!

для определения этих фракций тестостерона. Опять же важно знать референсные диапазоны в конкретной лаборатории, где анализируются образцы. Референсные диапазоны от 1,1 до 14,3 нг/дл и от 1,1 до 6,3 нг/мл для биодоступного и свободного тестостерона соответственно используются в одной большой клинико-диагностической лаборатории. Референсный диапазон для ГСПГ у женщин обычно составляет примерно 30–90 нмоль/л.

Уровень андрогенов в сыворотке крови низок до наступления полового созревания, причем уровень андрогенов надпочечников начинает повышаться за 1 или 2 года до наступления полового созревания. Значения ДГЭА-С в сыворотке крови выше 0,8 мкг/мл указывают на наличие адренархе [54].

У женщин андрогены надпочечников начинают снижаться в третьем десятилетии жизни, и наибольшее снижение их значений происходит между 20-летним возрастом и 5- и 6-м десятилетиями жизни. Андрогены яичников начинают снижаться несколько позже, обычно в 3м десятилетии [56], и это снижение продолжается и после менопаузы [57]. Подобное снижение уровня андрогенов яичников и надпочечников наблюдается при СПКЯ и может объяснить улучшение менструальной функции, наблюдаемое у многих пациенток с СПКЯ после 40 лет [58].

Измерение уровня ДГЭА-С в сыворотке крови может быть информативным тем, что очень низкие возрастные уровни могут свидетельствовать о недостаточности надпочечников, как это происходит у молодых женщин с аутоиммунной недостаточностью яичников [59].

Измерение предшественников андрогенов в циркулирующей крови у женщин

Измерения промежуточных звеньев в стероидном метаболизме информативны для диагностики недостаточности ферментов надпочечников. Значения 17α-ОН-прогестерона в сыворотке крови используются при диагностике дефицита 21-гидроксилазы [52]. Поскольку 17α-ОН-прогестерон секретируется желтым телом измерение должно проводиться утром во время фолликулярной фазы. У здоровых женщин уровень 17α-ОН-прогестерона в сыворотке крови обычно ниже 1 нг/мл, но у пациентов с гиперандрогенией (в основном при СПКЯ) он обычно несколько выше.

Пациенты с классическими неонатальными формами дефицита 21-гидроксилазы имеют очень высокие уровни 17α-ОН-прогестерона (от 50 до 200 нг/мл), в то время как диагноз НВГН в основном базируется на определении концентраций 17-ОН-прогестерона в сыворотке крови выше 10 нг/мл (30 нмоль/л) [52]. Повышенный базальный уровень 17-ОН-прогестерона между 2 и 10 нг/мл (30 нмоль/л) должен быть подтвержден обнаружением 17-ОН-прогестерона выше 10 нг/мл (30 нмоль/л) после стимуляции функции надпочечников путем введения синтетического АКТГ (косинтропина), который обычно вводится внутривенно болюсно, но также может вводиться внутримышечно [52].

С практической точки зрения локус CYP21A2, ответственный за дефицит 21-гидроксилазы, имеет сложное строение, что исключает его молекулярно-генетический анализ в качестве диагностического теста первой линии при НВГН. Однако это необходимо для генетического консультирования, поскольку многие пациенты при НВГН являются носителями пораженного аллеля, который может привести к диагностическим находкам, связанным с ВГН у потомства [52].

Измерение 11-дезоксикортизола а сыворотке крови может быть использовано для диагностики дефицита 11β-гидроксилазы при повышении 17α-ОН-прогестерона. Это более редкое состояние, которое может быть связано с гипертонией.

Измерение содержания в сыворотке крови 17α-гидроксипрегненолона (и отношения 17α-ОН-преднизолона к 17α-гидроксипрегненолону), а также соотношения ДГЭА и андростендиона информативно при диагностике дефицита 3β-гидроксистероиддегидрогеназы [60]. У взрослых не было обнаружено генетических мутаций в гене 3β-HSD, и большинство пациентов с ранее диагностированным этим ферментативным дефицитом, вероятно, страдают СПКЯ с выраженным надпочечниковым компонентом [61].

Тест со стимуляцией адренокортикотропным гормоном

Поскольку андрогены сыворотки крови могут вырабатываться у женщин в разных источниках было разработано несколько тестов, позволяющих отличать надпочечниковую гиперандрогению от гиперандрогении яичников. Однако большинство тестов не специфичны, и их использование, как правило, ограничено. В настоящее время используется только тест со стимуляцией АКТГ.

Тест со стимуляцией АКТГ обычно используется для диагностики дефицита кортизола или выявления слабо выраженных ферментативных нарушений надпочечников, таких как ВГН. Кроме того, в прошлом он использовался для дифференцировки надпочечниковой и яичниковой гиперандрогении, но обычно не используется для этой цели из-за низкой специфичности.

Тест лучше всего проводить между 8 и 9 ч утра, вводя внутривенно 0,25 мг гонадотропина. Хотя тест также может быть выполнен путем внутримышечной инъекции, более стабильные результаты были получены при внутривенном введении. Образцы крови обычно забирают через 30 и 60 мин, но для практических целей 60-минутное значение является единственным временным критерием. Для диагностики неклассического дефицита 21-гидроксилазы измеряют в сыворотке крови уровень кортизола и 17α-ОН-прогестерона. Содержание 11-дезоксикортизола в сыворотке крови может оцениваться при подозрении на редкий дефект 11-гидроксилазы. Неклассическая 21-гидроксилазная недостаточность может быть диагностирована, если пиковые значения 17α-ОН-прогестерона превышают 10 нг/мл [2] (*рис. 34.5*).

Оценка гормонального профиля при гирсутизме

Гирсутизм — это чрезмерный рост волос у женщин в нехарактерных зонах, обычно с расположением

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

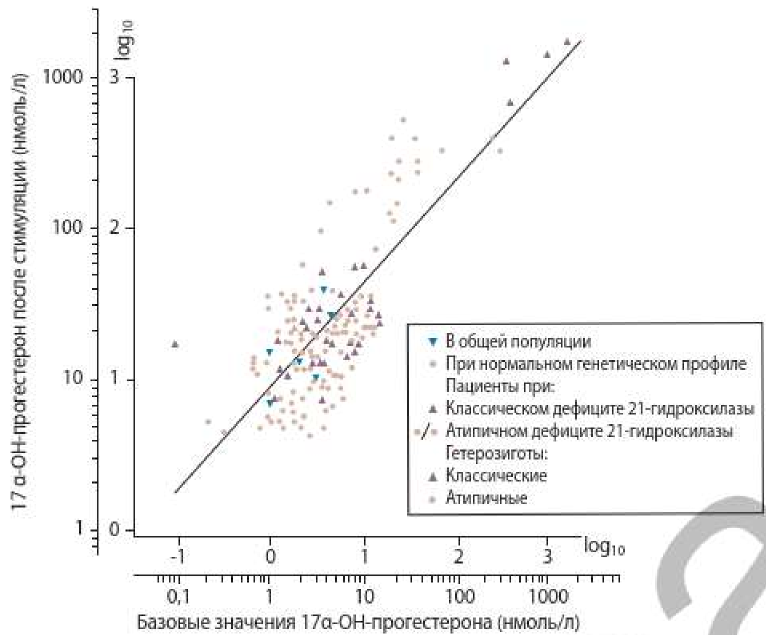


РИС. 34.5. Номограмма 17α-гидроксипрогестерона (17α-ОН-прогестерона) у пациентов с различными формами врожденной гиперплазии надпочечников (Адаптировано из: New MI, Lorenzen F, Lamer AJ, et al: Genotyping steroid 21-hydroxylase defi ciency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 57:320–326, 1983)

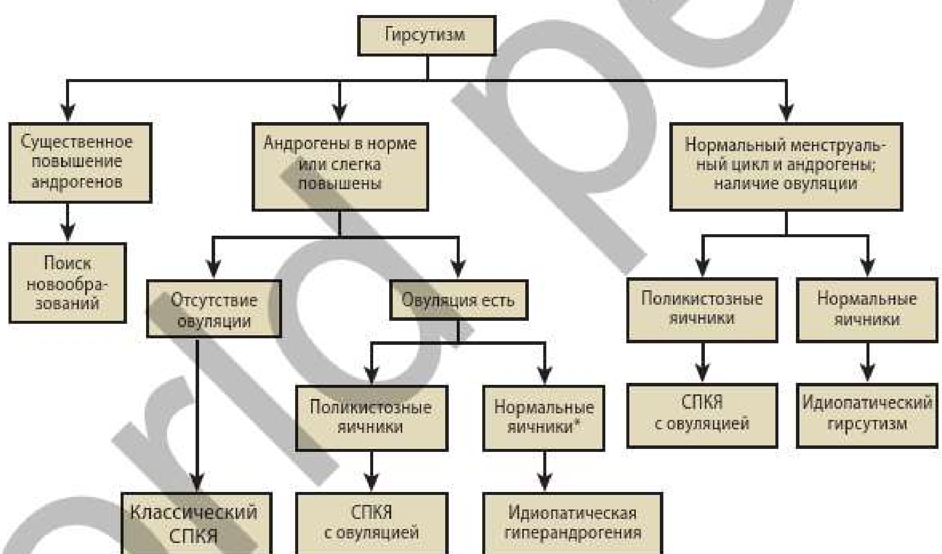


РИС. 34.6. Диагностика гирсутизма. *Обратите внимание, что ультразвуковая диагностика поликистоза яичников несколько субъективна. Поэтому дифференциальная диагностика между СПКЯ с овуляцией и идиопатической гиперандрогенией вариабельна

в центральных областях тела. Когда этот биологический сигнал проявляется, могут быть показаны лабораторные анализы, чтобы точно диагностировать отклонение. Чаще всего измеряют общий тестостерон, ДГЭА-С и ГСПГ (а также 17α-ОН-прогестерон для исключения неклассической врожденной гиперплазии надпочечников). Примерно у 10–15% женщин с избыточным оволосением уровни всех этих гормонов находятся в пределах нормы, и при наступлении нормальных менструальных циклов ставится диагноз «идиопатический гирсутизм» [62]. Хотя в наши намерения не входит обсуждать детали дифференциальной диагностики гирсутизма, простой алгоритм представлен на *рис. 34.6*, где приведены возможные диагнозы. Существует несколько других алгоритмов для диагностики, а именно рекомендации Общества по изучению избытка андрогенов и СПКЯ [63] и недавнее обновленное руководство Общества эндокринологов [64]. В частности, в последнем руководстве подчеркивается, что первоначально требуется только измерение тестостерона, а другие измерения оставляют для тех случаев, когда есть подозрение на другие расстройства, такие как СПКЯ или НВГН.

World peace!

Уровень андрогенов в крови у мужчин

У взрослых мужчин общий и несвязанный тестостерон являются единственными андрогенами, измеряемыми при диагностике функции яичек. Уровни тестостерона в сыворотке крови колеблются между 300 и 1000 нг/дл (немного более низкий диапазон при более чувствительных анализах). Уровень тестостерона в сыворотке крови снижается в течение дня, а вечером он снижается примерно на 15%.

Как и у женщин, референсные диапазоны для биодоступного и свободного тестостерона зависят от используемых методов анализа. Референсный диапазон для биодоступного тестостерона в одной большой клинико-диагностической лаборатории составляет от 60 до 430 нг/дл; для свободного тестостерона — от 52 до 280 нг/мл. Эти анализы могут быть информативны у пациентов с низкими значениями тестостерона. Значения ДГТ в сыворотке крови варьируются от 30 до 86 нг/дл, но этот анализ не рекомендуется проводить на рутинной основе.

При диагностике нарушений половой дифференцировки у детей и новорожденных ДГТ в сыворотке крови и тестостерон информативны для исключения дефицита 5α-редуктазы, когда отношение тестостерона к ДГТ повышено и превышает 10.

Измерение антимюллерова гормона

- Антимюллеров гормон (АМГ) является информативным показателем функции гранулезных клеток и клеток Сертоли, и у женщин он стал ценным маркером оценки овариального резерва и приближения менопаузы.
- Измерение АМГ не было согласовано с несколькими имеющимися анализами и отсутствием международного стандарта.

АМГ — гомодимерный гликопротеин, скрепленный дисульфидными связями, с молекулярной массой 140 КДА, относящийся к суперсемейству трансформирующих факторов роста-β (ТФР-β). АМГ обычно измеряется методом ИФА; это измерение требует тщательного изучения значений в зависимости от того, как проводилось исследование образцов [65]. Отсутствие международного стандарта для АМГ является основной причиной такого несоответствия. Первоначально для измерения АМГ были доступны два различных коммерческих набора ИФА: один — производства компании Immunotech (IDT), а другой — Diagnostic Systems Laboratory (DSL). Однако обе компании были приобретены компанией Beckman Coulter, и оба комплекта продолжали выпускаться до 2010 г., когда компания Beckman Coulter разработала комплект AMH ELISA второго поколения (Gen II). Антитела из набора DSL были использованы в анализе Gen II, который был стандартизирован к анализу IDT [66]. Сообщалось о несоответствиях при выполнении этого анализа [67], которые, по-видимому, были вызваны дополняющим вмешательством в анализ со свежими образцами; необходимо было разработать модифицированный протокол. Недавно были разработаны два автоматизированных анализа на АМГ с использованием модифицированного анализа Gen II (Roche Elecsys и Beckman Coulter Access), которые, по-видимому, более достоверны, чем оригинальный анализ Gen II [68]. Два дополнительных коммерческих набора ИФА на АМГ были разработаны Ansh Labs. Эти два набора используют одну и ту же пару моноклональных антител, направленных против специфических линейных эпитопов в стабильных незрелых и зрелых областях ассоциированной формы человеческого рекомбинантного АМГ, и были охарактеризованы как точные и надежные [69]. Сверхчувствительный анализ на АМГ (Ansh Lab) дает более высокие нормальные значения, чем метод Gen II, но имеет более низкий предел выявления (0,34 пмоль/л). Почти у 70% пациентов с неопределяемыми значениями при использовании комплекта Elisa на АМГ гормон удалось определить [69].

АМГ играет важную роль в мужской половой дифференцировке, поскольку его продукция эмбриональными клетками Сертоли индуцирует регрессию мюллеровых протоков. В препубертате мальчики имеют высокий циркулирующий уровень АМГ. Уровни АМГ заметно снижаются у мальчиков по мере их приближения к половому созреванию, причем значения у взрослых составляют около 10% от уровней, обнаруженных в младенчестве [70].

У женщин АМГ вырабатывается гранулезными клетками преантральных и малых антральных фолликулов, и его значения практически не обнаруживаются при рождении, но постепенно увеличиваются до полового созревания, а затем остаются относительно стабильными в течение раннего репродуктивного периода [65]. К 30 годам уровень АМГ начинает снижаться и становится очень низким в перименопаузальном периоде [71]. На *рис. 34.7* представлены перспективные данные о снижении уровня АМГ с возрастом у отдельных женщин (группа А), а также о снижении до неопределяемых уровней, близких к менопаузальным (группа Б).

Измерение АМГ в крови представляет собой важный инструмент для дифференцировки ряда изменений как у мужчин, так и у женщин. При рождении анализ АМГ может быть использован для оценки нарушений половой дифференцировки при неоднозначных гениталиях (новорожденные с семенниками имеют гораздо более высокие уровни, чем нормальные новорожденные женского пола) [70, 72]. У мужчин измерение АМГ может быть информативно при крипторхизме и различении гипогонадотропного гипогонадизма и задержке полового созревания [72].

У женщин АМГ используется для оценки овариального резерва, риска гиперстимуляции при терапии гонадотропинами и считается информативным при диагностике СПКЯ [71]. АМГ сыворотки крови отражает количество мелких преантральных фолликулов, которые увеличиваются у женщин при СПКЯ [73, 74]. В то время как для диагностики СПКЯ предлагались различные предельные значения АМГ, метаанализ литературы и наши собственные данные показывают, что значение 4,7 нг/мл (с использованием анализа GEN II) информативно для дифференцировки здоровых и тех,

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

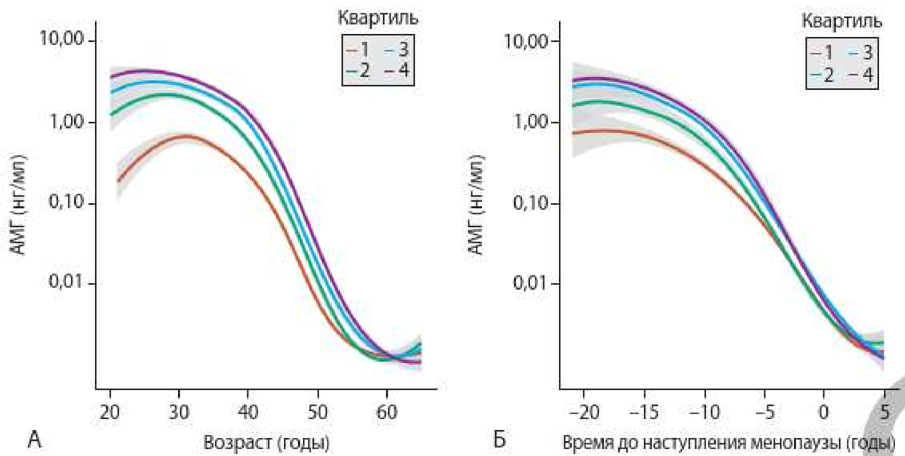


РИС. 34.7. Снижение уровня АМГ с возрастом и временем наступления менопаузы. *Белые линии* отражают индивидуальные кривые, построенные по наблюдаемым значениям АМГ. *Цветные линии* представляют групповые кривые женщин, основанные на базовых возрастных квартилях АМГ, а *серые области* указывают на стандартную ошибку групповой кривой: **А.** Кривые у женщин в базовых возрастных квартилях АМГ различимы до тех пор, пока они не пересекаются между 55 и 60 годами. Разница у женщин в низких и высоких возрастных квартилях максимальна в возрасте 20 лет; **Б.** Кривые женщин в базовых возрастных квартилях АМГ различимы до тех пор, пока они не пересекаются примерно за 5 лет до периода прекращения менструальной функции. Разница у женщин в низких и высоких возрастных квартилях максимальна за 20 лет до начала последней менструации (Данные из: de Kat AC, van der Schouw YT, Eijkemans MJ: Back to the basics of ovarian aging: a population-based study on longitudinal anti-Müllerian hormone decline. BMC Med 14:151, 2016)

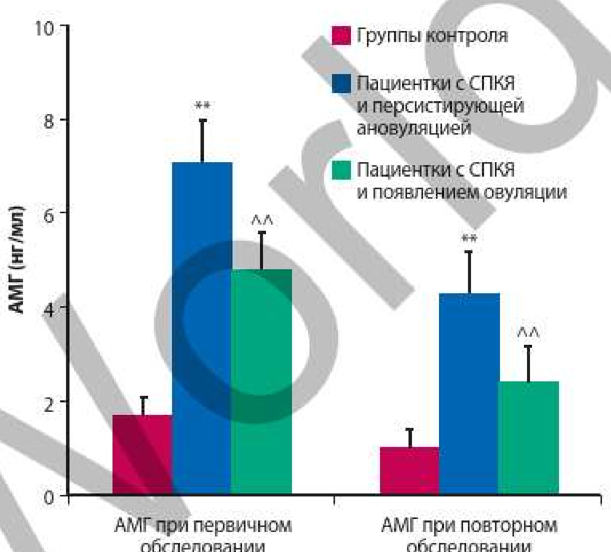


РИС. 34.8. Снижение уровня АМГ у женщин при СПКЯ и в контрольной группе в 20-летнем длительном исследовании, в котором АМГ снижался с возрастом, но у женщин с более низким уровнем АМГ наблюдалось больше овуляторных циклов. P < 0,01 по сравнению с контролем и СПКЯ с овуляцией, P < 0,01 по сравнению с контролем (Адаптировано из: Carmina E, Campagne AM, Mansueto P, Vitale G, Kort D, Lobo R: Does the level of serum antimüllerian hormone predict ovulatory function in women with PCOS with aging? *Fertil Steril* 98[4]:1043–1046, 2012)

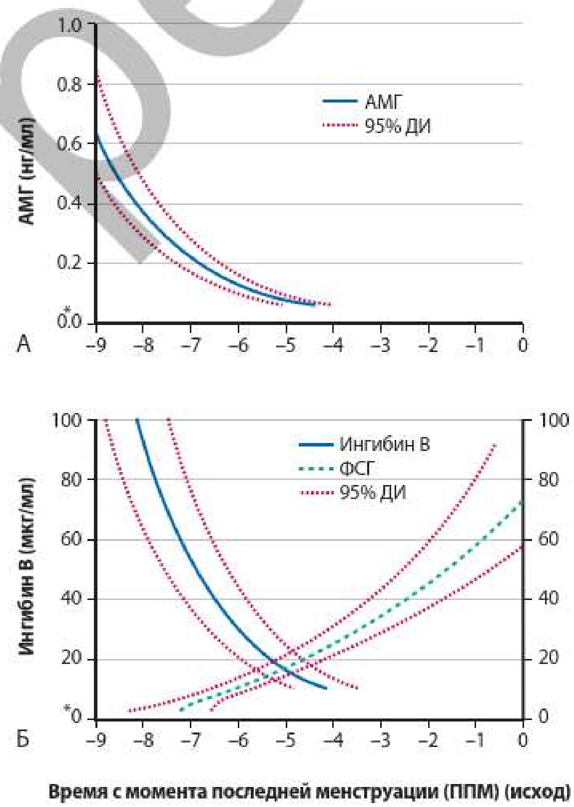


РИС. 34.9. Концентрации АМГ, ингибина В и ФСГ в зависимости от последнего менструального цикла: А. Снижение уровня АМГ до не обнаруживаемых уровней в проспективной когорте по результатам исследования Study of Women Across the Nation. «0» обозначает менопаузу (период последней менструации [ППМ]); **Б.** Снижение уровня ингибина В и повышение уровня ФСГ до уровня ППМ. ДИ — доверительный интервал (Адаптировано из: Eyvazzadeh AD, McConnell D, Sowers MR, et al: Anti-mullerian hormone and inhibin B in the defi nition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 93[9]:L34768–L34783, 2008)

World peace!

кто страдает СПКЯ [75, 76]. Однако он в основном информативен у женщин с «классическим» СПКЯ — фенотипом А по Роттердамским критериям [76]. АМГ менее чувствителен при легких (овуляторных и нормоандрогенных, фенотипах С и D) формах СПКЯ [76].

Было выявлено, что значения АМГ повышаются примерно у 30–40% женщин с функциональной гипоталамической аменореей [77], когда у некоторых женщин с этим диагнозом наблюдается увеличение количества мелких преантральных фолликулов. АМГ может также быть информативен при некоторых формах гипогонадизма [71], когда обнаруживаются низкие уровни АМГ.

При СПКЯ, как и у здоровых женщин, уровень АМГ в сыворотке крови начинает снижаться примерно в 30 лет, и это снижение становится более заметным после 4-го десятилетия (см. рис. 34.7). На диаграмме показаны индивидуальные снижения с течением времени в популяции здоровых женщин (группа А). В ходе длительного наблюдения за женщинами при СПКЯ мы обнаружили, что у женщин с более низкими значениями АМГ, вероятность овуляции с возрастом выше (*рис. 34.8*) [78].

График снижения АМГ использовался для определения возраста менопаузы, хотя клиническая информативность этого метода сомнительна. В целом, как только АМГ перестает обнаруживаться, менопауза наступает через 4–5 лет (*рис. 34.9*; см. также рис. 34.7, панель В).

Определение ингибинов

- Ингибин В наиболее высок в фолликулярной фазе, в то время как ингибин А достигает пика в лютеиновой фазе, отражая продукцию его различными популяциями гранулезных клеток.
- Ингибин А информативен в качестве маркера в акушерстве, а ингибин В информативен в качестве опухолевого маркера и при низком уровне в фолликулярную фазу отражает низкий овариальный резерв.

Ингибин А и В могут быть измерены в сыворотке крови с помощью специфических иммуноанализов и отражают секрецию различными популяциями гранулезных клеток. Значения в сыворотке крови изменяются у взрослых женщин в течение менструального цикла, причем значения ингибина А в фолликулярной фазе самые низкие и достигают максимума в середине лютеиновой фазы; ингибин В демонстрирует противоположную картину (*рис. 34.10*) [80]. Во время беременности ингибин А снижается во втором триместре, в то время как ингибин В повышается с третьего триместра до пикового значения в срок родов [81]. После менопаузы уровень обоих ингибинов заметно снижается [82].

Измерение ингибина может быть информативным при нескольких условиях [83]. Ингибин А увеличивается при патологии беременности, таких как преэклампсия и синдром Дауна у плода, и это увеличение ингибина А улучшает раннюю диагностику обоих состояний. Ингибин В заметно повышается у женщин с гранулезно-клеточными опухолями, наряду с АМГ, и особенно информативен для послеоперационного наблюдения, где он может свидетельствовать о рецидиве опухоли [84]. Ингибин В уменьшается у женщин со снижением функции яичников и коррелирует с плохим ответом на индукцию овуляции. Низкий уровень

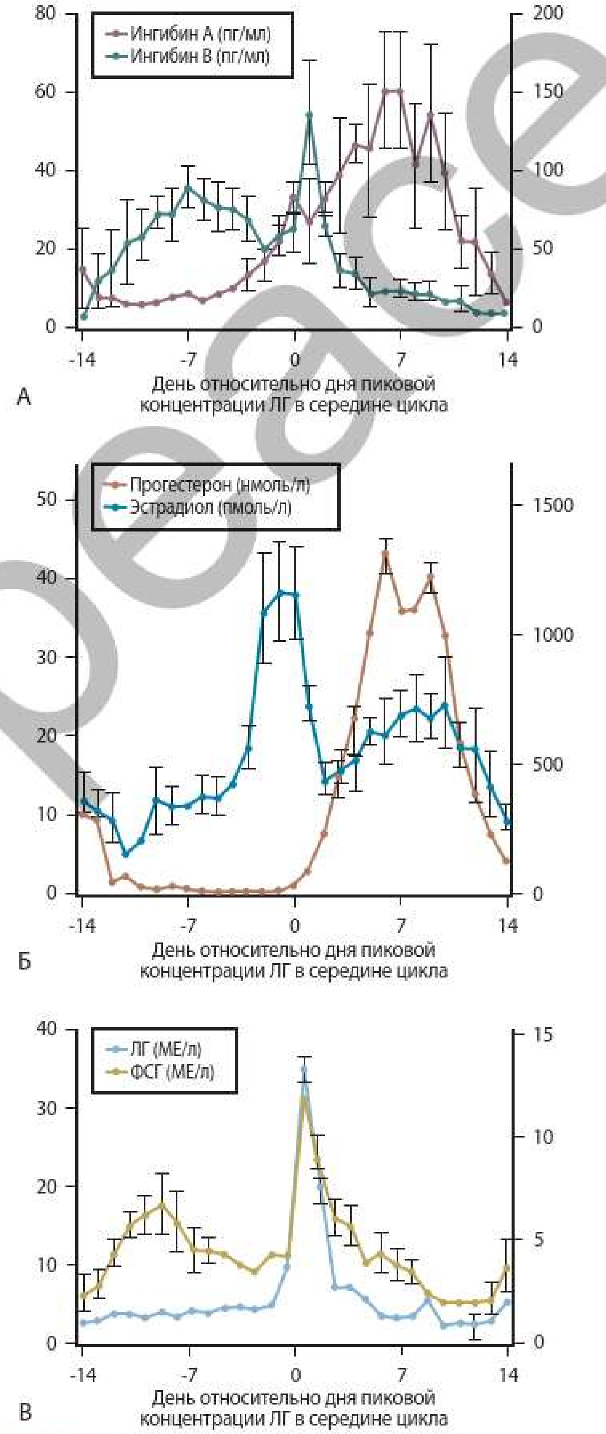


РИС. 34.10. Концентрации ингибина А и ингибина В в плазме крови. Эстрадиол **(А)** и прогестерон **(Б)**, а также ЛГ и ФСГ **(В)** в течение менструального цикла у женщин. Данные приведены на день пиковой концентрации ЛГ в середине цикла. Показаны средние концентрации ± стандартная ошибка среднего (Адаптировано из: Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, et al: Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1401–1405, 1996)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ингибина В на 3-й день свидетельствует о снижении овариального резерва.

У мужчин ингибин В является хорошим маркером функции клеток Сертоли, и его измерение информативно при диагностике различных форм гипогонадизма, особенно у мальчиков [85].

Оценка овариального резерва

- Хотя существует несколько методов оценки овариального резерва, наиболее ценными маркерами являются количество антральных фолликулов (КАФ) и уровень АМГ, которые, как было установлено, имеют одинаковую прогностическую ценность.

Оценка овариального резерва стала чрезвычайно важной частью ведения женщин с репродуктивными нарушениями. В то время как старение яичников ускоряется в конце 4-го десятилетия жизни, даже более молодые женщины, особенно те, которые прошли лечение рака, могут обладать уменьшенным овариальным резервом [86]. В прошлом основным критерием оценки был уровень ФСГ в сыворотке крови на 2–3-й день вместе с уровнем эстрадиола [87]. За этим последовал тест стимуляции кломифеном, который все еще проводится время от времени, но метаанализ показал, что он не более информативен, чем измерение ФСГ на 3-й день цикла [88]. На 3-й день значения ФСГ (при уровне эстрадиола < 75 пг/мл) должны быть менее 10 мМЕ/мл, и значения выше 15 мМЕ/мл предполагают плохой прогноз стимуляции яичников, хотя из-за вариаций цикла повторные значения ФСГ могут быть ниже в последующих циклах.

Тест со стимуляцией кломифеном проводится путем определения исходного уровня эстрадиола и ФСГ

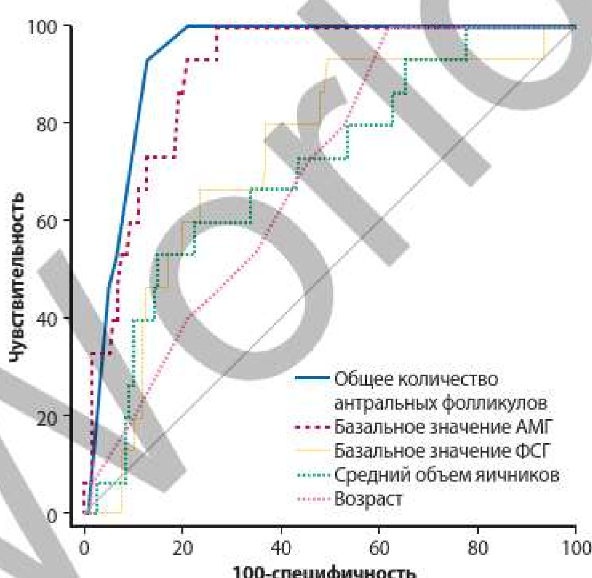


РИС. 34.11. Прогнозирование плохого ответа на контролируемую гиперстимуляцию яичников. КАФ и АМГ являются лучшими показателями; их сочетание не имеет преимуществ (Адаптировано из: Jayaprakasan K, Deb S, Batcha M, et al: The cohort of antral follicles measuring 2–6 mm reflects the quantitative status of ovarian reserve as assessed by serum levels of anti-müllerian hormone and response to controlled stimulation. *Fertil Steril* 94[5]:1775–1781, 2010)

на 3-й день, а затем введения 100 мг кломифена на 5–9-й день. На 10-й день ФСГ снова измеряют. Уровень ФСГ выше нормального значения для лаборатории (обычно от 10 до 12 мМЕ/мл) на 3-й или 10-й день считается отклонением и указывает на изменение овариального резерва.

Измерения ингибина В на 2–3-й день также были изучены, но его значения демонстрируют широкую вариабельность и не являются надежными в качестве единственного инструмента диагностики [89, 90]. Кроме того, оценка реакции яичников проводилась с помощью кратковременной стимуляции гонадотропином или агонистом ГнРГ. Однако эти способы используются нечасто.

В настоящее время диагностика КАФ в ранней фолликулярной фазе с помощью ультразвука (описано далее) и измерение АМГ считаются лучшими показателями для овариального резерва и одинаково информативны при помощи ROC-анализа (*рис. 34.11*) [91]. Измерения АМГ не так сильно цикличны, как колебания, которые происходят во время менструального цикла; однако использование контрацептивных стероидов снижает значения АМГ на целых 20% [92].

АМГ и КАФ снижаются с возрастом у всех женщин, и их значения обычно интерпретируются с учетом возраста. Однако критическими значениями, свидетельствующими о потенциале снижения овариального ответа в любом возрасте, являются значения 1,0 нг/мл для АМГ и/или значение КАФ менее 8 [91].

Измерение хорионического гонадотропина человека

- В периферической крови существует несколько циркулирующих форм ХГЧ. ХГЧ наиболее информативен для диагностики беременности, оценки жизнеспособности маточной беременности, пузырного заноса, а также как часть диагностического комплекса для неинвазивного выявления анеуплоидии.

Многие ткани, включая гипофиз, производят ХГЧ (в очень малом количестве), в то время как плацента производит наибольшее количество ХГЧ. Из-за неоднородности молекулы ХГЧ и различных форм, таких как «зазубренный» и «ядерный фрагмент β-субъединицы», выбор метода анализа является ключевым при определении того, что происходит в клинической ситуации, и при получении неожиданного результата возможно повторение измерения в другой системе анализа. Например, низкие ложноположительные уровни ХГЧ могут возникать из-за перекрестной реакции гетерофильных антител и могут быть правильно определены путем перехода от «сэндвич»-анализа к РИА или измерению в моче. Среди доступных автоматизированных анализов было показано, что система Siemens Immulite способна обнаружить 8 из 9 вариантов ХГЧ, в то время как некоторые другие коммерческие анализы не способны обнаружить многие из существующих форм [93].

Помимо некоторых анализов, неверно обнаруживающих положительные уровни ХГЧ, существуют ситуации, когда измерения ХГЧ являются истинными,

World peace!

при отсутствии беременности или опухоли, такой как хориокарцинома. Семейный синдром ХГЧ возникает при наличии низких уровней ХГЧ и обусловлен биологически неактивными вариантами ХГЧ, которые выявляются в различных анализах, но не имеют биологического значения; эта ситуация рассматривается как генетически обусловленный вариант метаболизма [94]. Второй источник истинной секреции ХГЧ появляется, когда повышается его секреция гипофизом, как это происходит у женщин в постменопаузе. Здесь было обнаружено, что средняя концентрация ХГЧ составляет 11 мМЕ/мл, но подавляется супрессивным влиянием гипофиза, как и при высоких дозах эстрогенов и прогестагенов [95].

Во время беременности уровень ХГЧ быстро повышается, причем он удваивается примерно каждые 2 дня до 12 недель. После третьего месяца беременности уровень ХГЧ снижается и остается на постоянном уровне до наступления срока родов. Эти анализы используются для диагностики и последующего наблюдения за нормальной маточной беременностью, причем аномально растущие значения указывают на патологию беременности (либо внематочную беременность, либо беременность с тенденцией к самопроизвольному прерыванию на ранних сроках) [96]. Было установлено, что минимальное повышение для нормальной беременности в течение 2 дней, основанное на первом процентиле, составляет 53% [97]. Поскольку точное время получения крови для этой оценки соблюсти невозможно было высказано предположение, что при нормальной беременности это значение может быть ниже 53%. Однако недавно проведенное изучение позволило сделать вывод, предполагающий, что минимальное значение для определения жизнеспособности не должно быть пересмотрено [98].

Измерения β-ХГЧ во время беременности в сочетании с другими тестами (связанными с беременностью плазматическим белком А и ингибином А), а также исследованием шейной складки с помощью ультразвука могут быть информативны для скрининга анеуплоидии, например при синдроме Дауна [99].

Анализы, предназначенные для выявления свободной β-субъединицы ХГЧ, особенно информативны для оценки и последующего наблюдения опухолей трофобласта [100]. Определение гипергликозилированной формы ХГЧ также является наиболее информативным при диагностике и последующем наблюдении трофобластических опухолей [101]. Повышение процента гипергликозилированного ХГЧ в общем ХГЧ (что отражает инвазивную биологическую активность этой группы) тесно коррелирует с диагностикой нормальной маточной беременности на ранних сроках [102].

Оценка метаболизма глюкозы, активности инсулина и жировой массы

- Существует несколько методов, используемых для клинической диагностики чувствительности к инсулину, которые являются модификациями исследований инсулинового клэмпа, который остается «золотым стандартом».
- Есть несколько адипокинов, которые могут быть информативны для диагностики, и из них в настоящее время лептин и адипонектин являются наиболее информативными.
- Жировая масса может быть измерена несколькими способами. Самой часто используемой является двойная рентгеновская абсорбциометрия (DEXA).

Нормальный уровень глюкозы в крови натощак должен быть ниже 100 мг/дл. Соблюдение любого из следующих критериев позволяет диагностировать сахарный диабет [103].

1. Глюкоза плазмы крови натощак (ГН) ≥ 126 мг/дл (7,0 ммоль/л).
2. Двухчасовая глюкоза плазмы ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) во время перорального теста на толерантность к глюкозе (ГТТ).
3. Гликированный гемоглобин A1c (HbA1c) ≥ 6,5%.

При преддиабете уровень глюкозы в плазме крови выше нормального диапазона, но ниже, чем при клиническом диабете. Преддиабет диагностируется либо как нарушение уровня глюкозы натощак (ГН) (уровень глюкозы в крови натощак от 100 до 125 мг/дл), либо как нарушение толерантности к глюкозе (ТГ). Последняя выявляется при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе (см. дальнейшее обсуждение) с уровнем глюкозы в крови более 140 мг/дл через 2 ч после введения глюкозы, что указывает на ТГ. Как ГН, так и ТГ являются факторами риска развития диабета 2-го типа, и риск еще больше, когда ГН и ТГ сосуществуют вместе.

Гликированный гемоглобин A1c (HbA1c) представляет собой информативный показатель для прогнозирования и диагностики сахарного диабета. HbA1c обладает несколько меньшей чувствительностью, чем ГН, при выявлении сахарного диабета, но несколько более высокой специфичностью, и его предельное значение более 6,1% может быть использовано для диагностики сахарного диабета. Однако, поскольку оптимальные предельные значения варьируются в зависимости от этнической группы, возраста, пола и распространенности диабета среди населения, можно использовать несколько более высокое значение — 6,5%.

Существуют различные стратегии диагностики гестационного сахарного диабета (ГСД) [104, 105]. Наиболее часто используемый подход включает скрининг с помощью 1-часового 50-граммового теста на глюкозу с точкой отсечения 140 мг/дл, за которым следует 3-часовой 100-граммовый тест на толерантность к глюкозе (двухэтапный подход). Другие диагностические стратегии основаны на проведении 2-часового теста на толерантность к глюкозе (одноэтапный подход) с оценкой уровня глюкозы в плазме крови натощак и после 75-граммовой нагрузки глюкозой. Используя одноэтапный подход, для диагностики ГСД требуется соблюдение, по крайней мере, двух из следующих четырех показателей глюкозы в венозной плазме.

1. ГН ≥ 105 мг/дл (5,8 ммоль/л).
2. В ГТТ через 1 ч уровень глюкозы в плазме крови ≥ 190 мг/дл (10,6 ммоль/л).
3. В ГТТ через 2 ч уровень глюкозы в плазме крови ≥ 165 мг/дл (9,2 ммоль/л).
4. В ГТТ через 3 ч уровень глюкозы в плазме крови ≥ 145 мг/дл (8,1 ммоль/л).

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Измерение уровня инсулина в сыворотке крови

Уровень инсулина в сыворотке крови может быть измерен с помощью различных иммунологических анализов. Прием гепарина провоцирует ложнозавышенные значения, в то время как гемолиз крови может привести к ложносниженным значениям. Антитела к инсулину в крови приводят к низкому уровню в некоторых анализах и высокому уровню в других.

При использовании коммерческих систем нормальный уровень инсулина натощак колеблется от 5 до 15 мкмоль/мл, но при более чувствительных анализах нормальный уровень инсулина натощак должен быть ниже 12 мкмоль/мл. При ожирении наблюдаются повышенные значения, в то время как у пациентов с тяжелой инсулинорезистентностью обнаруживаются очень высокие цифры в циркулирующей крови. От 40 до 50% женщин с нормальным ИМТ, страдающих классическим СПКЯ, имеют повышение уровня инсулина натощак, причем уровень ожирения значительно выше у женщин при СПКЯ, что свидетельствует о более высокой инсулинорезистентности [107].

Диагностика инсулинорезистентности

Инсулинорезистентность чрезвычайно важна для здоровья и заболеваний и играет важную роль в развитии диабета, метаболического синдрома, а также участвует в патофизиологии СПКЯ. Обычно считается, что инсулинорезистентность действует на периферические ткани (мышцы и жир). Существует несколько способов оценки чувствительности периферических тканей к инсулину [108]. Наиболее точные методы включают использование гликемических клэмпов. Однако эти методы очень громоздки и больше подходят для исследовательских целей. Использование минимальной модели Бергмана, применяемой к часто проводимому внутривенному тесту толерантности к глюкозе (ВВГТТ), считается «золотым стандартом» диагностики инсулинорезистентности. Этот метод так же чувствителен, как и эугликемический инсулиновый клэмп. Тест на толерантность к инсулину (ТТИ) является хорошей альтернативой для использования в клинической практике [110]. На *рис. 34.12* приведены данные о кинетическом снижении уровня глюкозы после ДТТИ в различных состояниях.

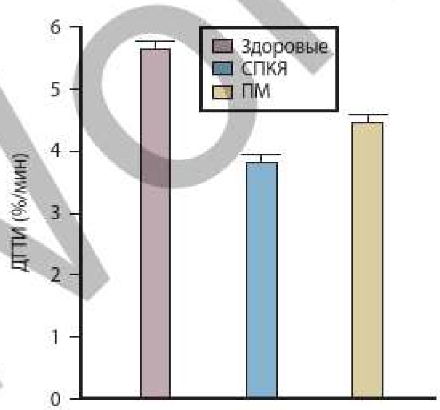


РИС. 34.12. Тест на толерантность к инсулину для оценки чувствительности к инсулину. ПМ — женщины в постменопаузе (Адаптировано из: Carmina E, Lobo RA: Dynamic tests for hormone evaluation. In Lobo RA, Mishell DR, Paulson RJ, Shoupe D, editors: Mishell 's Textbook of Infertility, Contraception, and Reproductive Endocrinology, ed 4, Oxford, 1997, Blackwell Science)

Методы, основанные на измерении концентрации глюкозы и инсулина в крови натощак в один момент времени с использованием различных расчетов (соотношение глюкозы/инсулина, HOMA-IR и QUICKI и др. — см. ниже), сильно зависят от качества анализа инсулина и ряда других клинических переменных. Эти методы не следует применять при нарушении функции β-клеток (например, при сахарном диабете или у пожилых людей). Кроме того, такие методы измеряют главным образом печеночную, а не периферическую чувствительность к инсулину. При всех этих ограничениях данные методы могут быть информативны в клинических условиях и использоваться для отслеживания эффекта различных вмешательств в клинических испытаниях, например, у пациенток при СПКЯ без диабета [111]. Методы, основанные на ПОГТТ, имеют те же ограничения, что и измерения глюкозы и инсулина натощак, но имеют преимущество по информативности в отношении толерантности к глюкозе [112].

Пероральный тест на толерантность к глюкозе

ПГТТ обычно используется для оценки толерантности к глюкозе, но может также использоваться для диагностики инсулинорезистентности. Тест обычно проводят, вводя 75 г глюкозы перорально после ночного голодания. Пробы крови берут перед введением глюкозы и каждые 30 мин в течение 2–3 ч. Для оценки толерантности к глюкозе достаточно измерения уровня глюкозы в крови через 120 мин после введения глюкозы, при этом значения ≥ 140 мг/дл указывают на нарушение ТГ, а значения ≥ 200 мг/дл — на диабет II типа. Для оценки инсулинорезистентности также необходимо измерить уровень инсулина в сыворотке крови и взять пробы крови на 30, 60 и 120 мин. Было предложено по меньшей мере девять индексов для измерения чувствительности к инсулину с помощью ПОГТТ, но лишь немногие из них демонстрируют значительную корреляцию с методами клэмпа по «золотому стандарту». Индекс Мацуды [(глюкоза натощак × × инсулин натощак) × (средняя глюкоза × средний инсулин во время ПОГТТ)] и логарифмическая сумма инсулина позволяют наилучшим образом оценить чувствительность к инсулину.

Расчеты глюкозы/инсулина натощак

Эти методы основаны на математических расчетах, применяемых на одновременно полученных значениях глюкозы и инсулина натощак.

Наиболее часто используемые методы:

- соотношение глюкозы и инсулина;
- оценка модели гомеостаза инсулинорезистентности;
- (HOMA-IR) = (глюкоза × инсулин) ÷ 22,5;
- логарифм HOMA-IR;
- количественный индекс проверки чувствительности к инсулину (QUICKI) = 1 ÷ (log глюкоза + log инсулин);

World peace!

- индекс HOMA-IR/Adiponectin [(глюкоза натощак × × инсулин)/(22,5 × адипонектин натощак)].

Как уже отмечалось, эти методы просты в применении и информативны в условиях клиники, но имеют ряд ограничений [108]. HOMA-IR является наиболее часто используемым методом, и значения выше 2,7 свидетельствуют о резистентности к инсулину. Однако, поскольку отношения между инсулином и уровнем глюкозы являются гиперболическими, а не линейными, предпочтительными могут быть методы, использующие логарифмическое преобразование. Мы обычно предпочитаем использовать метод QUICKI, потому что он прост в исполнении и достаточно хорошо коррелирует с эугликемическим клэмпом. Значения ниже 0,335 указывают на инсулинорезистентность и, как было выяснено, присутствуют у большинства женщин при СПКЯ [102]. Недавно был предложен индекс, включающий измерение адипонектина, для учета функции адипоцитов в индексе, индекс HOMA-IR/Adiponectin в качестве надежного метода оценки инсулинорезистентности. Хотя он и информативен, но не может дать существенно больше информации, чем HOMA-IR [113].

Определение гормонов жировой ткани

Жировая ткань — это сложный эндокринный орган, который выделяет гормоны, цитокины, свободные жирные кислоты и различные белки, оказывающие выраженное влияние на обмен веществ и сердечно-сосудистую систему [114]. В последние годы многие из этих факторов были охарактеризованы и определены при различных эндокринных расстройствах, включая СПКЯ. В то время как большинство анализов эффективны только в исследовательских целях, измерение двух жировых гормонов, лептина и адипонектина, также может быть информативно в клинической практике.

Лептин — это белок из 146-аминокислотн, который действует главным образом как сигнальный фактор от жировой ткани к центральной нервной системе и служит метаболическим индикатором достаточного количества энергии [114]. Его можно измерять с помощью РИА или ИФА, и в нашей лаборатории значения лептина для взрослых женщин с нормальной массой тела составляют от 10 до 30 пг/мл. Уровень лептина в сыворотке крови повышается при ожирении, вероятно, потому, что при ожирении возникает состояние резистентности к лептину. Тем не менее некоторые пациенты с выраженным ожирением имеют генетически детерминированный дефицит лептина, и обнаружение низкого уровня лептина при тяжелом ожирении предполагает возможность использования лептина в лечении этих пациентов. При СПКЯ уровни лептина тесно связаны с массой тела и не отличаются по сравнению со здоровыми женщинами, имеющими схожий вес. Наконец, уровень лептина у детей ниже, чем у взрослых, и постепенно повышается в период полового созревания [116].

Адипонектин — это крупный белок, содержащий 244 аминокислоты, который играет важную роль в предотвращении или противодействии развитию алиментарной инсулинорезистентности. Кроме того, сообщалось, что адипонектин играет важную роль в защите эндотелиальных клеток от повреждений [118]. Адипонектин можно измерять с помощью РИА или ИФА, и в нашей лаборатории у взрослых женщин с нормальной массой тела значения адипонектина составляют от 8 до 18 мкг/мл. Адипонектин — это гетерогенная молекула, имеющая низкомолекулярную, среднемолекулярную и высокомолекулярную формы. Как отмечалось ранее, в прошлом измерялся общий адипонектин, а в настоящее время доступны специальные наборы ИФА для измерения конкретно высокомолекулярной формы, которая является наиболее биологически активной. Было показано, что измерение высокомолекулярного адипонектина обладает лучшей прогностической способностью для выявления инсулинорезистентности и метаболического синдрома, чем общего адипонектина. Адипонектин снижается при метаболически активном ожирении, вероятно, из-за увеличения продукции цитокинов в висцеральной и эктопической жировой ткани, и это снижение играет важную роль в уменьшении влияния ожирения на инсулинорезистентность, патологию эндотелия и сердечно-сосудистый риск [121].

При СПКЯ уровень адипонектина ниже, чем в контрольной группе со сравнимой массой тела, и уровень в сыворотке крови менее 8 мкг/мл может свидетельствовать об особом риске развития ранней патологии эндотелия [121].

Оценка количества и распределения жира

Поскольку избыточный объем жировой ткани и/или патологическое распределение жира являются очень важными факторами диагностики инсулинорезистентности и метаболического и сердечно-сосудистого риска, были разработаны многочисленные методы измерения этих показателей.

Самый простой способ оценить количество жира — это рассчитать ИМТ по формуле: масса тела (кг)/рост^2 (см). Значения 30 и выше указывают на ожирение, а значения свыше 40 указывают на тяжелое ожирение. Значения между 25 или более и менее 30 указывают на избыточный вес, в то время как значения между 19 и менее 25 указывают на нормальную массу тела. Однако ИМТ не учитывает различий в мышечной и костной массе; таким образом, более целесообразно измерять количество жира непосредственно по DEXA всего тела [122]. Этот метод позволяет измерять количество жира во всем теле и в нескольких различных областях. Особенно важным является измерение количества жира в туловище, поскольку позволяет оценить объем абдоминальных жировых отложений. Было высказано предположение, что увеличение объема абдоминального жира, главным образом висцерального жира, является основной причиной сердечно-сосудистых и метаболических рисков ожирения.

С учетом роли абдоминального жира было высказано предположение, что измерение окружности талии является более важным, чем оценка массы тела, при диагностике проблем со здоровьем, связанных

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

с ожирением. У женщин значения 88 см и выше указывают на чрезмерное накопление абдоминального жира и повышенный метаболический и сердечно-сосудистый риск. Однако у молодых женщин нормальная окружность талии составляет менее 80 см, а значения больше 80 и меньше 88 см могут указывать на некоторое увеличение абдоминального жира.

Для более точной оценки абдоминального жира могут быть информативны и другие методы. КТ или МРТ брюшной полости являются очень чувствительными тестами, но не могут рутинно использоваться в клинической практике для этой цели, и поэтому предпочтительными методами обычно являются УЗИ брюшной полости или DEXA. Ультразвук — это простой метод оценки абдоминальной жировой массы, но он требует навыков и зависит от врача, который проводит исследований. При этом толщину сальника в сантиметрах оценивают по расстоянию между задней поверхностью апоневроза прямой мышцы живота и передней стенкой аорты, расположенной на 5 см выше пупка.

Сканирование DEXA является простым и чувствительным, но используемое программное обеспечение обычно также измеряет объем жира во всем туловище, включая грудную клетку. Поэтому чувствительность этого метода может быть повышена путем измерения абдоминального жира в области 50 см^2 вокруг центральной точки средней линии между боковыми гребнями подвздошной кости и нижними краями ребер в конце нормального выдоха. Эта точка обычно соответствует пупку (но может и не соответствовать) и расположена по средней линии. Другие авторы предпочитали измерять количество жира между L1 и L4. Поскольку DEXA измеряет общую жировую массу в организме и абдоминальный (или центральный висцеральный) жир с помощью этого исследования можно рассчитать процент абдоминального жира.

Недавно мы определили нормальные значения и верхние границы (*табл. 34.1*) показателей жировых отложений (по DEXA) у молодых женщин с нормальным весом. В целом, значения жировой массы туловища 40% и более указывают на наличие абдоминального ожирения [107].

В зависимости от изучаемой популяции от 30 до 60% женщин при СПКЯ могут считаться тучными, и большинство из них будут иметь абдоминальное ожирение [123]. Однако у 60% женщин с избыточным весом и СПКЯ и у 30% женщин с нормальным весом будет обнаружено увеличение количества брюшного жира [107].

Измерение гормона роста и факторов роста

- Результатов определения гормона роста (ГР) в циркулирующей крови с помощью иммунологических исследований может быть недостаточно для оценки содержания ГР, и оно дополняется провокационными стимуляционными тестами и измерениями ИФР-1 и ИФРСБ-3.

ГР в циркулирующей крови можно измерить с помощью хемилюминесцентного РИА или иммунологического анализа. Какой бы метод ни использовался, из-за очень низких базальных значений и пульсирующего характера секреции случайное измерение ГР без стимуляции обычно не очень значимо [124]. Определение ГР в моче в ночное время может быть информативно [125], но концентрация ГР в моче также очень низка и может быть не обнаружена в некоторых анализах. Существует также высокая степень вариабельности почечной экскреции ГР.

Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) измеряется в специальных иммунологических анализах, и поскольку эти значения отражают интегрированные 24-часовые концентрации ГР в сыворотке крови, ИФР-1 может быть использован для скринингового выявления дефицита ГР [126]. Наконец, поскольку уровень ИФР-1 снижается при недоедании, этот анализ также может быть информативен для оценки общего нутритивного статуса пациентов.

Диагностика дефицита гормона роста

Базальные значения ГР низки, и его определение не информативно при диагностике дефицита гормона роста (ДГР). Простой альтернативой измерению ГР является определение ИФР-1 в сыворотке крови (измеряемого хемилюминесцентным методом или с помощью ИФА), который может быть использован для скрининга на ДГР. Однако у детей в предпубертате выявляются низкие значения ИФР-1 в циркулирующей крови, что затрудняет дифференцировку между здоровыми детьми и детьми с дефицитом ГР; кроме того, у взрослых измерения ИФР-1 имеют низкую точность для диагностики дефицита ГР [126]. Кроме того, в некоторых ситуациях концентрации ИФР-1 снижаются (недоедание, гипотиреоз, почечная недостаточность и сахарный диабет), и поэтому подтверждение диагноза требует сниженного ответа на тест с провокацией ГР.

Табл. 34.1. Измерение абдоминального жира посредством двойной рентгеновской абсорбциометрии

Жир	Средние значения	Верхние границы нормы	Высокие значения
Жир туловища (г)	5200	8000	Высокие значения указывают на отложение абдоминального жира
Жир туловища (%)	31,4	38	Высокие значения указывают на патологическое распределение жира (абдоминальное ожирение)
Центральный абдоминальный жир (г)	300	520	Высокие значения указывают на отложение абдоминального жира. Более чувствительный показатель, чем жир туловища

DEXA — двойная рентгеновская абсорбциометрия (Адаптировано из: Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA: Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: infl uence of the diet. *Hum Reprod* 11:2289–2293, 2003.)

World peace!

Было описано много провокационных или ингибирующих тестов для диагностики дефицита или избытка ГР [127, 128]. Хотя существуют различия в экспертных рекомендациях и руководствах, граница нормального пикового уровня ГР в ответ на провокационные тесты обычно составляет 7 нг/мл.

Значительные проблемы существуют у стимуляционных тестов на ГР. Ложноположительные результаты часто встречаются у здоровых детей в предпубертате. Кроме того, пик ГР уменьшается при ожирении и у взрослых, что обусловливает необходимость в определенных предельных значениях. Вследствие этого сниженный ответ ГР, по крайней мере, на два провокационных теста необходим для постановки точного диагноза ДГР.

Тест на толерантность к инсулину

Этот тест является предпочтительным анализом первого выбора при диагностике дефицита ГР. Образцы крови получают через 0, 15, 30, 60 и 90 минут после измерения уровня глюкозы и ГР. Измерение глюкозы необходимо для подтверждения гипогликемии (< 40 мг/дл), которая необходима для того, чтобы вызвать реакцию ГР.

Тест на стимуляцию глюкагоном

Внутримышечное введение глюкагона является безопасным тестом, который может быть использован для диагностики дефицита ГР. Глюкагон в дозе 1 мг вводят после ночного голодания, а пробы крови на ГР получают через 60, 120, 150, 180 минут. Пик ГР обычно наступает через 2–3 ч после введения глюкагона.

Тест на стимуляцию аргинином

Тест на стимуляцию аргинином может быть безопасной альтернативой инсулин-индуцированной гипогликемии, особенно для тех пациентов, которые имеют предрасположенность к гипогликемии, таких как пациенты с диабетом, или у пациентов с судорогами в анамнезе. После ночного голодания аргинин вводят внутривенно в дозе 0,5 г/кг (максимальная доза 30 г) в течение 30 минут.

Тест на соматотропин-рилизинг-гормон и аргинин

Этот тест считается альтернативой ТТИ для диагностики дефицита гормона роста у взрослых (ДГРВ), у пациентов, которым противопоказана инсулиновая гипогликемия. Введение соматотропин-рилизинг-гормона (СРГ; 1 мкг/кг) и аргинина (0,5 г/кг до максимальной дозы 30 г за 30 минут) объединяются в одном и том же стимуляционном тесте.

Диагностика избыточной секреции гормона роста

Определение ИФР-1 в циркулирующей крови более информативно при диагностике гиперсекреции ГР, как это происходит при акромегалии, так как ИФР связывает белок-3 (см. ниже). Повышение содержания ИФР-1 в сыворотке крови может лучше диагностировать акромегалию, чем несколько случайных измерений уровня ГР в сыворотке крови и тесты на ГР в моче в ночное время; однако у некоторых пациентов с акромегалией может быть нормальный уровень ИФР-1, что требует проведения других исследований при подозрении на акромегалию. Измерение содержания ИФР-1 в сыворотке крови особенно информативно при оценке эффективности лечения у пациентов с акромегалией; обнаружение повышенного уровня ИФР-1 указывает на то, что заболевание плохо контролируется. Диагноз гиперсекреции ГР (акромегалия) требует измерения ИФР-1 в качестве базового скринингового теста и отсутствия снижения ГР после перорального приема глюкозы [129].

Пероральный тест на толерантность к глюкозе

ПГТТ является основным тестом, используемым для диагностики гиперсекреции ГР. После ночного голодания 75–100 г пероральной глюкозы вызывают снижение содержания ГР в сыворотке крови. Образцы крови получают каждые 30 минут в течение 2 ч. Отсутствие снижения ГР ниже уровня 0,4 нг/мл в сверхчувствительных анализах является основанием для диагностики акромегалии. Однако, поскольку многие анализы на ГР не обладают достаточной точностью для улавливания низких уровней ГР, предельным минимальным значением для ГР во время ПГТТ считается 1 мкг/л, приемлемым для исключения диагноза [129].

Определение инсулиноподобного фактора роста-2 и инсулиноподобных белков, связывающих фактор роста

Инсулиноподобный фактор роста 2 (ИФР-2) может быть измерен в специальном ИРМА или ИФА, но этот уровень меньше зависит от секреции ГР, чем ИФР-1. Измерение ИФР-2 информативно только при гипогликемии на фоне опухолей из островковых клеток (NICTH) — необычном синдроме, вызванном некоторыми опухолями (как правило, мезенхимальными опухолями) и проявляющемся низкими уровнями инсулина, ИФР-1 и ИФРСБ-3 [130].

Существуют шесть ИФРСБ. Из них измерение ИФРСБ-1, ИФРСБ-2 и ИФРСБ-3 в циркулирующей крови проводилось в клинических целях. ИФРСБ-3 является ГР-зависимым и отражает изменения содержания ГР. Его длительный период полураспада и монофазная секреция делают измерения ИФРСБ-3 альтернативой измерениям ИФР-1 для скрининга повышений ГР [128].

Содержание ИФРСБ-1 в сыворотке крови значительно повышается при гиперинсулинемии, причем низкие уровни обнаруживаются в случаях инсулинорезистентности; например, при СПКЯ, когда уровень ИФР-1 считается нормальным, «свободный» ИФР-1 повышается из-за снижения уровня ИФРСБ-1 [131]. Можно измерять ИФРСБ-1 в сыворотке крови при диабете, чтобы выяснить, вызвана ли гипергликемия неверной дозировкой инсулина или другими факторами.

ИФРСБ-2 в сыворотке крови обратно коррелирует с секрецией ГР, а соотношение ИФРСБ-2/ ИФРСБ-3 является маркером действия ГР. Содержание ИФРСБ-2 в сыворотке крови также повышается при некоторых

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

опухолях (в основном глиомах и раке предстательной железы) и может быть использовано для диагностики роста этих опухолей в сочетании с другими маркерами, такими как ПСА, при лечении некоторых пациентов с раком предстательной железы [132].

Определение гормонов, регулирующих обмен кальция, и маркеров состояния костной ткани

- Измерение ПТГ, 25(OH)D и маркеров резорбции и формирования костной ткани дополняют оценку костной массы с помощью сканирования DEXA.

У человека основными гормонами, регулирующими обмен кальция, являются паратиреоидный гормон (ПТГ) и 1,25(OH)D.

Измерение ПТГ осложняется непростым метаболизмом этого гормона, что приводит к наличию в циркулирующей крови многочисленных молекулярных форм с различной биологической активностью, а также присутствию в крови фрагментов ПТГ.

В прошлом в основном использовались иммунологические анализы с использованием антител, которые распознают средние или карбоксильные концевые области ПТГ, а наиболее часто используемыми иммунологическими анализами на ПТГ являются иммунорадиометрический или хемилюминесцентный анализ двух участков для интактного ПТГ. Эти анализы используют антитела, направленные против амино-концевых и срединных (или карбоксильных) фрагментов [133]. При использовании этих методов нормальные значения ПТГ колеблются от 10 до 65 пг/мл, а повышенные значения обнаруживаются у большинства пациентов с первичным гиперпаратиреозом. У некоторых пациентов уровень паратиреоидного гормона в норме, но он имеет тенденцию находиться в верхнем диапазоне нормы и, следовательно, явно отклоняется от нормы, когда одновременно присутствует гиперкальциемия.

Обнаружение повышенного содержания ПТГ и кальция в сыворотке крови является диагностическим признаком первичного гиперпаратиреоза, хотя у некоторых пациентов может наблюдаться нормокальциемический гиперпаратиреоз, который приводит к развитию формы остеопороза, часто клинически неотличимой от постменопаузального остеопороза. Это состояние следует отличать от более распространенного умеренного дефицита витамина D, когда уровень ПТГ умеренно повышен, но содержание кальция в крови нормальное. У этих пациентов введение витамина D нормализует показатели с ПТГ в сыворотке крови.

Клинические методы анализа циркулирующих моногидроксилированных (25-OH) и дигидроксилированных (1,25-OH) веществ были использованы при скрининге у женщин с остеопорозом на предмет наличия фонового дефицита витамина D [134]. Два анализа, которые широко использовались для измерения 25(OH)D, включают ручной РИА и автоматизированный хемилюминесцентный иммунологический анализ (DiaSorin, Stillwater, Миннесота). Оба анализа используют систему обнаружения на основе антител со 100% распознаванием форм D2 и D3. Однако в последние несколько лет современный метод анализа использует ЖХ-МС/МС. Данный анализ измеряет обе формы 25(OH)D с высокой точностью и воспроизводимостью, а также высокой пропускной способностью. По сравнению с ЖХ-МС/МС в качестве «золотого стандарта» несколько автоматизированных анализов в клиническом использовании были нестабильными с точки зрения производительности, однако система LIASON работала хорошо.

Было высказано предположение, что значительная часть женского населения, особенно в северном полушарии, испытывает дефицит витамина D. Уровень 25(OH)D в крови ниже 10 нг/мл указывает на состояние тяжелой недостаточности витамина D.

Существуют разночтения по значениям 25(OH)D, указывающим на дефицит витамина D. На самом деле Американский институт медицины предположил, что значения 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови ниже 20 нг/мл указывают на дефицит витамина D [135], в то время как рекомендации Общества эндокринологов указывают, что все значения 25(OH)D ниже 30 нг/мл являются низкими [136]. Американский институт медицины указал пороговое значение в 20 нг/мл, поскольку оно соответствует 2 СО выше медианы расчетной потребности в витамине D [135]. Установление порогового значения в 30 нг/мл было основано на критериях, связанных с изменениями содержания ПТГ в циркулирующей крови [136]. Наличие данных о том, что увеличение содержания ПТГ в циркулирующей крови может отражать влияние умеренного дефицит витамина D на состояние костной ткани, может привести к гипердиагностике дефицита витамина D в том смысле, что небольшие изменения ПТГ могут не оказывать клинического влияния на метаболизм костной ткани. Совсем недавно, основываясь на изменениях Т-баллов для шейки бедренной кости по DEXA, было высказано предположение, что предельное значение 25(OH)D на уровне 25 нг/мл особенно информативно для диагностики умеренного дефицита данного витамина [137].

Несколько биохимических маркеров динамического состояния костной ткани поддаются измерению и могут быть информативны при оценке образования и резорбции кости (*вставка 34.1*) [138]. Усовершенствованные иммунологические исследования повысили их значение при изучении костного метаболизма и клинических последствий остеопороза. Наиболее чувствительными и специфичными маркерами костеобразования в сыворотке крови являются костная щелочная фосфатаза, общий остеокальцин и N-концевой пропептид проколлагена I типа. Среди различных маркеров костной резорбции наиболее чувствительными и специфичными являются С-концевые сшитые телопептиды в сыворотке крови. Маркеры динамического состояния костной ткани могут быть использованы для прогнозирования скорости потери костной массы у женщин в постменопаузе, во время лечения, а также могут быть применены для оценки риска

World peace!

Вставка 34.1. Маркеры динамического равновесия костной ткани

Образование (сыворотка крови)
- Костная щелочная фосфатаза.
- Остеокальцин.
- Пропептиды коллагена I типа:
 - карбокситерминальный (PICP);
 - аминотерминальный (PINP).

Резорбция (сыворотка крови)
- Телопептиды коллагеновых поперечных связей:
 - карбоксителопептиды (CTX);
 - аминотелопептиды (NTX);
 - резистентная к тартрату кислая фосфатаза (TRAP).

Резорбция (моча)
- Перекрестные связи пиридинолинов (PyD).
- Перекрестные связи дезоксипиридинолинов (DpD).
- CTX.
- NTX.
- Гидроксипролин.

переломов. В исследованиях по лечению остеопороза было обнаружено, что маркеры динамического состояния костной ткани еще сильнее связаны со снижением риска переломов, чем минеральная плотность костной ткани (МПКТ) [139]. Однако маркеры динамического состояния костной ткани не должны использоваться в качестве альтернативы валидированным измерениям плотности костной ткани у пациентов при клинической диагностике.

Методы измерения плотности костной ткани

Измерение плотности костной ткани имеет важное значение для диагностики остеопении и остеопороза. В то время как многие методы широко используются, включая ультразвуковое исследование пяточной кости, точное определение плотности костной ткани требует проведения DEXA. Поясничный отдел позвоночника, тазобедренный сустав и шейка бедра являются наиболее важными областями, подлежащими оценке. Данные выражаются в виде Т-балла, который учитывает СО ниже средней пиковой плотности костной ткани здорового взрослого человека. Значения от −1,0 до −2,5 указывают на остеопению, а значения меньше −2,5 указывают на остеопороз. DEXA периферических костей (например, предплечья) возможна и иногда используется в качестве дополнительной диагностики, особенно при метаболических заболеваниях. Остеоартрит и другие дегенеративные заболевания костей могут привести к искусственно более высоким показателям Т, поэтому такое состояние можно заподозрить, когда обнаруживается расхождение показателей Т между различными поясничными позвонками в позвоночнике.

Прочность кости является наиболее важным фактором, влияющим на риск перелома и не полностью отражается при измерении плотности костной ткани. Прочность кости — это отражение плотности костной ткани и динамического состояния костной ткани, оцениваемых по биохимическим показателям. Специализированная количественная компьютерная томография периферических костей была предложена для получения такой информации, подобно виртуальной биопсии кости, в исследовательских работах (см. главу 14).

Измерение и содержание в крови гормонов щитовидной железы

- С появлением анализов третьего поколения на ТТГ диагностика заболеваний щитовидной железы стала более простой; нормальный диапазон ТТГ снижается во время беременности, и измерение антител к щитовидной железе важно при ряде клинических состояний.

Значения ТТГ в циркулирующей крови измеряются двухсайтовыми неконкурентными ИМА, использующими ферменты, люминесцентные соединения или ^{125}I в качестве меток [140]. Эти анализы полностью заменили первоначальные РИА из-за потребности в более высокой чувствительности, чтобы отличить низкие уровни у лиц с гипертиреозом от ингибирования вследствие других состояний.

Нормальный уровень ТТГ в сыворотке крови колеблется от 0,5 до 4,0 мкмоль/мл. Повышенный уровень ТТГ свидетельствует о наличии первичного гипотиреоза, в то время как сниженный уровень ТТГ (от 0 до 0,1 мкг/ мл) характерен для болезни Грейвса. Однако для более полной оценки функции щитовидной железы необходимо измерение тиреоидных гормонов.

В циркулирующей крови могут быть измерены общий тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3) и их свободные фракции. Многие лаборатории предпочитают измерять только общий T_4, но в некоторых условиях (например, у беременных) необходимо оценивать свободные гормоны щитовидной железы. Любое состояние, которое увеличивает содержание в циркулирующей крови тироксин-связывающего глобулина (ТСГ), как это происходит во время беременности и при лечении эстрогенами, также увеличивает общий тиреоидный гормон. Во время беременности ТСГ увеличивается примерно в 2,5 раза, причем пиковые уровни приходятся на 15–20-ю неделю беременности, а нормальные уровни T_4 превышают 7,8 мкг/дл [141]. Свободные гормоны щитовидной железы остаются в нормальном диапазоне, единственное исключение приходится на конец первого триместра, когда может произойти их преходящее увеличение.

Наиболее точное определение свободного T_4 достигается в равновесном диализе, в то время как некоторые коммерческие наборы РИА, использующие аналог T_4, могут давать неточные результаты [142].

Существуют разногласия относительно необходимости лечения пациентов с умеренно повышенными значениями ТТГ (от 4 до 10 мкмоль/мл), но с нормальным уровнем тироксина (субклинический гипотиреоз). Пациенты с субклиническим гипотиреозом, которые имеют нормальный уровень антител к щитовидной железе, и находящиеся в старшей возрастной категории (≥ 70 лет), как правило, не нуждаются в специфическом лечении [143, 144].

Во время беременности уровень ТТГ в циркулирующей крови снижается, и нормальный диапазон составляет 0,1–2,5 мкмоль/мл в первом триместре, 0,2–3 мкмоль/мл во втором триместре и 0,3–3 мкмоль/мл в третьем триместре. Особенно важно поддерживать уровень ТТГ в сыворотке крови в нормальном

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

диапазоне (< 2,5 мкмоль/мл в течение первого триместра и < 3 мкмоль/мл во втором и третьем триместрах). Субклинический гипотиреоз у матери связан с осложнениями беременности и неблагоприятным воздействием на плод [145, 146]. Этим женщинам L-тироксин в низких дозах назначают непосредственно в начале беременности и ежемесячно контролируют уровень ТТГ в сыворотке крови, увеличивая дозировку при повышении уровня ТТГ. В целом женщинам, получающим лечение тироксином до беременности, при наступлении беременности необходимо будет увеличить дозу препарата на 50% [145, 146].

Из-за необходимости поддерживать уровень ТТГ ниже 2,5 мкмоль/мл в первом триместре было высказано предположение, что этот уровень должен быть достигнут путем замещения у женщин, пытающихся забеременеть, и у которых значения превышают 2,5, но составляют менее 4 мкмоль/мл (верхняя граница нормы). Однако свежие гайдлайны предполагают, что это не оказывает влияния на наступление беременности и предотвращение потери беременности [147].

Измерение тиреоидных аутоантител

Поскольку наиболее распространенными причинами заболеваний щитовидной железы являются аутоиммунные заболевания, часто бывает информативен анализ аутоантител к щитовидной железе [148, 149]. Можно определить несколько аутоантител, но наиболее часто используемыми в клинической практике являются антитела к тиреопероксидазе (ТПО), антитела к тиреоглобулину (АтТг) и антитела, связывающие рецепторы ТТГ (Ат-рТТГ).

Антитела к ТПО информативны для диагностики аутоиммунного хронического тиреоидита, но могут быть повышены и при болезни Грейвса. Обнаружение положительных антител к ТПО у пациентов с умеренным повышением уровня ТТГ, но нормальным уровнем тиреоидных гормонов (субклинический гипотиреоз) может иметь важное значение для установления необходимости лечения [145, 146].

У беременных женщин обнаружение повышенных антител к ТПО при нормальном уровне ТТГ и тиреоидных гормонов было связано с увеличением частоты выкидышей, но существуют разногласия по поводу необходимости лечения этих женщин [145, 146].

Если антитела к ТПО отрицательные и есть веские клинические данные в пользу аутоиммунного заболевания щитовидной железы, можно определить АтТг, но этот метод имеет низкую чувствительность и не рекомендован. Измерение АтТг необходимо пациентам, осуществляющим лечение рака щитовидной железы, чтобы помочь интерпретировать уровень тиреоглобулина [149].

Исследования на Ат-рТТГ информативны для подтверждения диагноза болезни Грейвса. Их можно разделить на две категории: анализы, которые обнаруживают антитела, связывающиеся с рецептором ТТГ, и анализы, которые измеряют продукцию цАМФ в клетках, инкубированных с сыворотками крови пациентов (TSI). Исследования первой группы не дают возможности различать стимулирующие Ат-рТТГ или нестимулирующий (ингибирующий или нейтральный) Ат-рТТГ, в то время как вторая группа анализов идентифицирует только стимулирующий Ат-рТТГ. В клинической практике потребность в тесте, дифференцирующем TSI от нестимулирующих антител (TSHR-ингибирующих антител или нейтральных антител), очень ограничена, поскольку в большинстве случаев Ат-рТТГ измеряются у пациентов с тиреотоксикозом и служат для дифференцировки болезни Грейвса от других причин тиреотоксикоза (например, подострого тиреоидита). Поэтому в соответствующих клинических условиях (у пациента с гипертиреозом) предпочтительнее проводить анализ на Ат-рТТГ, поскольку он гораздо проще и экономичнее [150]. Ввиду усовершенствования иммунологических исследований с высокой чувствительностью анализ на Ат-рТТГ стал отличительной чертой в диагностике болезни Грейвса и, как сообщается, достигает 99% по специфичности и чувствительности [151].

Анализ на Ат-рТТГ очень информативен для дифференцировки послеродового тиреоидита от *de novo* или рецидивирующей болезни Грейвса у кормящих женщин. Анализ Ат-рТТГ также является важным предиктором фетального или неонатального тиреотоксикоза у беременных с болезнью Грейвса. Рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний щитовидной железы в части ведения пациентов с заболеваниями щитовидной железы во время беременности рекомендуют измерять Ат-рТТГ на сроке от 24 до 28 недель беременности, и если это значение более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, рекомендуется тщательное наблюдение за состоянием плода [151].

Тест на стимуляцию тиреотропин-рилизинг-гормоном

В условиях усовершенствования и повышения чувствительности анализов на ТТГ тест со стимуляцией ТРГ утратил свою значимость при диагностике первичного гипотиреоза или гипертиреоза с низким уровнем ТТГ. Однако это исследование все еще информативно при диагностике центрального гипотиреоза, у отдельных пациентов с ТТГ-зависимым гипертиреозом и у пациентов с опухолями гипофиза.

После ночного голодания внутривенно вводят ТРГ в дозе 200 мкг. Образцы крови для определения ТТГ затем берут через 0, 30 и 60 минут. Средний пиковый ответ ТТГ составляет величину, в 8–9,5 раза превышающую базальные значения; однако диапазон увеличивается у пациентов с эутиреозом (от 3 до 23 раз выше исходного уровня).

Оценка секреции глюкокортикоидов надпочечниками

- Для определения свободного кортизола в моче и кортизола в слюне, а также АКТГ сегодня разработаны чувствительные тесты.
- Для оценки состояния надпочечников иногда требуются тесты на подавление с дексаметазоном в низких и высоких дозах, а также тесты на стимуляцию КРГ и АКТГ.

World peace!

- Представлен предложенный алгоритм диагностики при синдроме Кушинга.

Кортизол, основной глюкокортикоид, вырабатываемый надпочечниками, удобно измерять с помощью хемилюминесцентного иммунологического анализа. Несколько кортикостероидов, включая преднизон, преднизолон и кортизон, могут вступать в перекрестные реакции при обычном исследовании [152]. Поскольку секреция кортизола имеет пульсирующий характер и подвержена циркадным изменениям, причем самые высокие значения регистрируются утром, а самые низкие поздно вечером, одно случайное определение уровня кортизола в сыворотке крови не является диагностически ценным при нарушении функции надпочечников. Предпочтительно оценивать кортизол с помощью интегрированного 24-часового сбора мочи для «свободного» кортизола и/или кортизола в слюне, который также позволяет измерить свободный кортизол.

АКТГ в плазме крови также измеряется методом хемилюминесцентного иммунологического анализа. Уровни АКТГ в плазме крови, превышающие более чем в 2 раза верхнюю границу референсного диапазона при наличии низкого уровня кортизола в сыворотке крови (< 5 мкг/мл), свидетельствуют о первичной надпочечниковой недостаточности (болезнь Аддисона) [153]. У пациентов с синдромом Кушинга уровень АКТГ в плазме крови выше 20 пг/мл в 9 ч утра является весьма показательным признаком АКТГ-зависимого синдрома Кушинга. Уровень ниже 10 пг/мл свидетельствует об АКТГ-независимом варианте и первичной патологии надпочечников. Однако у многих людей определения уровня АКТГ и кортизола в крови недостаточно для диагностики нарушений функции надпочечников, поэтому необходимо проводить специальные диагностические процедуры.

Диагностика патологического гиперкортицизма (синдрома Кушинга)

Тактика при диагностике синдрома Кушинга может быть сложной. Поскольку клинические характеристики синдрома Кушинга могут быть обнаружены при многих других распространенных патологических состояниях, первым шагом в оценке является подтверждение наличия гиперкортицизма. В настоящее время для скрининга на синдром Кушинга используются три диагностических теста первой линии: измерение свободного кортизола в 24-часовой моче (СКМ), подавление секреции кортизола низкими дозами дексаметазона и оценка уровня кортизола с использованием циркадного ритма его выработки путем измерения уровня кортизола в слюне поздней ночью.

Измерение уровня кортизола в слюне поздней ночью

Утрата циркадной ритмичности является наиболее чувствительным показателем патологической гиперкортизолемии. В теории измерение кортизола во время ночного сна должно быть очень чувствительным индикатором синдрома Кушинга, но оно не применимо в целях скрининга. Измерение ночного уровня кортизола в слюне все чаще рассматривается как наиболее простая и удобная амбулаторная процедура. Этот метод также информативен для диагностики раннего или легкого синдрома Кушинга.

Образцы слюны собираются поздно вечером (23:00 ч) с помощью коммерчески доступного устройства и анализируются на кортизол с помощью радиоиммунологического анализа. Крайнее значение 1,5 мкг/мл обеспечивает высокую чувствительность и специфичность как для субклинического, так и для манифестного синдрома Кушинга. Однако величина порогового значения варьируется в разных исследованиях из-за различных анализов и изучаемых популяций. Нормальные значения также различаются у взрослых и детей и могут зависеть от других сопутствующих заболеваний, таких как диабет, и метода сбора слюны.

Свободный кортизол в моче

24-часовой профиль свободного кортизола в моче отражает интегральный индекс секреции кортизола в течение всего дня. Фактически несвязанный кортизол фильтруется почками, причем большая его часть реабсорбируется в канальцах, а остальная часть выводится из организма. При наличии гиперкортизолемии связывающая способность КСГ повышается, и почки выделяют большое количество свободного кортизола. В то время как верхний нормальный диапазон уровня кортизола в моче должен составлять от 50 до 60 мкг/сут, некоторые коммерческие анализы сообщают о нормальных диапазонах от 100 до 130 мкг/сут. Одним из недостатков 24-часового сбора мочи является необходимость полного сбора, которая по этой причине требует одновременного измерения креатинина. В некоторых исследованиях у пациентов с синдромом Кушинга измерение уровня свободного кортизола мочи показало чувствительность 95% для постановки диагноза. Однако, поскольку у многих пациентов спорадически наблюдаются нормальные значения свободного кортизола в моче, для исключения диагноза может потребоваться от 3 до 4 полностью нормальных 24-часовых значений СКМ.

Использование ЖХ или тандемной МС для измерения СКМ решило вопросы перекрестной реактивности некоторых экзогенных глюкокортикоидов и других структурно похожих стероидов, которые присутствовали при использовании обычных радиоиммунологических анализов. Однако такие препараты, как карбамазепин, дигоксин и фенофибрат, могут связываться с кортизолом во время ВЭЖХ и провоцировать ложноповышенные результаты. Таким образом, измерения СКМ имеют высокую чувствительность, если они собраны правильно, а несколько совершенно нормальных значений СКМ делают диагноз синдрома Кушинга очень маловероятным. Значения, превышающие норму более чем в 4 раза, встречаются редко, за исключением синдрома Кушинга. Пациентам с незначительно повышенными значениями требуется дальнейшее дообследование. Из-за всех этих ограничений большинство центров в настоящее время

WorldPeace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

предпочитают использовать другие скрининговые тесты на гиперкортизолемию [154].

Ночной и классический тест на супрессию дексаметазоном в низких дозах

В качестве простого скринингового теста на гиперкортизолемию часто используется ночной тест с супрессией дексаметазоном. Дексаметазон (1 мг) принимают внутрь в 11 ч вечера, а на следующее утро измеряют уровень кортизола в сыворотке крови. Учитывая пороговое значение кортизола в сыворотке крови после введения дексаметазона менее 50 нмоль/л (< 1,8 мг/дл), специфичность этого теста для исключения синдрома Кушинга относительно высока (88%), но частота ложноположительных результатов остается значимой.

Классический тест на супрессию дексаметазоном в низких дозах обладает большей диагностической точностью и может быть использован при скрининге на синдром Кушинга, часто вместе с ночным измерением кортизола в слюне [154]. Тест надежен при проведении в амбулаторных условиях и подразумевает введение дексаметазона по 0,5 мг каждые 6 ч в течение 2 дней, затем сбор крови для измерения кортизола утром третьего дня. Уровень кортизола в сыворотке крови более 1,8 мкг/дл является чувствительным индикатором синдрома Кушинга. Прием некоторых лекарственных средств, повышающих печеночный клиренс дексаметазона, таких как карбамазепин, фенитоин, нифедипин, рифампицин и фенобарбитал, может менять результаты тестирования с дексаметазоном, и его следует прекратить до начала диагностики. Эстрогены могут провоцировать ложноповышенный уровень кортизола (увеличение КСГ), и их прием должен быть прекращен за 4–6 недель до тестирования.

Дифференциальная диагностика синдрома Кушинга

Если диагноз гиперкортизолемии подтвержден, то следующим шагом является дифференцировка АКТГ-зависимой и АКТГ-независимой этиологии, и это первоначально осуществляется путем измерения уровня АКТГ в плазме крови (*рис. 34.13*). Двухсайтовые ИРМА на АКТГ заменили радиоиммунологические анализы и способны обнаруживать низкие концентрации гормона. С точки зрения измерения, поскольку АКТГ подвержен деградации пептидазами циркулирующей крови, образец крови должен быть сохранен холодным и центрифугирован, аликвотирован и заморожен в течение нескольких часов, чтобы избежать ложнозаниженных результатов.

Исходный уровень АКТГ плазмы крови 10 пг/мл указывает на источник гиперкортизолемии в надпочечниках, в то время как дифференцировка патологии

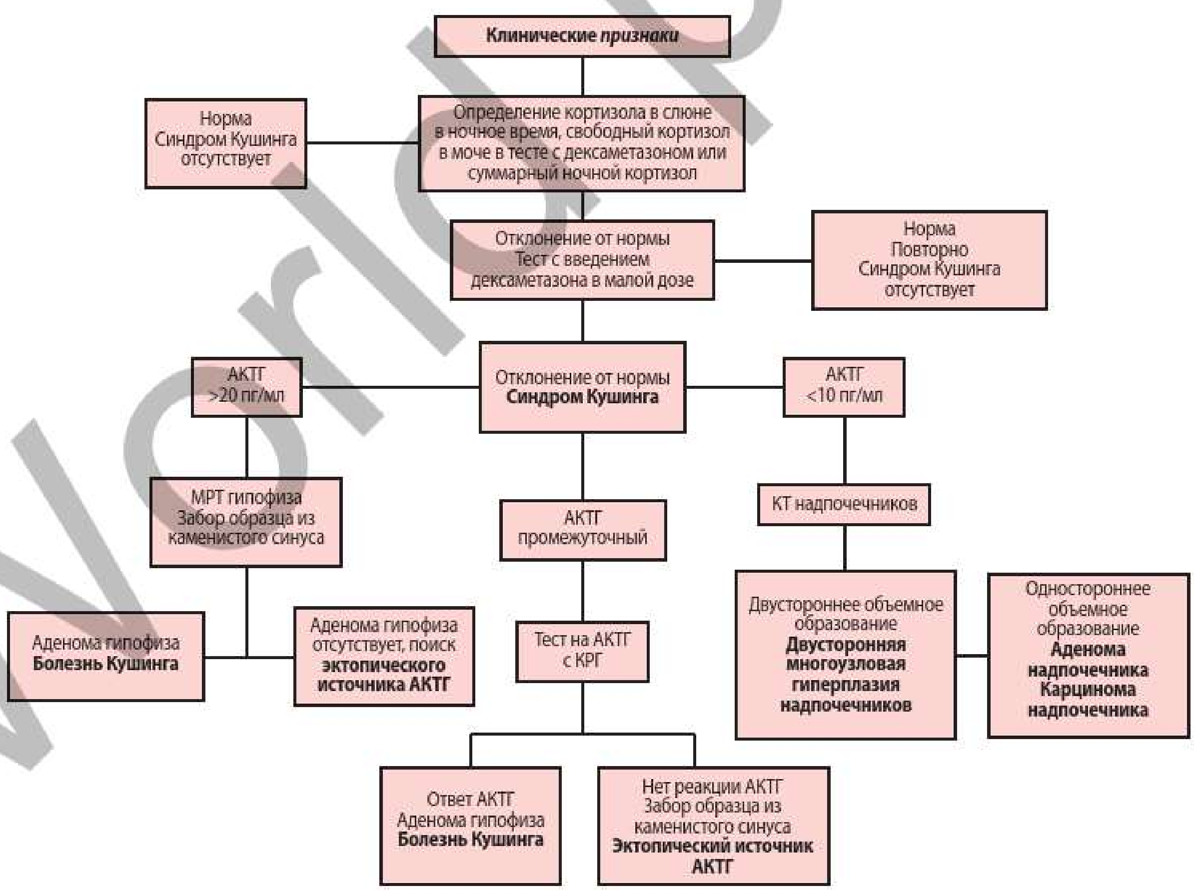


РИС. 34.13. Диагностический алгоритм при синдроме Кушинга

World peace!

надпочечников (односторонняя опухоль надпочечников, первичная пигментная узловая дисплазия надпочечников, связанная с синдромом Карнея, и АКТГ-независимая макронодулярная гиперплазия коры надпочечников) потребует тщательного визуализационного исследования с помощью КТ.

Повышенный или нормальный уровень АКТГ в плазме крови (> 20 пг/мл), ассоциированный с гиперкортизолемией, свидетельствует об АКТГ-зависимой форме синдрома Кушинга. Различие между патологией гипофиза при синдроме Кушинга или эктопическим синдромом АКТГ требует детальной визуализации гипофиза. Обнаружение аденомы гипофиза (обычно микроаденомы) подтверждает диагноз болезни Кушинга гипофизарной этиологии. Если аденома гипофиза не обнаружена, могут потребоваться дополнительные динамические тесты (высокодозный тест на подавление дексаметазона, КРГ-тест). Часто результаты этих тестов неоднозначны и/или может быть трудно различить гипофизарную и эктопическую формы АКТГ-зависимого синдрома Кушинга. В этой ситуации требуется компьютерная томография всего тела и забор плазмы крови на АКТГ из нижнего каменистого синуса.

Диагностика недостаточности надпочечников

Клиническое подозрение на недостаточность надпочечников можно подтвердить, выявив низкую концентрацию кортизола в сыворотке крови [153]. Утренний уровень кортизола в сыворотке крови ниже 3 мкг/дл свидетельствует о недостаточности функции надпочечников. Одновременное измерение уровня АКТГ в плазме крови помогает достоверно диагностировать первичную недостаточность надпочечников [153]. При первичной недостаточности надпочечников концентрация АКТГ в плазме крови в 08:00 ч повышается и часто очень существенно. Однако, когда уровень АКТГ в плазме крови лишь незначительно повышен, или в случаях вторичной или третичной надпочечниковой недостаточности, для подтверждения диагноза необходимо провести тест на АКТГ. Дополнительным признаком недостаточности надпочечников является низкий (для возраста) уровень ДГЭА-С.

Тест с адренокортикотропным гормоном

Стимуляция АКТГ (250 мкг), проводимая с помощью внутривенного введения с измерением уровня кортизола через 0, 30 и 60 минут, является отличным тестом на первичную недостаточность коры надпочечников [154]. Уровень кортизола в сыворотке крови ниже 13 мкг/дл после введения АКТГ обеспечивает диагностику глюкокортикоидной недостаточности надпочечников. Уровни между 13 и 18 мкг/дл являются промежуточными и требуют дополнительной диагностики. Уровень кортизола в сыворотке крови выше 18 мкг/дл после стимуляции АКТГ исключает диагноз. Если вторичная недостаточность надпочечников возникла недавно, надпочечники все еще могут нормально реагировать на стандартную дозу теста АКТГ. В этих случаях необходимо введение низкой дозы АКТГ (1 мкг внутривенно) в 14:00 ч [148]. Значения кортизола в сыворотке крови выше 18 мкг/дл (500 нмоль/л) и более свидетельствуют о нормальной функции надпочечников. Низкодозный тест предпочтителен у пациентов с подозрением на вторичную или третичную надпочечниковую недостаточность.

КРГ-тест используется для дифференциации вторичной и третичной надпочечниковой недостаточности. Он предполагает внутривенное введение КРГ (1 мкг/кг) и определение концентрации в сыворотке крови кортизола и АКТГ в плазме крови через 0, 15, 30, 60, 90, и 120 минут после стимуляции (*рис. 34.14*). У пациентов с вторичной недостаточностью надпочечников ответ на АКТГ незначительный или вообще отсутствует. У пациентов с третичной недостаточностью надпочечников наблюдается гиперергическая и длительная реакция АКТГ на стимуляцию КРГ, за которой не следует реакция кортизола.

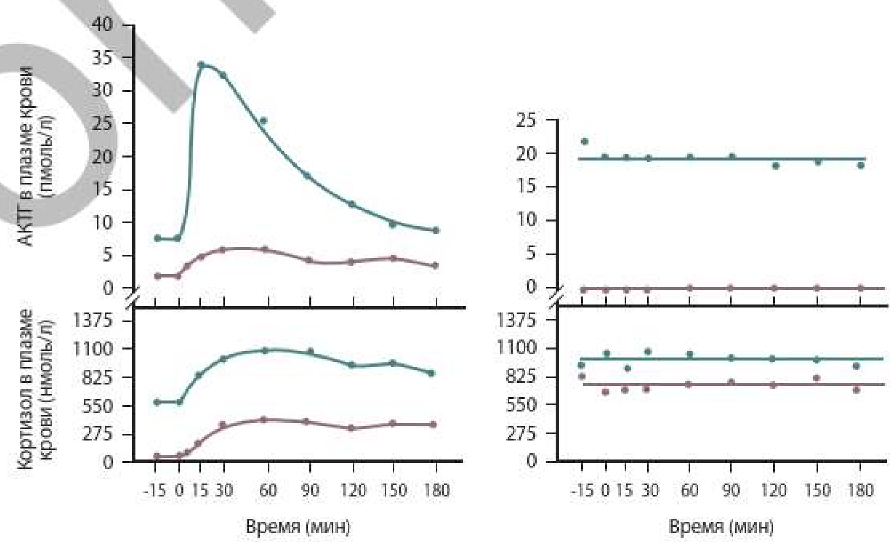


РИС. 34.14. Реакция АКТГ на кортикотропин-рилизинг-гормон. *Цветные линии* отражают данные от разных пациентов (Адаптировано из: Kaye TB, Crapo L: Cushing 's syndrome: an update on diagnostic tests. *Ann Intern Med* 112:435–444, 1990)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Диагностический алгоритм при подозрении на новообразования гипофиза

- Сегодня КТ и МРТ-сканирование с контрастированием и без него обеспечивают высокую точность диагностики поражений гипофиза.

Пациенты с опухолями гипофиза обращаются за диагностикой ввиду наличия симптоматики (например, головная боль, несахарный диабет, изменения полей зрения) или из-за обнаружения повышенной секреции гормонов (например, акромегалия, синдром Кушинга, аменорея с галактореей или без нее). При подозрении на поражение гипофиза требуется рентгенологическое исследование.

МРТ с усилением гадолинием является предпочтительным методом диагностики поражений гипоталамо-гипофизарной области [156, 157]; однако может также использоваться компьютерная томография с внутривенным контрастированием и тонкими коронарными срезами. Примеры МРТ и техники КТ можно найти на *рис. 34.15, 34.16*. В *табл. 34.2* перечислены основные характеристики МРТ наиболее распространенных гипоталамо-гипофизарных поражений. Динамическая МРТ гипофиза может увеличить вероятность визуализации микроаденом.

Если обнаружены поражения гипоталамуса или гипофиза, следует провести детальный анализ на все гормоны гипофиза [158]. Независимо от размера поражения, первоначально пациентов следует обследовать на предмет гиперсекреции гормонов. Для первоначального скрининга предлагается исследовать пролактин, ГР с ИФР-1 и 24-часовой свободный кортизол в моче. У отдельных пациентов следует измерять базальные и стимулированные ТРГ гонадотропины и α-субъединицы для оценки возможных гонадотропных аденом. При гипертиреозе пациенты должны быть обследованы на наличие редких аденом, секретирующих ТТГ. В большой выборке 1043 пациентов с опухолями гипофиза [159] наиболее распространенными аденомами, секретирующими гормоны гипофиза, были пролактиномы (27,2%), за которыми следовали аденомы, секретирующие ГР (14%), ГР и пролактин (8,4%) и АКТГ-секретирующие аденомы (8%).

Некоторые аденомы гипофиза продуцируют только α-субъединицу, составляющую гликопротеиновые гормоны гипофиза (ЛГ, ФСГ, ТТГ). Поэтому у пациентов при опухолях гипофиза и отсутствии повышения гормонов гипофиза может быть использован анализ на α-субъединицы. Субъединица измеряется методом РИА, и у молодых взрослых людей значения составляют менее 1 нг/мл в циркулирующей крови. Некоторые гонадотропин-секретирующие опухоли гипофиза производят большое количество α-субъединицы, и этот анализ может быть информативен у женщин в постменопаузе с аденомой гипофиза. Однако следует помнить, что нормальные значения α-субъединицы у женщин в постменопаузе выше (< 3,6 нг/мл), чем у молодых женщин.



РИС. 34.15. Типичный корональный вид микроаденомы гипофиза крупным планом, полученный с помощью КТ. Новообразование неотделимо от нормального гипофиза. Таким образом, *стрелка* указывает на аномальное увеличение гипофиза, выступающего кпереди. Ножка видна выше железы по средней линии. На КТ кость выглядит белой. МРТ позволяет лучше дифференцировать новообразования от нормального гипофиза (Адаптировано из: Rebar RW: Practical evaluation of hormonal status. In Yen SC, Jaffe RB, Barbieri RL, editors: Reproductive endocrinology, physiology, pathophysiology, and clinical management, ed 4, Philadelphia, 1999, WB Saunders, p 709)

Микроаденомы гипофиза обычно не вызывают нарушения функции гипофиза, поэтому гипофункцию гипофиза следует диагностировать только у тех пациентов с большими селлярными массами, у которых не имеется повышения секреции. Тесты на ГнРГ, ТРГ, ГнРГ и КРГ (все четыре рилизинг-фактора) могут быть выполнены совместно для одновременной оценки гонадотропинов ТТГ, пролактина, ГР и АКТГ [160].

Табл. 34.2. Характеристика некоторых поражений гипоталамо-гипофизарной области при магнитно-резонансной томографии

Вид объемного образования	Характеристика на МРТ	МРТ с контрастом	Характерные особенности
Аденома гипофиза	Гипоинтенсивная	Гипоинтенсивная	Гиперинтенсивная с геморрагическим компонентом
Киста гипофиза	Гиперинтенсивная	Не меняется	Кистозная; может быть гипоинтенсивной, если киста заполнена ЦСЖ
Краниофарингиома	Гиперинтенсивная	Не меняется	Киста с изогипоинтенсивными солидными участками
Менингиома	Изоинтенсивная	Гиперинтенсивная	Гиперостоз прилегающей костной ткани

ЦСЖ — цереброспинальная жидкость.

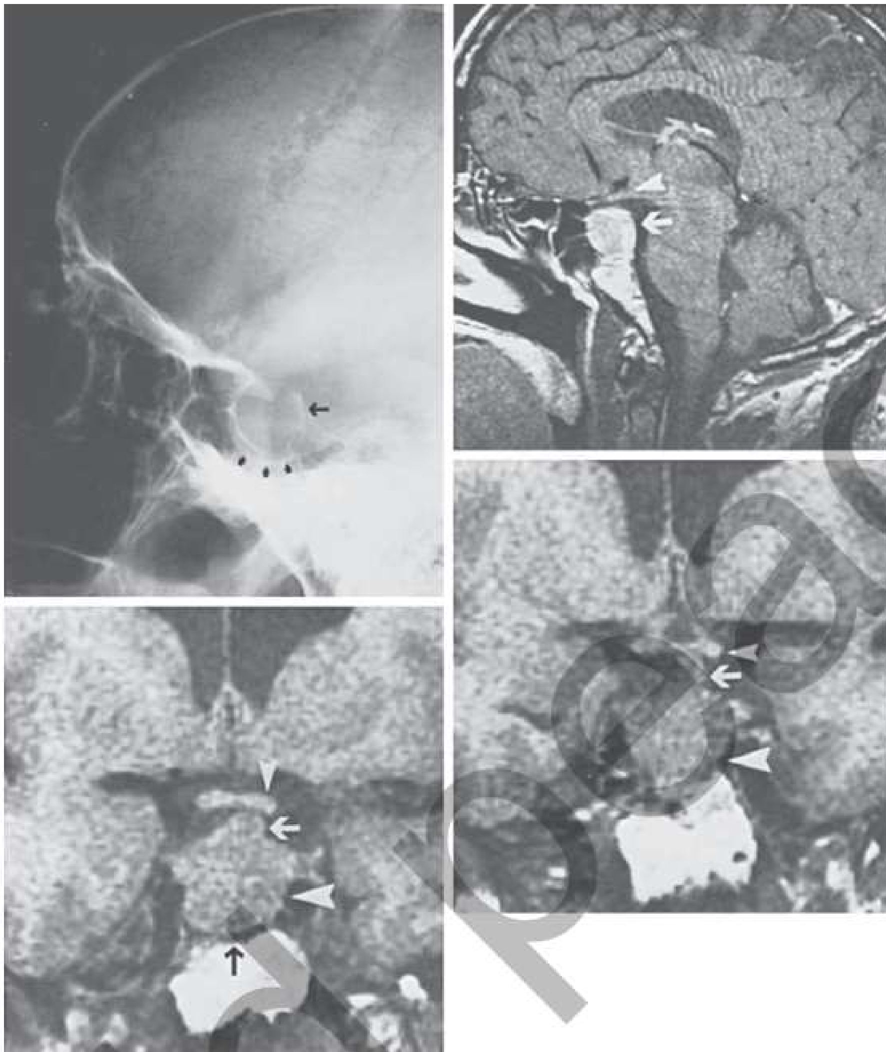


РИС. 34.16. Избранные срезы у 39-летней женщины с вероятным несекретирующим новообразованием с аменореей, галактореей и уровнем пролактина, составляющим приблизительно 50 нг/мл. Рентгенограммы показывают, что умеренная гиперпролактинемия вызвана сдавлением ножки: **А.** Латеральный снимок черепа, показывающий расширение *Sella turcica* с тонким двойным дном (*маленькие стрелки*) и эрозию клиновидных отростков кзади (*большая стрелка*); **Б.** Сагиттальный срез на МРТ с контрастным усилением, показывающим крупную опухоль гипофиза (*стрелка*) и нормальное расположение зрительного перекреста (*стрелка*); **В.** Корональный срез, показывающий крупное новообразование (*на конце большой стрелки*), выступающее наверх (*белая стрелка*) по направлению к зрительному перекресту (*на конце маленькой стрелки*). **Черная** стрелка показывает диафрагму турецкого седла; **Г.** Другая проекция новообразования показывает смещение зрительного перекреста (*стрелка*) ниже зрительных нервов и хиазмы (*на конце маленькой стрелки*). Конец *большой стрелки* указывает на очаг. Диафрагма нечеткая и есть намек на истончение костной ткани (Адаптировано из: Rebar RW: Practical evaluation of hormonal status. In Yen SC, Jaffe RB, Barbieri RL, editors: Reproductive endocrinology, physiology, pathophysiology, and clinical management, ed 4, Philadelphia, 1999, WB Saunders, p 709)

Исследование органов малого таза

- Ультразвук дает большое количество информации с помощью технологий 2D или 3D, особенно с помощью вагинального датчика.
- МРТ и специализированное сканирование с контрастированием иногда требуются при отдельных состояниях, таких как стероид-продуцирующие опухоли.

УЗИ органов малого таза стало чрезвычайно важным инструментом в репродуктивной эндокринологии (см. главу 35). Диагностика функции яичников и мониторинг развития эндометрия информативны для ведения пациенток в клинике и обсуждались в других разделах (см. главы 8 и 9).

Измерение КАФ стало информативным методом оценки овариального резерва и равно по прогностической ценности измерениям АМГ методом ROC-анализа, как отмечалось ранее. Чтобы объективизировать это субъективное исследование, лучше всего выполнять подсчет на 2–4-й день менструального цикла, включая в подсчет все фолликулы в обоих яичниках от 2 до 10 мм. Следует использовать ультразвуковое исследование влагалища с датчиком 7 МГц и проводить систематический метод подсчета с исключением всех кистозных структур более 10 мм [161]. Оценка КАФ проводилась в различном возрасте (*рис. 34.17*), и значения меньше 8 означают уменьшение овариального резерва.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

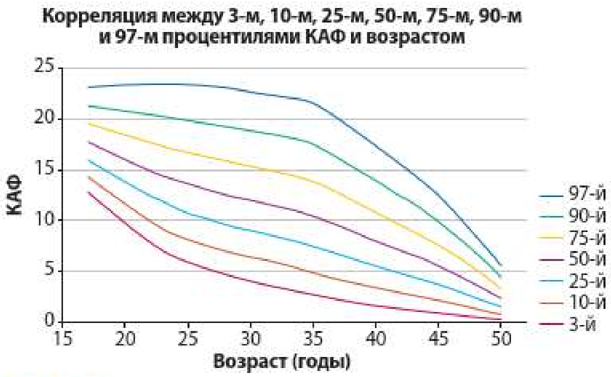


РИС. 34.17. Номограмма МакГилла для подсчета КАФ в зависимости от возраста (Из: Almog B, Shehata F, Shalom-Paz E, Tan SL, Tulandi T: Age-related normogram for antral follicle count: McGill reference guide. *Fertil Steril* 95[2] 663–666, 2011)

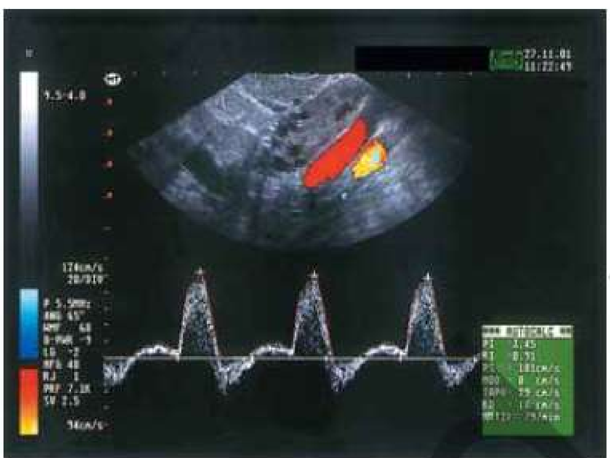


РИС. 34.18. Типичное цветное доплеровское УЗИ поликистозного яичника, показывающее усиление кровотока



РИС. 34.19. Пример медианного среза яичника с очерченными участками яичника и стромы. A1 — это общая площадь, A2 — площадь стромы (Из: Fulghesu AM, Angioni S, Frau E, et al: Ultrasound in polycystic ovary syndrome—the measuring of ovarian stroma and relationship with circulating androgens: results of a multicentric study. *Hum Reprod* 22:2501–2508, 2007)

Обнаружение поликистоза яичников (ПКЯ) на УЗИ было включено в качестве критерия для диагностики СПКЯ [162], поэтому использование ультразвука стало ценным активом у пациентов, оцениваемых для возможного диагноза СПКЯ, демонстрируя типичный фолликулярный внешний вид и повышенный поток крови в яичниках (*рис. 34.18*). В то же время ультразвуковое исследование дает информацию о толщине эндометрия (а также о наличии гиперплазии или рака эндометрия) у женщин с нерегулярными циклами или аменореей.

Согласно первоначальным Роттердамским критериям, количество 12 или малый размер фолликулов в яичниках и/или объем не менее 10 см^3 считались достаточными для постановки диагноза поликистоза яичников (ПКЯ) [163]. Однако с появлением новой технологии ультразвука выяснилось, что у 50% здоровых женщин с нормальными овуляциями количество фолликулов составляет 12 [164]. Используя вагинальные зонды, по крайней мере на 8 МГц, было предложено новое предельное значение для общего числа фолликулов (ОКФ): 25 или более, чтобы установить диагноз ПКЯ [165]. По нашему опыту, срез ОКФ несколько ниже (используя кривые ROC, мы рассчитали морфологическую диагностику ПКЯ для ОКФ 22) [76]. Мы предполагаем, что это очень чувствительный критерий для диагностики СПКЯ, и он информативен при всех фенотипах заболевания, включая легкие фенотипы (овуляторный и нормоандрогенный фенотипы, или фенотипы C и D) [76]. Увеличение размера яичников может также использоваться для определения наличия ПКЯ, но его чувствительность значительно ниже, чем повышенное ОКФ. Большинство центров используют предельный размер яичников 10 куб. см, в то время как в нашей выборке это ограничение было недавно пересмотрено и установлено на уровне 8,8 куб. см или ниже [76].

Ранее увеличение объема теки/стромы внутри каждого яичника использовалось для диагностики морфологии поликистозных яичников, а соотношение строма/общая площадь поверхности яичника (С/П) предлагалось в качестве чувствительного критерия для выявления морфологии ПКЯ с предельным значением 0,32 (*рис. 34.19*) [166]. Логично, что этот увеличенный объем текальных/стромальных клеток хорошо коррелирует с уровнем андрогенов. Однако с появлением новых ультразвуковых аппаратов визуализация теки полностью изменилась, и многие ПКЯ настолько заполнены фолликулами, что невозможно измерить текальную ткань. Данный показатель имеет более низкую чувствительность и специфичность, чем ОКФ [165].

Используя 3D-УЗИ, которое оказалось также информативным при диагностике СПКЯ, можно выявить аномалии мюллеровых органов. В то время как обычный 2D-ультразвук не способен различать возможные аномалии мюллеровых органов, 3D-УЗИ в этом отношении столь же чувствительно, как и МРТ. Тем не менее МРТ все еще может иметь преимущество перед УЗИ при дифференцировке между фиброзом и аденомиозом (см. главу 35).

World peace!

Различные технологии визуализации усовершенствовались до такой степени, что старые методы, такие как селективная венозная катетеризация для определения локализации опухолей, применяются редко. Они включают в себя нативные КТ и МРТ-сканирование и использование специальных меток для стероидопродуцирующих опухолей, таких как ^{131}I-6β-йодометил норхолестерин (NP-59) с применением ОФЭКТ/КТ или различных производных поглощения глюкозы с использованием ПЭТ/КТ.

Основная библиография

Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al: Diagnosis and treatment of primary adrenal insuffi ciency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101: 364–389, 2016.

Carmina E, Campagna AM, Mansueto P, et al: Does the level of serum antimüllerian hormone predict ovulatory function in women with polycystic ovary syndrome with aging? *Fertil Steril* 98: 1043–1046, 2012.

Carroll T, Raff H, Findling JW: Late-night salivary cortisol for the diagnosis of Cushing syndrome: a meta-analysis. *Endocr Pract* 15: 335–342, 2009.

Cole LA, Khanlian SA, Muller CY: Detection of perimenopause or postmenopause human chorionic gonadotropin: an unnecessary source of alarm. *Am J Obstet Gynecol* 198: 275.e1–275.e7, 2008.

De Groot L, Abalovich M, Erik K, et al: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 2543–2565, 2012.

Depmann M, Broer SL, van der Schouw YT, et al: Can we predict age at natural menopause using ovarian reserve tests or mother's age at menopause? A systematic literature review. *Menopause* 23: 224–232, 2016.

Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al: The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 20: 370–385, 2014.

Dewailly D, Lujan M, Carmina E, et al: Defi nition and signifi cance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 20: 334–352, 2014.

O'Reilly MW, Kempegowda PI, Jenkinson CI, et al: 11-oxygenated C19 steroids are the predominant androgens in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 102(3): 840–848, 2017.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril* 104(3): 545–553, 2015.

Rosner W, Hankinson SE, Sluss PM, et al: Challenges to the measurement of estradiol: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 1376–1387, 2013.

Stanczyk FZ, Clarke NJ: Advantages and challenges of mass spectrometry assays for steroid hormones. *J Steroid Biochem Mol Biol* 121: 491–495, 2010.

Stanczyk FZ, Clarke NJ: Measurement of estradiol—challenges ahead. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 56–58, 2014.

Trabert B, Xu X, Falk RT, et al: Assay reproducibility of serum androgen measurements using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Steroid Biochem Mol Biol* 155 (Pt A): 56–62, 2016.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ГЛАВА 35

Визуализация органов малого таза в репродуктивной эндокринологии

Мисти Бланшетт Портер
Стивен Гольдштейн

Широкое распространение получил одновизитный «универсальный» или «основной» подход к диагностике снижения фертильности с помощью ультразвукового метода (*вставка 35.1*) [1]. Двумерное (2D) ультразвуковое исследование является основным методом для первичного исследования органов малого таза, которое обеспечивает точный, минимально инвазивный и экономически эффективный инструмент для диагностики. Использование технологически усовершенствованных трансвагинальных зондов высокого разрешения и цветной доплеровской визуализации позволило тщательно детализировать состояние этих анатомических структур (так называемая craниомикроскопия [2]) и не только расширить диагностические возможности, но и уточнить важнейшие данные о функциональном состоянии этих органов (например, оценить овариальный резерв (ОР) с подсчетом числа антральных фолликулов (КАФ) или изучить морфологическое состояние яичников при диагностическом обследовании пациентки с подозрением на СПМКЯ).

Трехмерная и четырехмерная (3D/4D) объемная ультразвуковая томография позволяет получить изображения органов малого таза, сравнимые по качеству и ориентации с МРТ и КТ, но без облучения и при относительно более низких затратах [3]. Относительная простота и эффективность от приобретения 3D-объемных ультразвуковых приборов позволяют хранить полноразмерные изображения. Это позволяет проводить диагностику офлайн и дополнять имеющиеся базы новыми изображениями с возможностью создания сотен новых изображений и, возможно, будущих консультаций с экспертами в области ультразвуковой диагностики (например, при аномалиях мюллеровых структур). Кроме того, динамический характер ультразвукового исследования таза имеет дополнительное преимущество, заключающееся в повышении детализации физикального обследования, что позволяет дополнительно исследовать участки, которые могут вызвать у пациента такие симптомы, как боль, и обнаруживать наличие спаек, и таким образом соотносить эти симптомы с конкретными анатомическими находками.

Вставка 35.1. Основная одновизитная ультразвуковая диагностика бесплодия

Вагинальное ультразвуковое исследование высокого разрешения, предпочтительно в фазу пролиферации (~4–9-е дни цикла).

Матка и полость матки
- Размеры/новообразования.
- Круговой 3D-ракурс.
- Наличие мобильности органов.

Эндометрий
- Внешний вид/толщина.
- Соногистерография/ультразвук с контрастированием.

Яичники
- Морфология: нормальная/поликистоз.
- Положение/мобильность.
- Объем.
- Количество антральных фолликулов.
- Объемные образования яичников.

Проходимость маточных труб
- Морфология маточных труб:
 - эхогистеросальпингография (эхоГСГ).

Свод влагалища
- Наличие или отсутствие свободной жидкости/объемных образований в тазу.
- Ректосептальный эндометриоз/спайки.

Методика ультразвукового исследования

- Динамическое ультразвуковое исследование таза позволяет детально оценить анатомию органов малого таза, а также выявить возможные источники тазовой боли и спайки.
- Измерение размеров матки и яичников может быть важным диагностическим инструментом при оценке состояния пациентки с эндокринопатией в пубертате.
- Соногистерография (СГГ), или сонография с инфузией физиологического раствора, с высокой точностью способствует выявлению патологии полости матки.

World peace!

У большинства женщин предпочтительно трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВУЗИ) в ранней пролиферативной фазе менструального цикла (~4–9-й день цикла), до овуляции, когда у пациентки нет активного кровотечения. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (ТАУЗИ) может потребоваться для визуализации тазовых структур за пределами фокусного расстояния зонда и/или вне таза, например в случае увеличения матки с миоматозными узлами, прилегания матки к передней брюшной стенке (*рис. 35.1*) или расположения яичника за пределами таза. Если ТВУЗИ сочтено нецелесообразным (например, у девственниц, пациенток с вагинизмом или вторичным стенозом влагалища) или если ТАУЗИ неинформативно, следует рассмотреть трансректальное ультразвуковое исследование. Перед ТВУЗИ чаще всего требуется опорожнение мочевого пузыря, но может потребоваться заполнить мочевой пузырь небольшим количеством мочи, чтобы вытеснить тонкую кишку из поля зрения для повышения качества изображения. Визуализация во время ТАУЗИ может быть затруднена при ожирении, наличии рубцовой ткани, газообразовании в кишечнике или при ретроверсии матки.

ТВУЗИ начинается с динамического 2D-сканирования влагалища, мочевого пузыря и шейки матки. Отмечается положение матки и проводятся измерения. Полное изображение матки получают при сканировании в сагиттальной плоскости от рога к рогу и в косой поперечной плоскости от шейки матки к ее дну. Затем изображение тела матки увеличивают настолько, насколько это возможно, фокусируя внимание на интересующей области. Мягкое давление, оказываемое свободной рукой исследователя на живот и одновременно прикладываемое к вагинальному зонду, может быть использовано динамически для оценки подвижности матки, шейки матки и яичников, а также их возможных патологий с приращением к стенкам таза и/или адгезии к толстому и тонкому кишечнику. Различия в изображении деталей анатомии матки могут возникать из-за вариаций положения матки (особенно в осевом направлении) или при ротации матки, вторичной по отношению к спаечным процессам. Этот динамический осмотр позволяет выявить возможное наличие спаек с прикреплением дна матки к передней брюшной стенке, или спаечного процесса между маткой и толстой кишкой, например при облитерации дугласова пространства при эндометриозе. Динамическое ультразвуковое исследование также может служить для определения потенциальных причин боли и выявления воспроизводимой для данного участка болезненности [4].

Ультразвуковые измерения органов малого таза в значительной степени коррелируют с данными, полученными с помощью геометрических измерений штангенциркулями вскоре после хирургического удаления [5]. У 28 женщин, которым планировалась тотальная гистерэктомия лапаротомическим доступом, Saxton и соавт. сравнили результаты трансабдоминальных ультразвуковых (ТАУЗИ) измерений органов малого таза, полученных в периоперационном периоде, с абсолютными размерами иссеченных органов малого таза и не обнаружили существенной разницы для двух



РИС. 35.1. При визуализации матки и придатков предпочтительно вагинальное сканирование, однако может потребоваться трансабдоминальное сканирование для визуализации тазовых структур за пределами фокусного расстояния зонда и/или вне малого таза. Например, в данном случае, когда матка прикреплена к передней брюшной стенке после предшествующей операции на матке. На прикрепление матки вне малого таза указывают расположение верхушки дна матки за пределами фокусного диапазона вагинального зонда, ослабление переднего контура матки (указан *стрелкой*), отсутствие тонкой кишки в переднем своде влагалища, мочевой пузырь, который заполняется, но не расширяется над передней поверхностью матки, и отсутствие скольжения передней поверхности при динамическом бимануальном ультразвуковом исследовании

методов по точности измерения площади поперечного сечения матки (r = –0,26), толщины эндометрия (ТЭ; r = 0,29 мм) и размеров правого яичника (r = 0,14) [5]. Измерения для левого яичника значительно отличались при его увеличении (> 10 $см^3$; r = 0,55), что объяснялось возможными погрешностями при измерениях левого яичника с помощью ТАУЗИ (газы кишечника и искажение анатомии прилегающей сигмовидной кишкой) [5]. Дополнительные доказательства в пользу способности ультразвука отражать клинические данные включают почти абсолютную корреляцию между количеством фолликулов, подсчитанных при ультразвуком исследовании (УЗ), и их числом на гистологии, отраженным в морфологии поликистозных яичников (ПМКЯ), а также выраженностью гиперплазии стромы яичников (маркер избытка андрогенов) [5].

Диагностика состояния матки

В клинической практике состояние тела матки оценивается в трех измерениях, симметрия пристеночного миометрия и общая эхогенность миометрия оценивается как гомогенная или гетерогенная (см. вставку 35.1, главу 26) [6]. Если наблюдается поражение миометрия, то оно описывается как четко определяемое или плохо определяемое, сообщается количество (или предполагаемое количество, если имеется более четырех участков поражения), а также местоположение и максимальный диаметр клинически значимых очагов поражения (*рис. 35.2*) [6]. Сообщается о наличии затенения, кист миометрия, гиперэхогенных включений и/или субэндометриальных эхогенных линий и зон роста. Передняя и задняя стенки миометрия измеряются от наружной серозной оболочки матки до наружного контура эндометрия и должны включать

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

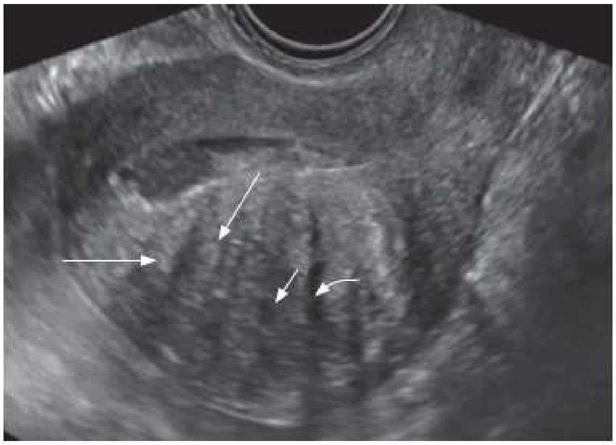


РИС. 35.2. Продольная проекция матки показывает асимметрию между передней и задней стенками матки, единичное четко очерченное объемное образование по задней стенке матки, соответствующее по внешнему виду аденомиоме (*длинная узкая стрелка*). В объемном образовании имеются как гипоэхогенные включения (*изогнутая стрелка*), так и гиперэхогенное кистозное образование (*короткая стрелка*) и «веерообразное» затенение

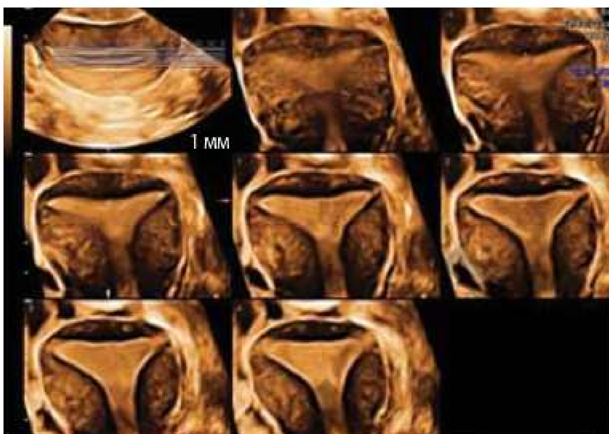


РИС. 35.3. Ультразвуковое томографическое изображение матки, демонстрирующее край эндометрия и переходной зоны. Отмечается переходная зона «гало», примыкающая к гиперэхогенному сигналу эндометрия

переходную зону (ПЗ), но не эндометрий. Общая длина цервикального канала измеряется после выявления наружной оси шейки матки. Два основных компонента матки — миометрий и эндометрий — находятся на границе раздела, которая легко идентифицируется при ультразвуковом исследовании. Нижний край эндометрия очерчивает внутреннюю ось шейки матки и служит ориентиром для индивидуальных измерений шейки и тела матки.

ПЗ (также называемая внутренним миометрием, архимиометрием или субваскулярным слоем) визуализируется в виде гипоэхогенного субэндометриального ореола и имеет мюллеровское происхождение (*рис. 35.3*). Она лежит между эхогенным базальным слоем эндометрия и нижележащим миометрием. ПЗ определяется как особая структура не только из-за своего эмбрионального происхождения, но и с точки зрения ее специализированных функций. ПЗ состоит из продольных и круговых плотно расположенных гладкомышечных волокон, которые содержат рецепторы эстрогена (ЭР) и прогестерона (ПР) и ориентированы по циклическому паттерну параллельно паттерну эндометрия [7]. Систематический морфометрический и иммуногистохимический анализ ПЗ показывает, что миометрий ПЗ состоит из нормальных миоцитов, хотя и с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением по сравнению с гладкомышечными клетками наружной зоны миометрия. Такая клеточная архитектоника позволяет предположить, что общее содержание воды в ПЗ относительно ниже, что в свою очередь изменяет его акустический импеданс и объясняет гипоэхогенный «ореол» на ТВУЗИ. ПЗ также характеризуется циклическими изменениями толщины, которые опять же повторяют, но менее выражено те, что находятся в эндометрии. ПЗ описывается как четкая или плохо определяемая, и если она нерегулярная, прерывается, то не видна или не поддается оценке. Наружные, немюллеровские слои миометрия имеют постоянную концентрацию ЭР и РП на протяжении всего менструального цикла.

Достижения в области технологии ТВУЗИ в реальном времени показали, что источником сокращений миометрия в небеременной матке является ПЗ. Ориентация, амплитуда и частота волн сокращения ПЗ зависят от фазы менструального цикла. В фолликулярную и периовуляторную фазы наблюдаются цервикофундальные субэндометриальные сокращения, амплитуда и частота которых заметно возрастают ближе к овуляции [9]. Короткие асимметричные волнообразные сокращения миометрия возникают во время лютеиновой фазы, а во время менструации наблюдаются распространенные фундоцервикальные субэндометриальные сокращения. Было продемонстрировано, что эти субэндометриальные цервикофундальные волны сокращений способствуют быстрому переносу спермы по женскому генитальному тракту. Было выдвинуто предположение, что асимметричная перистальтика миометрия во время лютеиновой фазы служит для поддержания развивающейся бластоцисты на дне матки [11]. Низкая частота сократительной способности ПЗ до переноса эмбриона (ПЭ) связана с более высокими показателями имплантации и наступления беременности. Эти наблюдения показывают, что, хотя миометрий ПЗ морфологически похож на внешний слой миометрия, функционально он более близок к эндометрию по динамическим изменениям в ответ как на повышение, так и на снижение уровня стероидных гормонов яичников [11].

На сонографическом срезе через матку дугообразные артериальные и венозные сосуды видны в непосредственной близости от наружной границы миометрия. Когда это клинически важно для оценки васкуляризации (например, при объемных образованиях миометрия), общая картина сосудов в пределах миометрия всей матки описывается как однородная или неоднородная [6]. Окрашивание в пределах поражения отражается с помощью оценки интенсивности окрашивания (1 = отсутствие цвета; 2 = минимальный цвет; 3 = умеренный цвет; 4 = обильное окрашивание), как определено в консенсусном заявлении Группы

по морфологической сонографической оценке матки (MUSA) о терминах и определениях для описания миометрия [6]. Субъективная оценка цвета (от 0 до 4) может применяться относительно объемных образований яичников, миометрия и при оценке эндометрия (см. рис. 35.8).

У взрослых женщин в пременопаузе общая длина матки, включая шейку, колеблется от 6,5 до 10 см, причем размер матки демонстрирует прогрессирующее увеличение длины и ширины, коррелирующее с количеством родов в анамнезе [13]. Merz и др. сообщили, что в группе из 155 женщин в пременопаузе от 16 до 52 лет (средний возраст 32,4 года) была значимая разница длины матки у нерожавших женщин (7,3 см ± 0,8 [СО]), первобеременных женщин (8,3 см ± 0,8 [СО]) и женщин с многократными беременностями в анамнезе (9,2 ± 0,8 см [СО]) [13]. Значимые различия были отмечены после однократных родов и после родов дважды и более [13]. В группе пациенток в постменопаузе (n = 108), не принимавших препараты эстрогенов (средний возраст 62 года), пациентки были стратифицированы на тех, кто находился в менопаузе 5 лет и менее, и тех, у кого менопауза была более 5 лет. Между этими двумя группами наблюдалась статистически значимая разница в размерах (6,7 см ± 0,7 [СО] против 5,6 см ±50,9 [СО]) [13] с течением времени после менопаузы.

В первый месяц жизни объем матки уменьшается и остается низким приблизительно до 7–9 лет [14, 15]. Это первичное снижение было подтверждено анатомическими исследованиями [16] и является следствием снижения материнских эстрогенов после рождения. Haber и Mayer провели ТАУЗИ у 178 девочек в возрасте от 1 дня до 14 месяцев (11/12) и рассчитали объем матки и яичников (ОМЯ) по формуле для удлиненного эллипсоида, продемонстрировав снижение объема матки в первый месяц жизни на 3,4 ± 1,2 мл против 0,9 ± 0,2 мл за 3 месяца, причем наиболее заметные изменения отмечались в первые 6 недель жизни [14]. Объем яичников (ОЯ), рассчитанный как среднее значение для обоих яичников, оставался неизменным в первые 2 года жизни (0,5 ± 0,3 мл) [14]. Объем матки оставался постоянным в исследуемой популяции до наступления полового созревания, причем он увеличивался перед овуляцией, и был, возможно, одним из первых маркеров полового созревания. Hagen и др. наблюдали 121 здоровую девочку в возрасте от 9,8 до 14,7 года и фиксировали объем матки с помощью 3D-УЗИ и -МРТ, а также проводили корреляцию объема матки и толщины эндометрия (ТЭ) со стадиями пубертата [17]. Была выявлена выраженная корреляция между объемами матки и эндометрия, рассчитанными с помощью эллипсоидной МРТ и 3D-УЗИ [17]. Данные тех же авторов, полученные у девочек в позднем предпубертате (стадия B1 по Таннеру, средний возраст 10,9 года; средний объем 4,1 см^3) предоставили дополнительные доказательства того, что рост матки и эндометрия предшествует развитию ткани молочной железы. Было сделано заключение, что рост матки в предпубертате может быть вызван низкой концентрацией эстрадиола (E_2), вырабатывающегося небольшим числом крупных фолликулов, присутствующих даже у девочек в предпубертате [18], и/или E_2 — продукта ароматизации андрогенов надпочечников. Действительно, такие данные могут служить ценным источником клинических данных для дифференцировки преждевременного полового созревания и изолированного преждевременного телархе у девочек [19, 20].

Во время полового созревания матка растет быстрее в ответ на эстроген. В проспективном исследовании, в котором были обследованы 139 девочек в возрасте от 1 года до 13 лет с рентгенологическими измерениями костного возраста, объем матки был рассчитан по значениям ТАУЗИ на основе формулы для вытянутого эллипса [21]. Размеры и объем матки были заметно меньше у девочек с претелархе на уровне 1,8 ± 1,2 см^3 по сравнению с 8,1 ± 6,6 см^3 после телархе [21]. В крупном проспективном исследовании, проведенном среди 380 школьниц в возрасте от 6 до 18 лет, Holm и его коллеги не обнаружили возрастных различий размеров матки и яичников у 44 девочек в предпубертате, тогда как прямая корреляция со стадиями по Таннеру наблюдалась у 163 девочек в предпубертате [23]. Дальнейшее увеличение матки наблюдалось между 3-й стадией по Таннеру и взрослыми девочками (средний возраст 19 лет) [23].

Изучение нормальных размеров и пропорций шейки матки и матки обязательно при визуализации у новорожденных девочек и в предпубертате. В пренатальном периоде наблюдается линейный рост матки вплоть до седьмого месяца беременности, когда происходит рост тела матки, за которым следует резкий постнатальный регресс в течение первых 6 недель постнатальной жизни [16]. Постнатальная регрессия обусловлена гипоплазией и атрофией миометрия с сопутствующим натальным снижением маточного кровотока (*рис. 35.4*). У младенцев шейка матки значительно длиннее по отношению к телу, что связано с отсутствием антефлексии, с осью шейки матки на одной линии с продольной осью влагалища. Матка имеет трубчатую форму с соотношением дно/шейка около 1. В младенчестве тело матки напоминает по размеру миндаль в скорлупе, оно располагается выше в пределах таза и составляет приблизительно половину диаметра шейки матки. Эндометрий находится в фазе покоя и относительно тонкий.

Существуют состояния эндокринной системы, при которых использование УЗИ органов малого таза может служить неинвазивным и эффективным диагностическим инструментом при оценке состояния пациента (см. главу 17). Хотя тест на стимуляцию ГнРГ считается «золотым стандартом» для дифференцировки преждевременного полового созревания центрального генеза (ППСЦГ) от ГнРГ-зависимых форм преждевременного полового созревания, УЗИ органов малого таза считается неинвазивным, быстрым и надежным инструментом для визуализации внутренних половых органов у девочек. Несколько исследователей продемонстрировали эффективность ТАУЗИ при дифференцировке ППСЦГ и преждевременного телархе (ПТ) у детей [20, 24, 25]. В исследовании, посвященном сравнению ультразвуковых измерений органов малого таза у здоровых девочек с различными вариантами полового созревания (ПТ,

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

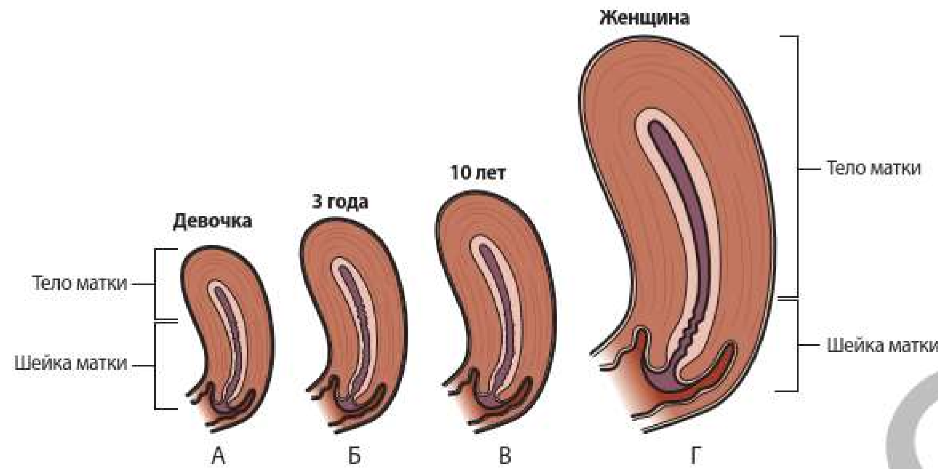


РИС. 35.4. Общее развитие матки от младенчества до зрелости. Линии, проецируемые по бокам, указывают на относительные размеры тела и шейки матки: А. Инфантильный хабитус, шейка матки составляет две трети, тело — одну треть от общей длины; **Б.** Матка 3-летней девочки; **В.** Матка 10-летней девочки; **Г.** Матка взрослой женщины. С 10 лет до зрелого возраста тело матки увеличивается в относительных размерах (на две трети), шейка матки уменьшается пропорционально (на одну треть). Шейка матки достигает своей типичной гландулярной структуры (Из: Krantz KE, Atkinson JP: Pediatric and adolescent gynecology. I. Fundamental considerations. Gross anatomy. *Ann N Y Acad Sci* 142:551–575, 1967. Оригинал, Schauffler: Pediatric Gynecology, Year Book Publishers, Inc., Chicago, IL, 1958)

преждевременное пубархе и ППСЦГ), Badouraki и др. (см. табл. 35.2) сообщили, что у девочек в возрасте от 0 до 6 лет с ППСЦГ значительно увеличены объем матки, ОЯ и соотношение дна/шейки матки (Д/Ш) по сравнению с контролем, а также значительно увеличена длина матки, ОЯ и соотношение Д/Ш по сравнению с девочками при ПТ [20]. Все ультразвуковые измерения были значительно увеличены у пациенток при ППСЦГ по сравнению с девочками с преждевременным половым созреванием [20]. Что касается возрастной группы старше 6–8 лет, то у пациенток с ППСЦГ наблюдалось значительное повышение значений всех ультразвуковых измерений органов малого таза по сравнению с контрольной группой и девочками при ПТ, и все ультразвуковые показатели были значительно увеличены у девочек при ППСЦГ по сравнению с контрольной группой в возрасте от 8 до 10 лет [20]. При оценке ROC-кривых ОЯ представлялся наилучшим параметром для идентификации пациентов с ППСЦГ в возрастных группах от 0 до 6 и более 6–8 лет и эквивалентным значению объема матки для идентификации пациентов с ППСЦГ в возрасте от 8 до 10 лет [20]. Кроме того, de Vries и др. относительно адекватности лечения ППСЦГ аналогами ГнРГ показали, что через 3 месяца лечения наблюдалось значительное снижение большинства показателей матки и яичников [26].

Кроме того, существуют эндокринные нарушения, сопровождающиеся уменьшением размеров матки и яичников. Doerr и его коллеги сообщают о серии наблюдений 75 женщин с синдромом Шерешевского–Тёрнера (СТ) (45,X 78,6%; 45,X/46,XX 5,4%; 45,X/46,X,i[Xq] 8%; 45,X/46,XY 8%). Из 50 женщин с кариотипом (45,X), получавших заместительную терапию эстрогенами и гормоном роста (ГР) для индуцирования полового созревания, 42/50 (84%) имели матку нормального размера, тогда как у остальных восьми женщин (16%) матка была уменьшена (< 5 см) [27]. В данном исследовании размер матки, возможно, зависел от возраста, в котором была начата терапия эстрогенами, но не коррелировал с другими факторами, особенно с конечным ростом [27]. При расчете данных со стандартным отклонением в баллах (СОБ) только у женщин с кариотипом 45,X/46,XX средняя длина и объем матки оказались нормальными, тогда как у 26% женщин с кариотипом 45,X длина матки была менее −2 СОБ и объем менее −2 СОБ. Несмотря на адекватную заместительную терапию эстрогенами, у женщин с кариотипом 45,X было обнаружено неполное развитие молочной железы (стадия B3 по Таннеру) (n = 11; 18,6%). Поскольку начало и течение развития молочной железы тесно коррелируют с ростом матки, эти результаты привели к появлению у авторов гипотезы о том, что у некоторых пациентов с СТ 45,X может существовать нарушение, влияющее на структурные аномалии матки и молочной железы [27]. Влияние ГР на размер матки остается дискутабельным: Sampaolo и др. [28] и Doerr и др. [27] показали положительный эффект, тогда как Snajderova и др. его не обнаружили [29]. Следует отметить, что не все авторы проанализировали свои данные на основе субпопуляций кариотипа. Рост матки и яичников может быть аналогичным образом затронут в группах пациентов с другим эндокринным профилем при устойчиво низком уровне эстрогена. Показано, что у пациентов с функциональной гипоталамической аменореей [30], ановуляцией, связанной с нервной анорексией [31] и гипопитуитаризмом, вызывающим гипогонадотропный гипогонадизм [32], размер матки уменьшается.

Диэтилстильбэстрол (ДЭС) — это нестероидный эстроген, который использовался для предотвращения потери беременности и осложнений, но впоследствии был признан неэффективным. Начиная с конца 1930-х и до начала 1970-х годов DES был назначен по меньшей мере 2 млн беременных женщин только в Соединенных Штатах. В конце 1960-х годов в одной из больниц был отмечен необычный случай светлоклеточной аденокарциномы влагалища и шейки матки у нескольких девочек-подростков. Практикующие

World peace!

клиницисты, работая с матерями этих девочек, обнаружили выраженную корреляцию между чрезмерно редкой в общей популяции опухолью и внутриутробным воздействием ДЭС [34]. Существуют хорошо описанные последствия пренатального воздействия ДЭС у взрослых женщин, которые включают структурные аномалии репродуктивного тракта, нарушения менструального цикла, бесплодие, прерывание беременности, преждевременные роды, потерю беременности во втором триместре, внематочную беременность (ВБ), преэклампсию, мертворождение, раннюю менопаузу, цервикальную интраэпителиальную неоплазию 2-й степени или выше, рак молочной железы в возрасте 40 лет и старше [35] и повышенный риск развития светлоклеточного рака влагалища [34]. Исследования тканей репродуктивного тракта мышей показывают, что неблагоприятные эффекты воздействия ДЭС на развитие обусловлены эпигенетическими механизмами, включающими стойкие изменения экспрессии генов [36]. Структурные изменения полости матки имеют до 70% женщин, подвергшихся внутриутробному воздействию ДЭС [37], и включают Т-образную полость матки, гипоплазию полости матки (*рис. 35.5*) с признаками сужения тяжей, появления дефектов заполнения матки, синехий и дивертикулов [38]. В исследовании, сравнившем 18 женщин, подвергшихся воздействию ДЭС, с 20 сопоставимыми по возрасту женщинами из контрольной группы, Viscomi и его коллеги использовали ТАУЗИ для оценки объема матки [39]. Эти авторы сообщили о значительном уменьшении размера матки у взрослых женщин, подвергшихся воздействию ДЭС: среднее значение длины матки составило 6,8 ± 0,4 см по сравнению с 8,1 ± 0,8 см у женщин контрольной группы. Расчетный объем матки составил 49,4 у женщин с ДЭС и 90 см^3 у женщин контрольной группы [39].



РИС. 35.5. **Корональный вид матки, демонстрирующий Т-образную полость матки, обнаруженную в связи с внутриутробным воздействием ДЭС, гипоплазию и признаки сужения полости матки**

Оценка состояния эндометрия

Эндометрий чувствителен к гормонам, его толщина, объем и эхогенность меняются во время менструального цикла, а также в ответ на гормональную терапию (см. главу 9). В целом эндометрий легко визуализируется, однако могут возникать трудности при оценке состояния двойного слоя эндометрия полностью из-за изменений положения матки (особенно при аксиальном положении) или при ее ротации (в результате спаечных процессов или эндометриоза). Эти проблемы могут быть решены путем заполнения мочевого пузыря или выполнения динамического сканирования с помощью давления на живот свободной рукой. Международная группа по анализу опухолей эндометрия (IETA) опубликовала консенсусное заявление о терминах, определениях и измерениях для описания сонографических особенностей эндометрия и полости матки при черно-белой сонографии, цветной визуализации кровотока и СГГ [40].

Также можно проводить расширенное или нерасширенное ультразвуковое исследование полости матки в зависимости от того, решил ли специалист использовать жидкость для усиления сигнала (*табл. 35.1*).

Табл. 35.1. Стандартизированные показатели состояния эндометрия по УЗИ в повседневной практике на основе международной терминологии анализа опухолей эндометрия

Нерасширенное УЗИ	Описание
Толщина эндометрия	Составляет ____ мм/не измеряется
Эхогенность и однородность эндометрия	Однородный: гиперэхогенный/гипоэхогенный/изоэхогенный Неоднородный: гомогенный с хаотичными кистозными участками или без них, или Гетерогенный без кистозных включений либо с хаотичными или равномерно расположенными кистозными участками
Средняя линия эндометрия	Прямая/непрямая/неровная/не определяется
Светлый край	Нет/есть
Граница миометрия и эндометрия	Обычная/неровная/прерывистая/не определяется
Синехии	Нет/есть
Жидкость в полости матки	Нет или есть с эхогенностью жидкости, описанной как анэхогенная/низкая эхогенность/матовое стекло/смешанная эхогенность
Доплеровское цветовое картирование	Цветовая оценка в пределах эндометрия: 1 (отсутствие потока); 2 (минимальный поток); 3 (умеренный поток); 4 (обильный поток) Сосудистый рисунок: нет сосудов/один «доминирующий» сосуд с разветвлением или без него/несколько «доминирующих» сосудов фокального происхождения или мультифокального происхождения/диффузный сосудистый рисунок/циркулирующий поток

Адаптировано из: Leone FP, Timmerman D, Bourne T, et al: Terms, defi nitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 35(1): 103–112, 2010.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Нерасширенное УЗИ полости матки

Количественная оценка толщины эндометрия, внутриматочных очагов поражения и внутриполостной жидкости

ТЭ является максимальным измерением в сагиттальной плоскости и включает оба слоя эндометрия (двойная ТЭ). Эндометрий следует измерять на участках максимальной толщины перпендикулярно средней линии эндометрия с помощью меток, помещенных на уровне двух противоположных эндометриально-миометриальных интерфейсов в соответственно увеличенном изображении. Общая толщина двойного слоя указывается в миллиметрах, округленных до одной десятичной точки. При наличии внутриполостной жидкости измеряют толщину обоих одиночных слоев и фиксируют отдельно (*рис. 35.6*), а количество внутриполостной жидкости определяется ее наибольшим измерением в сагиттальной плоскости. Если имеется асимметричное утолщение эндометрия, то максимальная передняя и задняя ТЭ должна быть измерена и зафиксирована отдельно. Когда эндометрий не может быть четко визуализирован полностью, о нем следует сообщать как о «неизмеримом» и не следует предпринимать попыток измерить его. Доля случаев, когда эндометрий не может быть измерен, может достигать 10% у женщин в перименопаузе [41]. Вероятно, он значительно выше у женщин в постменопаузе, хотя это не было должным образом изучено. При наличии внутриполостной патологии, кроме внутриполостной миомы, измеряется и регистрируется общая ТЭ, включая область поражения. Если имеется внутриполостная миома, она не учитывается при измерении ТЭ, и получают и записывают три перпендикулярных измерения. При миомах расстояние между наружным периферическим краем миомы и серозной оболочкой должно быть измерено для рассмотрения вопроса о ее хирургическом удалении.

Качественная оценка состояния эндометрия

Эндометрий состоит из трех слоев: базального слоя (*stratum basalis*), компактного слоя (*stratum compactum*) и губчатого слоя (*stratum spongialis*). Из слоев *compactum* и *spongialis* во время пролиферативной фазы менструального цикла развивается слой *functionalis* (функциональный). Внешний вид эндометрия при ультразвуковом исследовании изменяется относительно характерным образом на протяжении всего цикла. Относительно тонкий, от 3 до 5 мм, эндометрий в постменструальную раннюю фолликулярную фазу цикла представляет собой единую гиперэхогенную линию (*рис. 35.7*). Эндометрий увеличивается в толщине на протяжении всей фолликулярной фазы менструального цикла в ответ на пролиферацию эндометрия, индуцированную E_2, и сопровождается стимуляцией ЭР и ПР. Эндометрий постепенно утолщается за счет функционального и базального слоев, которые становятся визуально различаемыми в середине или конце фолликулярной фазы (см. рис. 35.7). В поздней фолликулярной фазе и периовуляторном периоде эндометрий приобретает трехслойный вид с центральной эхогенной зоной противоположных гипоэхогенных функциональных слоев и слегка гиперэхогенными базальными слоями на периферии.

В основном предовуляторные трехслойные измерения ТЭ варьируются в зависимости от протокола стимуляции овуляции, используемого для индукции овуляции; однако эти размеры составляют приблизительно 8 мм в спонтанных циклах, от 9 до 10 мм в циклах с пероральными индукторами и приблизительно 12 мм в циклах, стимулированных экзогенными гонадотропинами. В лютеиновую фазу менструального цикла эндометрий выглядит однородным, гиперэхогенным, при этом эндометриальные железы извиваются и расширяются под влиянием прогестерона. При беременности эхогенность и ТЭ сохраняются по мере прогрессирования децидуального эндометрия до имплантации. При отсутствии беременности, при резком снижении уровня прогестерона вследствие гибели желтого тела эндометрий регрессирует с пролиферацией функционального слоя.

ТЭ является биомаркером чувствительности эндометрия, однако сама по себе ТЭ не отражает функцию эндометрия. Исследования молекулярных, протеомных и генетических аспектов физиологии эндометрия позволили получить важную информацию в отношении окна имплантации, но пока не нашли клинического применения [43–45]. Во многих сообщениях анализировалась корреляция между ТЭ и способностью эмбрионов к имплантации, и существует общее мнение, что чем выше ТЭ (> 9 мм), тем выше вероятность имплантации [46–48].

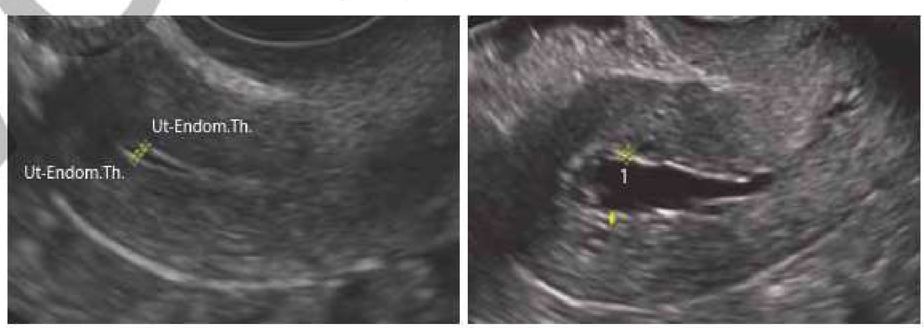


РИС. 35.6. Свободная жидкость в полости эндометрия у двух пациенток в постменопаузе. При наличии жидкости в полости матки толщина обоих отдельных слоев (Ut-Endom.Th.) измеряется и сообщается отдельно, а количество жидкости в полости матки определяется измерением ее максимального объема в сагиттальной плоскости. Если эндометрий утолщен асимметрично, то наибольшую переднюю и заднюю толщину эндометрия следует измерять и фиксировать отдельно.

World peace!

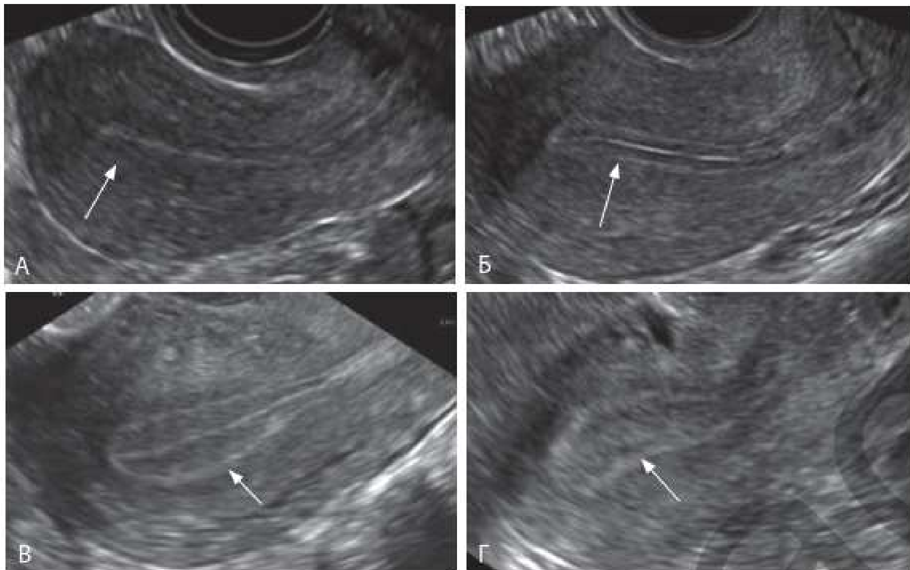


РИС. 35.7. Вид эндометрия в разные фазы менструального цикла: А. В ранней фолликулярной фазе эндометрий представляет собой единую гиперэхогенную линию (показано *стрелкой*); **Б.** В середине-конце фолликулярной фазы эндометрий постепенно утолщается, при этом функциональный и базальный слои визуально дифференцируются (показано *стрелкой*); **В.** В поздней фолликулярной фазе и периовуляторном периоде эндометрий принимает трехслойный вид с центральной эхогенной линией, противостоящими гипоэхогенными функциональными слоями (показано *стрелкой*) и слегка гиперэхогенными базальными слоями по периферии; **Г.** В лютеиновую фазу менструального цикла эндометрий выглядит однородным, гиперэхогенным (показано *стрелкой*) с железами эндометрия, извивающимися и расширяющимися под влиянием прогестерона

ТЭ и сонографические эхогенные паттерны соотносятся с частотой беременности в циклах по протоколам ЭКО, причем большинство авторов соглашаются с тем, что небольшая ТЭ, определяемая как 7 мм или менее, коррелирует с более низкой частотой имплантации [49, 50]. В систематическом обзоре и метаанализе 22 исследований, опубликованных в 2014 г., сообщалось о практически отсутствующей дискриминационной способности ТЭ при прогнозировании наступления беременности в циклах ВРТ (у беременных по сравнению с небеременными) [49]. У женщин с ТЭ 7 мм и менее наблюдалась тенденция к снижению частоты развивающейся беременности и живорожденности (ОР 0,38; 95% ДИ 0,09–1,5), причем вероятность наступления беременности при ТЭ 7 мм и меньше значительно ниже по сравнению с ТЭ более 7 мм (23,3% против 48,1%; ОР 0,42; 95% ДИ 0,27–0,670). Еще одно наблюдение авторов в метаанализе состояло в том, что общая встречаемость эхо-сигнала от эндометрия толщиной менее 7 мм невысока (2,4%) по сравнению с общей частотой несостоявшихся имплантаций, и таким образом только у небольшой подгруппы пациенток неудачная имплантация объясняется небольшой толщиной эндометрия [49]. Эти авторы предложили клиницистам воздерживаться от клинических решений, основанных исключительно на измерении ТЭ.

Хотя тонкий эндометрий увеличивает вероятность отсутствия зачатия, он не исключает возможности наступления беременности. Другие авторы описали имплантацию у женщин с минимальными пороговыми значениями ЭМТ от 4 до 5 мм [51, 52], показав, что тонкий эндометрий не исключает вероятность наступления беременности. Этиология низкой частоты зачатия при тонком эндометрии изучена слабо, но сосудистая функция эндометрия считается важной при имплантации бластоцисты. Было высказано предположение, что тонкий эндометрий способствует имплантации эмбриона ближе к спиральным артериям, и изменение напряжения кислорода оказывает негативное действие на имплантирующуюся бластоцисту [53]. На время циклов ВРТ предложены серьезные методы лечения, стимулирующие пролиферацию эндометрия у пациентов с небольшой ТЭ, включая пролонгированный эстроген [54], аспирин [55, 56], гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [57–59], силденафила цитрат (виагра) [60, 61], пентоксифиллин [62, 63], токоферол (витамин Е) [62, 63]. Как правило, данные противоречивы или получены на слишком малом количестве участников, чтобы доказать эффективность какого-либо конкретного режима лечения.

Рецептивность эндометрия отражается на ультразвуковом эхо-паттерне эндометрия, но метаанализ данных затруднен, поскольку в независимых исследованиях использовались различные системы классификации для описания данных эхо-паттернов. В некоторых исследованиях обнаруживается связь между паттерном эндометрия и исходом ЭКО [64, 65], в то время как другие исследования не показали существенной корреляции [66, 67]. Трехслойная картина эхо-сигнала эндометрия в день введения ХГЧ ассоциируется с более высокими клиническими показателями беременности в группах ЭКО, но не обязательно на всей толщине эхо-сигнала эндометрия [64, 65].

Трехмерное (3D) ТВУЗИ все чаще используется при ВРТ. Этот метод обеспечивает четкую дифференциацию между миометрием и эндометрием для расчета объема эндометрия или определенной целевой части общего объема в полости эндометрия. Расчет объема

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

с помощью 3D-УЗИ выполняется с использованием автоматизированной программы компьютерной обработки изображений Virtual Organ Computer-Aided Analysis (VOCAL) — комбинации вокселей и геометрической информации поверхностей в 3D-наборе данных. VOCAL использовалась с высокой воспроизводимостью и надежностью в пределах одного исследования для ОЯ, энергетической доплеровской оценки и объема эндометрия [68–70]. Общий объем эндометрия при расчетах может быть более точным показателем рецептивности эндометрия, но на сегодняшний день исследования задокументировали диапазон пороговых значений объема (< 1 мл до 3,9 мл), при которых зачатие не происходит [71–73]. Также на сегодняшний день было включено слишком мало людей, чтобы сделать однозначные выводы об использовании 3D-объема эндометрия в качестве предиктора беременности в протоколах ВРТ.

Определения, предложенные для *качественной* оценки эндометрия в повседневной практике с помощью IETA, приведены в табл. 35.1 [40]. Предлагая стандартизированную терминологию, исследовательская группа надеялась облегчить сопоставление данных между будущими исследованиями и проведение многоцентровых исследований. Хотя ТЭ может быть важным маркером патологии, морфология эндометрия может оказаться столь же полезной [40]. Оценка морфологии эндометрия включает оценку эхогенности эндометрия, характеристик средней линии эндометрия и перехода эндометрия в миометрий. Эхогенность эндометрия описывается как гипер-, гипо- или изоэхогенная по сравнению с эхогенностью миометрия и как однородная (однородная с симметричными передней и задней сторонами) и включает в себя трехслойный рисунок, а также однородный гиперэхогенный, гипоэхогенный и изоэхогенный эндометрий. Эхогенность определяется как неоднородная, если эндометрий выглядит гетерогенным с асимметричными или кистозными включениями. Средняя линия эндометрия линейная (если обнаруживается прямая с четким ходом), нелинейная, если визуализируется волнообразный контур, и нечеткая или не определяется при отсутствии четкого контура. Светлый край — это эхо, образованное на границе внутриполостного очага и окружающего эндометрия. Граница между эндометрием и миометрием описывается как четкая, нечеткая, прерывистая или неопределяющаяся. Синехии определяются как нити, пересекающие эндометрий, в то время как жидкость в полости матки описывается как анэхогенная или низкоэхогенная, матовое стекло или смешанной эхогенности.

Оценка цвета и мощности при доплеровском исследовании

Стандартные определения IETA описывают цветовую и энергетическую оценку эндометрия и непосредственно окружающего миометрия при доплеровском исследовании [40]. Изображение срединно-сагиттального отдела матки должно быть усилено с помощью цветового и энергетического доплеровского прибора, включающего эндометрий и окружающий его миометрий. Предустановленные настройки (частота ультразвука не менее 5,0 МГц, частота импульсов от 0,3 до 0,9 кГц, частотный фильтр от 30 до 50 Гц, цветовая мощность доплеровского усиления снижается до тех пор, пока не исчезнут все цветовые артефакты) обеспечивают максимальную чувствительность к потоку крови. Цветовая оценка представляет собой субъективную полуколичественную оценку имеющегося тока крови и основана на шкале оценки интенсивности цвета, впервые предложенной Международной группой по изучению опухолей яичников (IOTA) и применявшейся ранее к образованиям яичников [74]. Цветовая оценка равна 1 (а не нулю), когда в эндометрии поток не определяется; оценка 2, когда можно обнаружить минимальный цвет; оценка 3, когда присутствует умеренное окрашивание; и оценка 4, когда обнаруживается выраженное окрашивание (*рис. 35.8*) [40].

В терминах IETA для эндометрия сосудистый паттерн затем дополнительно определяется внутри эндометрия по наличию или отсутствию «доминирующих сосудов» или другого специфического сосудистого паттерна [40]. «Доминирующие сосуды» определяются как один или несколько отдельных сосудов (артериальных и/или венозных), пересекающих эндомиометриальный комплекс. Доминирующий сосуд может разветвляться внутри эндометрия и далее характеризоваться упорядоченным или беспорядочным/хаотичным ходом. Доминирующий сосуд может представлять собой единый сосуд (ранее известный как «признак артерии на ножке») с разветвлением или без него. Множественные доминирующие сосуды могут иметь «очаговое происхождение» или «мультифокальное происхождение» на уровне соединения эндометрия и миометрия [40]. Кроме того, другие паттерны сосудистых рисунков внутри эндометрия включают рассеянные сосуды (рассеянные цветовые сигналы внутри эндометрия без четко определяемого питающего сосуда между эндометрием и миометрием) и циркулярный кровоток [40].

Соногистерография, или инфузионная сонография с физиологическим раствором: расширенное ультразвуковое исследование полости матки

Качественная оценка морфологии эндометрия и внутриматочных поражений при соногистерографии

Соногистерография (СГГ), или соногистерография с инфузией физиологического раствора, представляет собой исследование с инстилляцией изотонического физиологического раствора в полость матки для создания большей контрастности, чтобы получить изображение и контурировать внутриполостные дефекты заполнения и аномалии формы матки (видео 35.1). Это простой, точный, хорошо переносимый, эффективный амбулаторный метод для оценки патологий полости эндометрия, таких как полипы эндометрия, субсерозные миомы, внутриматочные спайки и врожденные аномалии развития матки. В недавнем систематическом обзоре, включавшем 20 исследований, сравнивающих СГГ с гистероскопией при выявлении всех аномалий

World peace!

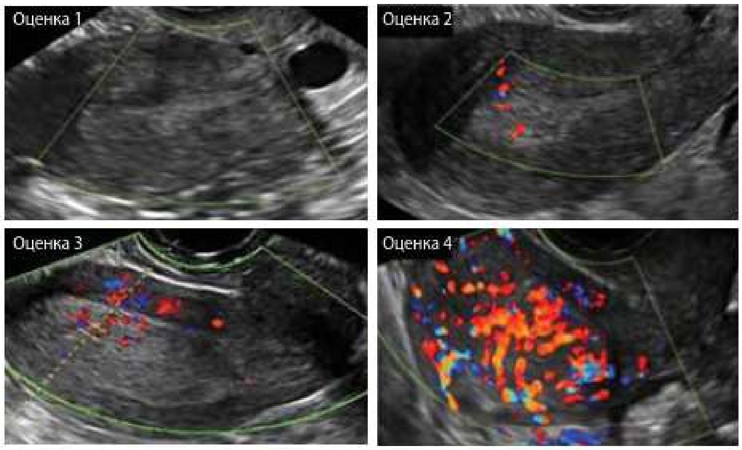


РИС. 35.8. Цветное сканирование яичников, миометрия или эндометрия представляет собой субъективную полуколичественную оценку при цветном доплеровском сканировании количества присутствующего потока крови и основано на оценке интенсивности окрашивания, впервые предложенной Международной группой по исследованию опухолей яичников, применявшейся ранее к объемным образованиям яичников. Когда в эндометрии поток не определяется, цветовая оценка равна 1 (а не нулю); оценка 2, когда можно обнаружить минимальное окрашивание; оценка 3, когда присутствует умеренное окрашивание; и оценка 4, когда обнаруживается выраженное окрашивание

полости матки у женщин со снижением фертильности, Seshadri и др. сообщали о совокупной чувствительности СГГ 0,88 (195% ДИ 0,85–0,90) и совокупной специфичности 0,94 (95% ДИ 0,93–0,96) [75]. Положительные и отрицательные отношения правдоподобия составили 20,93 (95% ДИ, 9,06–48,34) и 0,15 (95% ДИ, 0,10–0,22) соответственно [75]. СГГ обладала высокой точностью при выявлении всех внутриутробных аномалий (площадь под суммарной ROC-кривой [СРК] = 0,97 ± 0,01) [75]. СГГ также обладала высокой общей чувствительностью и специфичностью при выявлении врожденных аномалий развития матки — 0,85 (95% ДИ 0,79–0,90) и 1,00 (95% ДИ 0,99–1,00) соответственно [75]. Эти результаты согласуются с результатами de Kroon и др., которые провели систематический обзор и метаанализ 24 исследований, сравнивающих СГГ и результаты хирургического лечения (гистероскопия или гистерэктомия) у женщин в пре- и постменопаузе, страдающих аномальными маточными кровотечениями (АМК) [76]. В этом анализе общая чувствительность и общая специфичность СГГ при обследовании полости матки при АМК составили 0,95 (95% ДИ 0,93–0,97) и 0,88 (95% ДИ 0,85–0,92) соответственно; отношения правдоподобия составили соответственно 0,91 (95% ДИ 0,89–0,94) и 0,07 (95% ДИ 0,04–0,10) [76]. Общий показатель эффективности выполнения СГГ составил 93% (95% ДИ 0,92–0,94), при этом данный показатель у женщин в постменопаузе значительно ниже ($P < 0,01$; эффективность 86,5%; 95% ДИ 0,832–0,899), чем у женщин в пременопаузе (95%, 95% ДИ 0,94–0,96) [76]. В этом исследовании 7% аномалий полости матки, не выявленных при СГГ, но обнаруженных при гистероскопии или гистерэктомии, оказались полипами, возможно, небольшими, клиническое значение которых неизвестно [76].

Показания к СГГ включают, но не ограничиваются обследованием при АМК; диагностикой внутриполостных полипов, фиброзов и синехий; диагностикой очаговых и диффузных аномалий эндометрия, врожденных аномалий развития матки; при оценке снижения фертильности у пациентки и привычных выкидышах. СГГ не следует проводить при беременности. В случаях прерывистых или длительных АМК лечение короткими курсами прогестинов может позволить провести процедуру в соответствующие сроки. СГГ не следует проводить пациентам с течением инфекции органов малого таза, тазовой болью неизвестной этиологии или при подозрении на инфекционное поражение органов малого таза. Рутинное применение антибиотикопрофилактики не рекомендуется, но следует рассмотреть возможность назначения антибиотиков с учетом индивидуального риска (например, наличия нетяжелого гидросальпинкса или воспалительных заболеваний тазовых органов в анамнезе) [77].

Тест на беременность рекомендуется, когда это клинически показано. Активное вагинальное кровотечение не является противопоказанием к процедуре, но может затруднить интерпретацию результатов из-за сгустков крови, часто имитирующих очаговые поражения.

Метод соногистерографии

Перед проведением СГГ необходимо провести подробное трансвагинальное УЗИ. Шейка матки визуализируется и обрабатывается антисептическим раствором, таким как повидон-йод или хлоргексидина биглюконат. Имеются различные подходящие катетеры с катетерами малого диаметра; некоторые со стилетом, который может использоваться в случае небольшого диаметра наружного отверстия цервикального канала и цервикального стеноза, а некоторые с баллонным или желудевидным катетером при наличии раскрытия шейки матки, матки, увеличенной вследствие фиброза и с целью установления проходимости маточных труб. Физиологический раствор — традиционное средство для оценки растяжимости полости матки. Для предварительного заполнения катетера используется шприц объемом 10 мл, предварительно заполненный физиологическим раствором, для полного удаления воздуха из полости и устранения искажений изображения. При использовании баллонного катетера следует наполнить

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

баллон физиологическим раствором, чтобы избежать искажений сигнала.

В последнее время возрос интерес к использованию гелевой инфузионной соногистерографии (ГИС), и было показано, что она с точки зрения клинической эффективности аналогична исследованию с инфузией физиологического раствора при диагностике состояния полости матки [78, 79]. Гелевая инфузионная сонография проводится либо с помощью аспирационного катетера 2,0 мм для новорожденных, либо с помощью катетера для инсеминации, через который вводится стерильный гелевый препарат гидроксиэтилцеллюлозы и глицерина с хлоргексидином и лидокаином (2 г на 100 г геля) (Инстиллагель, FARCO-PHARMA GmbH, Кельн, Германия) либо без лидокаина (Эндосгель, FARCO-PHARMA GmbH). Эти гели уже давно используются для вагинальных [80], внутриматочных [81] и интрауретральных инстилляций перед цистоскопией и считаются безопасными. Гидроксиэтилцеллюлоза и глицерин считаются безопасными для внутрисосудистого или внутриполостного применения [82]. Некоторые авторы предлагают использовать гель гидроксиэтилцеллюлозы без хлоргексидина и лидокаина, ссылаясь на отсутствие дополнительной пользы любого из этих веществ [78]. Гель обладает дополнительными полезными физическими свойствами; он обеспечивает такое же отрицательное контрастирование, что и физиологический раствор, но его вязкость намного выше, что приводит к меньшему обратному оттоку через шейку матки и более стабильному заполнению полости матки и таким образом устраняет необходимость в более дорогом баллонном катетере. Из-за его более высокой вязкости и меньшего объема инстилляции (от 2 до 10 мл по сравнению с 5 до 20 мл) менее вероятно попадание в трубы. Высокая вязкость геля может быть отрегулирована при инстилляции через тонкий катетер толщиной 2 мм путем нагревания его до 37 °C. Недостатками ГИС являются сгустки крови и артефакты, которые не устраняются гелем и могут имитировать полип или миому. В проспективном обсервационном когортном исследовании, включавшем 551 пациентку с АМК, Van den Bosch и др. установили, что ГИС (149 женщин) и СГГ (402 женщины) сходны по техническому проведению и не показывают существенных различий при выявлении очаговых поражений эндометрия по сравнению с результатами, полученными при исследовании послеоперационного материала [79].

Оценка эндометриальных и внутриполостных морфологических особенностей при СГГ приведена в *табл. 35.2*. Растяжение матки при СГГ определяется как оптимальное, если жидкость или гель явно расширяют полость, неоптимальное, если полость едва расширена, и несостоявшееся, если полость не может быть расширена жидкостью. ТЭ измеряется по обе стороны от жидкости, причем жидкость исключается, а общая толщина регистрируется как общая сумма измерений переднего и заднего эндометрия, однако толщина каждого слоя отмечается и регистрируется отдельно. Контур эндометрия описывается как гладкий, если поверхность эндометрия, обращенная к полости эндометрия, выглядит правильной, как имеющая складки эндометрия (множественные утолщенные «волнистые» участки, неровности с четким контуром), или как полиповидный, если имеются глубокие углубления (*рис. 35.9*). Эндометрий описывается как неровный, если поверхность, обращенная к полости матки, имеет вид цветной капусты или зубчатый («колючий»). Граница эндометрия и миометрия описана в табл. 35.2 [40].

Любое внутриполостное образование, обнаруживающееся в полости матки при СГГ или ГИС, условно называется внутриполостным поражением и далее описывается либо как эндометриальное, либо как поражение, происходящее из миометрия [40]. Степень поражения эндометрия субъективно оценивается аппаратом УЗИ и классифицируется как обширная, если она охватывает 25% или более поверхности эндометрия, или локальная, если она составляет менее 25% [40]. Локальное поражение эндометрия может быть либо «с ножкой» (по диаметру основания/

Табл. 35.2. Стандартизированные параметры полости эндометрия по соногистерографии в рутинной практике на основе международной терминологии описания опухолей эндометрия

Соногистерография (или спонтанное скопление жидкости внутри полости матки)	Показатель
Толщина эндометрия	Оптимальная/неоптимальная/неопределяемая
Контур эндометрия	Гладкий, со складками эндометрия, полиповидный, неровный
Внутриполостное поражение	Да/нет и количество
Образования эндометрия	Распространенность: локальные (< 25%), распространенные (> 25%) или невозможно оценить
Тип локального поражения(й)	С ножкой/на широком основании/не применимо/невозможно оценить
Эхогенность	Однородный: гиперэхогенный/гипоэхогенный/изоэхогенный или Неоднородный: гомогенный с хаотичными или равномерно расположенными кистозными участками или без них
Контур	Четкий/нечеткий
Поражения, исходящие из миометрия	Эхогенность: однородная/неоднородная Расположение: G0 (в полости), G1 (внутри полости ≥ 50%), G2 (внутри полости < 50%) Измерение размеров очага: d1 × d2 × d3, мм
Цветное допплеровское сканирование	Оценка цвета в пределах эндометрия: 1 (отсутствие потока); 2 (минимальный поток); 3 (умеренный поток); 4 (выраженный поток) Сосудистый рисунок: отсутствие сосудов/одиночные питающие сосуды с разветвлениями или без них/множественные питающие сосуды фокального происхождения или мультифокального генеза/диффузно расположенные сосуды/круговой поток

Адаптировано из: Leone FP, Timmerman D, Bourne T, et al: Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 35(1): 103–112, 2010.

World peace!



РИС. 35.9. Соногистерография у пациентки с постменопаузальным кровотечением, демонстрирующая волнообразные складки эндометрия (показаны *стрелками*)

максимальному поперечному диаметру очага), если оно меньше 1, либо «на широком основании», если диаметр основания/максимальный диаметр поражения составляет 1 или более. Очертания очага поражения внутри полости описываются как правильные или неправильные (например, игольчатые или похожие на цветную капусту).

Наличие внутриполостных поражений, возникающих из миометрия (чаще всего миомы), определяется степенью (долей миомы, распространяющейся в полость) и эхогенностью. Субмукозная (СМ) миома классифицируется в соответствии с описанием Leone и др. [83]: G0: миома на ножке, полностью расположенная внутри полости и лишенная интрамуральной части; G1: подслизистая миома с интрамуральным расширением менее 50%; и G2: СМ-миома с интрамуральным расширением более 50% (*рис. 35.10*). Эхогенность образования описывается как однородная или неоднородная. Синехии — это тонкие или толстые тяжи ткани, пересекающие полость эндометрия и имеющие ту же эхогенность, что и миометрий, и прикрепленные к обеим стенкам матки. Часто полость матки не будет полностью расширяться при СГГ в присутствии синехий (*рис. 35.11*). Цветовая оценка (субъективная оценка от 1 до 4) очерчивается при нерасширенном ультразвуковом исследовании.



РИС. 35.10. Соногистерография позволяет картировать локализацию и степень инвазии в миометрий внутриполостных образований. Наличие внутриполостных образований, происходящих из миометрия, определяется степенью (частью миомы, распространяющейся в полость матки) и эхогенностью. Подслизистые миомы классифицируются в соответствии с описанием Leone и др. [83]: **А.** G0: миома на ножке, полностью расположенная внутри полости матки и лишенная интрамуральной части (*стрелка*); **Б.** G1: подслизистая миома с интрамуральным включением менее 50% (*стрелка*); **В.** G2: подслизистая миома с интрамуральным компонентом более 50% (*стрелка*)

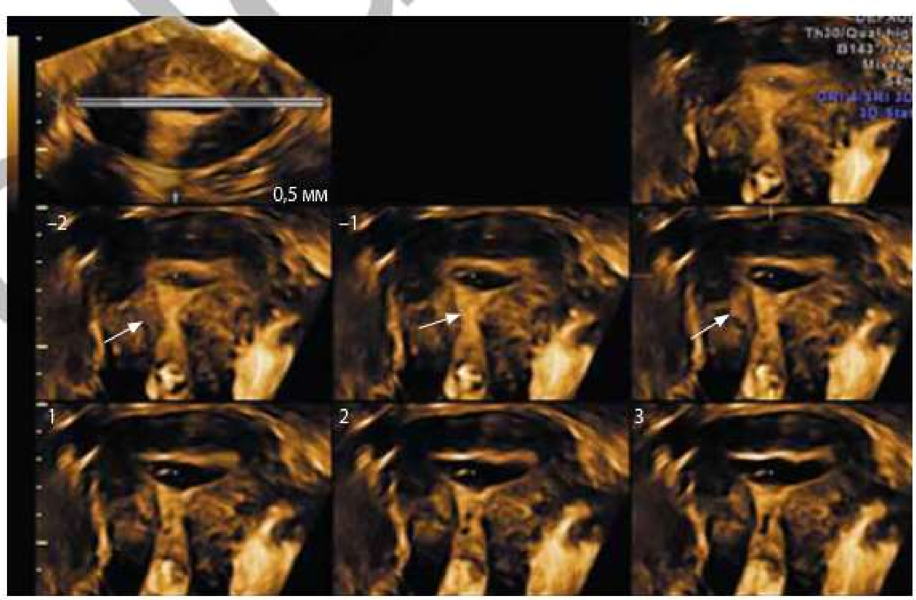


РИС. 35.11. Послойное ультразвуковое изображение матки, демонстрирующее наличие толстых внутриматочных синехий, нитей, пересекающих полость эндометрия и имеющих такую же эхогенность, как и миометрий, прикрепленных к обеим стенкам матки. При соногистерографии отмечается, что полость матки в средней ее части сужена и не расширяется полностью, несмотря на адекватное давление и объем жидкости (показано *стрелками*)

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

PALM-COEIN

- PALM-COEIN — это система классификации возможных причин АМК и средство определения последовательной и общепринятой номенклатуры.
- Трехмерные ультразвуковые корональные срезы матки с усилением с помощью физиологического раствора и без него позволяют более детально рассмотреть структурные аномалии полости матки, которые могут способствовать кровотечению, и более детально оценить степень выраженности аденомиоза.

В 2011 г. рабочая группа Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) предложила новую систему классификации потенциальных причин АМК в качестве средства определения последовательной и общепринятой номенклатуры для использования клиницистами и исследователями (*рис. 35.12*) [84]. Система классификации АМК PALM-COEIN (p — polyp; a — adenomyosis; l — leiomyoma; m — malignancy and hyperplasia; c — coagulopathy; o — ovulatory dysfunction; e — endometrial; i — iatrogenic; и not yet classified) у небеременных женщин репродуктивного возраста была одобрена исполнительным советом FIGO и принята Американским колледжем акушеров и гинекологов. Система PALM-COEIN классифицирует аномалии маточного кровотечения по характеру кровотечения и этиологии.

Термины «меноррагия» и «дисфункциональное маточное кровотечение» были упразднены в пользу более широкого термина АМК, который может подразумевать необычно тяжелое или необычно длительное менструальное кровотечение. Термин «обильное менструальное кровотечение» (ОМК) заменен термином «меноррагия» для обозначения симптома избыточного менструального кровотечения. Далее АМК классифицируется по одному (или нескольким) буквенным классификаторам, указывающим на этиологию заболевания. Из девяти основных категорий PALM-COEIN (произносится «пам-коин») четыре обозначают дискретные структурные образования, которые могут быть измерены визуально с помощью методов визуализации и/или гистопатологии. Остальные объекты в группе COEIN не являются структурными образованиями. Была создана система классификации, подразумевающая, что у любой пациентки может быть одна или несколько причин, способствующих развитию АМК, или они могут иметь определенные структурные аномалии, но не иметь симптомов.



РИС. 35.12. Система классификации АМК PALM-COEIN (p — polyp; a — adenomyosis; l — leiomyoma; m — malignancy and hyperplasia; c — coagulopathy; o — ovulatory dysfunction; e — endometrial; i — iatrogenic; и not yet classified) у небеременных женщин репродуктивного возраста (Из: Munro MG, Critchley HO, Broder MS, et al: FIGO classification system [PALM-COEIN] for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 113:3–13, 2011)

Полип (АМК-П)

Полипы эндометрия — это эпителиальные новообразования, которые включают в себя в разных соотношениях сосудистый, железистый, фиброзно-мышечный и соединительнотканный компоненты, растущие с поверхности эндометрия. Они могут быть на широком основании или ножке. Ультразвуковые признаки полипа эндометрия включают гиперэхогенную область в полости эндометрия с регулярными небольшими кистами или без них, окруженную светлым краем (*рис. 35.13*) [85]. Наличие светлого края объясняется границей раздела между полипом и окружающим эндометрием. Известно, что полипы эндометрия содержат толстостенные расширенные кровеносные сосуды в пределах железистой ткани и фиброзной стромы. При подозрении на полип цветная доплерография эндометрия может обнаружить центральный сосуд, визуализирующийся при входе в эндометрий из окружающего миометрия, которому присваивается описательное название артерии ножки [86], что также называется питающим сосудом. Timmerman и др. [86] установлено у женщин с постменопаузальным кровотечением (ПМК), что признак наличия артерии ножки имеет чувствительность 76,5%, специфичность 95,3%, положительную прогностическую ценность 81,3% и отрицательную прогностическую ценность 93,8%. Также Alcazar и др. сообщали о наличии единичного сосуда, проникающего в эндометрий из миометрия, и данный признак обладал чувствительностью 97% (33/34) для полипов эндометрия и специфичностью 86% (42/49) [87]. Полипы эндометрия могут протекать бессимптомно и, как правило, являются доброкачественными новообразованиями. Полипы могут содержать очаги озлокачествления [88, 89]. В ретроспективном многоцентровом исследовании Ferrazzi и др. сообщали об одном случае рака эндометрия 1-й стадии 1-й степени (ЭР; 0,1%) в полипе 40 мм из 1152 бессимптомных женщин, перенесших гистероскопическую полипэктомию, распространенность которого в 10 раз ниже, чем у пациенток с ПМБ. Распространенность атипичных гиперпластических полипов была значительно ниже — 1,2% у женщин с бессимптомным течением, чем у пациенток с ПМК (2,2%; $P < 0,05$) [89]. При дальнейшей оценке своих данных эти авторы предположили, что единственным показателем, связанным с нарушением гистологического строения (рак, полипоидный рак и атипичная гиперплазия) у женщин с бессимптомным течением, был средний диаметр полипа более 18 мм [89].

World peace!

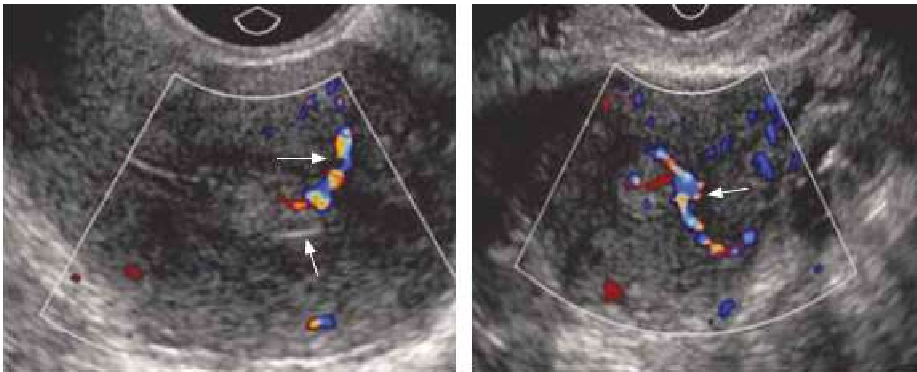


РИС. 35.13. Ультразвуковые признаки полипа эндометрия включают гиперэхогенную область в полости эндометрия, с четкими небольшими кистами или без них, окруженную светлой каймой (*нижняя стрелка* на рисунке *слева*), границей раздела между полипом и окружающим эндометрием. Цветная допплеровская визуализация эндометрия позволяет выявить центральный сосуд, визуализирующийся при входе в эндометрий из окружающего миометрия, который описывают как «признак артерии питающей ножки», а также называют питающим сосудом (*верхняя стрелка* на рисунке *слева* и *стрелка* на рисунке *справа*)

Аденомиоз (АМК-А)

Аденомиоз — распространенное гинекологическое заболевание, характеризующееся миграцией эндометриальных желез и стромы из базального слоя эндометрия в миометрий и связанное с гипертрофией и гиперплазией окружающего миометрия. Оценки распространенности аденомиоза варьируют в широких пределах от 5 до 70%, причем изменение распространенности связано с критериями, используемыми для диагностики при гистопатологической оценке, методикой получения образцов миометрия и характеристиками популяционных исследований пациентов.

Аденомиоз может протекать бессимптомно примерно в 30% случаев; остальные женщины сообщают о самых частых симптомах в виде меноррагии (50%), дисменореи (30%). Связь между аденомиозом и развитием АМК остается неясной. Окончательный диагноз аденомиоза основывается на гистологическом исследовании после гистерэктомии. По традиции гистологический диагноз ставится, когда железы эндометрия и строма обнаруживаются по крайней мере на одно маломощное поле ниже перехода эндометрия в миометрий (≥ 4 мм) [92]. Помимо этих критериев, не существует общепринятых обычно используемых критериев для установления диагноза аденомиоза при определении «очагов, расположенных глубже 25% толщины миометрия» или «железистых разрастаний более чем на 1–3 мм ниже слоя эндометрия». В большинстве исследований используют срез на 2,5 мм ниже базального слоя, чтобы определить минимальную глубину инвазии [93].

Трансвагинальные УЗИ и МРТ демонстрируют высокий уровень точности при предоперационной диагностике аденомиоза. Точность 2D-ТВУЗИ сравнима с точностью МРТ и/или гистологического исследования с чувствительностью от 75 до 88% и специфичностью от 67 до 93% [90]. Особенностями 2D-ТВУЗИ при аденомиозе являются изменения в глубоких слоях миометрия, тогда как МРТ и 3D-ТВУЗИ имеют специфические признаки в пределах ПЗ, особенно при обработке объемных изображений. Признаки, соответствующие аденомиозу на 2D-УЗИ, включают наличие увеличенной шаровидной матки с округлыми кистозными участками, либо гипоэхогенными, либо гиперэхогенными, в пределах миометрия (*рис. 35.14, 35.15*). При очаговом аденомиозе дно может быть асимметрично увеличено (передняя стенка может быть толще задней), с неоднородной тканью, с нечеткой

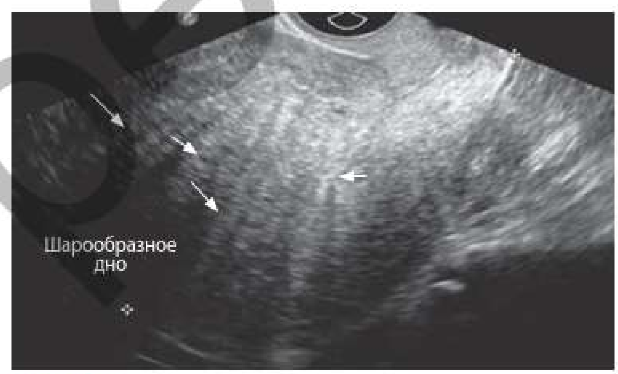


РИС. 35.14. Продольный срез матки, демонстрирующий признаки, соответствующие аденомиозу при 2D-ультразвуковом исследовании, которые включают наличие увеличенной шаровидной матки с округлыми кистозными областями в пределах миометрия, гипоэхогенными или гиперэхогенными. Линейные борозды с тонкими акустическими тенями (*три стрелки слева*) могут быть визуализированы исходящими из эхогенного очага внутри миометрия, где отчетливо не визуализируется лейомиома. Граница эндометрия описывается как нечеткая или «размытая», и эхо-сигнал от эндометрия может плохо определяться (*стрелка справа*)

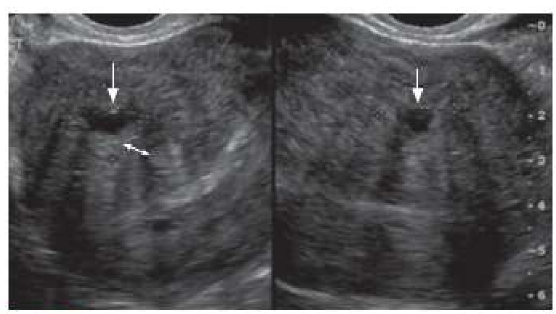


РИС. 35.15. Поперечный вид 2D-трансвагинальной сонографии у пациентки при аденомиозе. При очаговом аденомиозе дно матки может быть асимметрично увеличено (передняя стенка толще задней), с тканью неоднородной структуры, с неправильной эхотекстурой миометрия в нечетко очерченной области миометрия с округлыми кистозными участками, либо гипоэхогенными (*узкие стрелки*), либо гиперэхогенными (*двуглавая стрелка*), внутри миометрия

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Вставка 35.2. Характеристики аденомиоза на двумерной трансвагинальной сонографии

- Диффузное увеличение матки: дно матки, по-видимому, увеличено.
- Асимметричное увеличение матки: передняя стенка толще задней, что не связано с миомами.
- Кисты миометрия: чтобы отличить округлую кистозную область внутри миометрия от кровеносных сосудов, используется энергетический доплер.
- Неоднородная и расплывчатая эхо-текстура миометрия в нечетко определенной области миометрия со сниженной или повышенной эхогенностью; гиперэхогенные островки, субэндометриальные линии и зоны роста.
- «Веерообразное затенение»: гипоэхогенные линейные борозды миометрия визуализируются как радиальные тонкие акустические тени, не происходящие из эхогенных очагов или лейомиом.
- Нечеткая, расплывчатая граница между эндометрием и миометрием (плохо выраженная эндометриальная полоса).
- Наличие минимального диффузного сосудистого рисунка, видимого как диффузное распространение мелких сосудов без нормального хода дугообразных или лучевых артерий внутри миометрия.
- «Симптом знака вопроса»: тело матки отодвинуто назад, дно обращено к заднему отделу малого таза, а шейка матки направлена фронтально в сторону маточного пузыря.

Из: Di Donato N, Bertoldo V, Montana G, et al: Question mark form of uterus: a simple sonographic sign associated with the presence of adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 46(1): 126–127, 2015.

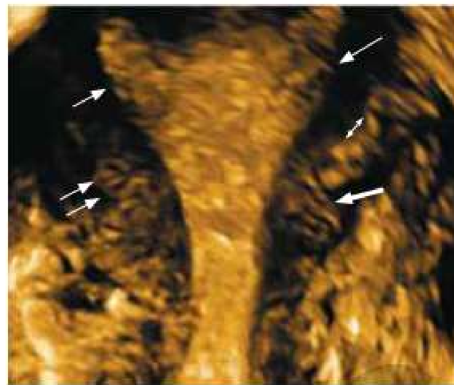


РИС. 35.16. Трехмерный коронaльный срез у пациентки с аденомиозом. Обратите внимание, что «ореол» переходной зоны (ПЗ) нечеткий с искажением и инфильтрацией гиперэхогенной ткани эндометрия в ПЗ. ПЗ на этом изображении нечеткая и прерывистая (*одиночные стрелки*) с гиперэхогенными образованиями (*двойные стрелки*) и линией (*жирная стрелка*), а также кистозными включениями (*двуглавая стрелка*)

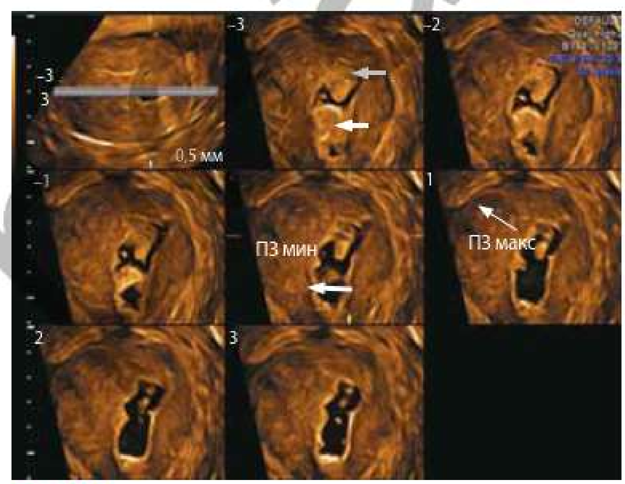


РИС. 35.17. Картина при трехмерной ультразвуковой послойной соногистерографии, выполняемой при аномальных маточных кровотечениях. Наличие зоны очагового аденомиоза (*круг*) в правом роге и наличие гиперэхогенных внутриполостных полипов эндометрия (*жирные стрелки*). Величина неравномерности переходной зоны (ПЗ) может быть выражена как разница между максимальной и минимальной толщиной ПЗ: ПЗмакс – ПЗмин = ПЗдифф, а также оценена степень выраженности аденомиоза

эхо-текстурой миометрия с повышенной или пониженной эхогенностью. Можно визуализировать линейные борозды с тонкими акустическими тенями, исходящие из эхогенного очага внутри миометрия, где не видно отчетливой лейомиомы. Граница между эндометрием и миометрием описывается как нечеткая или «размытая», и комплекс эхо-сигнала от эндометрия может плохо определяться. Сосудистый рисунок в пределах миометрия диффузный с мелкими сосудами, которые расположены бессистемно и не следуют нормальному ходу дугообразных или радиальных артерий. Наличие двух или более таких находок на 2D-ТВУЗИ считается диагностически значимым (*вставка 35.2*).

Характеристики аденомиоза на трехмерной трансвагинальной сонографии

Трехмерная диагностика аденомиоза при ТВУЗИ основана на оценке ПЗ по объему матки, полученному в стандартизированном мультипланарном виде (сагиттальная, поперечная и коронaльная плоскости), что создает оптимизированный визуализированный коронaльный вид полости матки. На 3D-УЗИ ПЗ можно оценить более четко, она выглядит как темный ореол ткани, окружающей эндометрий. При наличии аденомиоза ПЗ становится нечеткой и искажается с инфильтрацией гиперэхогенной ткани эндометрия в ПЗ. Согласно критериям IETA и MUSA (см. табл. 35.1, 35.2), ПЗ может быть четкой, нечеткой, прерывистой, неопределяемой, не поддающейся оценке или проявляющейся более чем одним признаком. Следует описать любые изменения ПЗ (например, гиперэхогенные зоны роста и линии, кистозные участки) и их расположение внутри матки (*рис. 35.16*).

В дополнение к субъективной морфологической оценке ПЗ были предложены объективные параметры, такие как толщина ПЗ (представленная степень тяжести аденомиоза), аналогичные тем, которые были зарегистрированы при МРТ-визуализации [94]. Максимальная толщина ПЗ (ПЗмакс) измеряется в области, где ПЗ кажется наиболее толстой, а минимальная толщина (ПЗмин) измеряется в самой тонкой части. Общая толщина миометрия измеряется перпендикулярно эндометрию на том же участке. Степень неравномерности ПЗ и, следовательно, выраженность аденомиоза определяется разницей между максимальной и минимальной толщиной ПЗ: ПЗмакс – ПЗмин = ПЗдифф (*рис. 35.17*). Неоднородность ПЗ может быть представлена как субъективная оценка процента нерегулярности ПЗ (< 50% или ≥ 50%). Было отмечено, что эндометриоз малого таза, особенно на поздних стадиях, тесно связан с утолщением ПЗ и аденомиозом [94].

Лейомиома (АМК-Л)

На УЗИ фибромы матки выглядят как твердые, хорошо очерченные округлые очаги в пределах тела матки и редко в пределах шейки матки. Миомы часто имеют неоднородную эхоархитектонику, могут быть гипо- или гиперэхогенными, характеризуются различной степенью акустического затенения и артефактами рефракции (*рис. 35.18, А* и *Б*). Эхогенность поражения зависит от клеточного состава мышц, фиброзной стромы, кальцификации и степени кистозной, липоматозной, геморрагической или гиалиновой дегенерации. Миомы, характеризующиеся жировой дистрофией (*рис. 35.18, В*), а также те, которые имеют плотные отложения кальция, кажутся гиперэхогенными. На цветной или энергетической доплерографии миомы обычно показывают диффузный, но в основном периферический кровоток (*рис. 35.19*). Для адекватной оценки состояния матки могут потребоваться как ТВУЗИ, так и ТАУЗИ; при проведении только ТАУЗИ крупные миомы или миомы на ножке можно пропустить. Подозрение на миому на ножке может быть выставлено, когда в малом тазу визуализируется солидная масса, отделенная от яичников, с узким сосудистым стеблем с доплеровским потоком, идущим от матки до изоэхогенной массы (*рис. 35.18, Г*). Эти ножки могут «ускользать» от ультразвукового зонда.

Учитывая распространенность этих поражений, у 70% европеиоидных женщин и до 80% женщин африканского происхождения [95], они могут присутствовать и бессимптомно и, таким образом, не являться причинами АМК у пациентки. Миомы классифицируют на интрамуральные, субсерозные, субэндометриальные или смешанные. В системе классификации PALM-COEIN врач обязан:

- документировать наличие или отсутствие 1 или более миом;
- отличать лейомиомы, затрагивающие полость эндометрия (ПЭ), от других (Д), поскольку обычно считается, что поражения ЭМ с большей вероятностью способствуют развитию АМК;
- классифицировать интрамуральные, субсерозные и возможные паразитические миомы на основе критериев Wamsteker и принятых Европейским

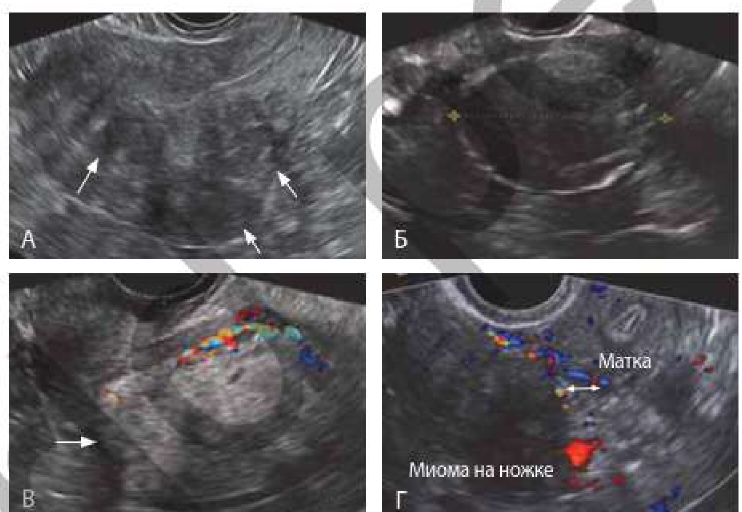


РИС. 35.18. Миомы матки выглядят как твердые, хорошо выраженные округлые очаги поражения внутри тела матки: А. Продольный срез матки с тремя гипоэхогенными миомами с акустическим затенением по задней стенке (*стрелки*); **Б.** Поперечный вид матки с миомой с кальцифицированным эхогенным кольцом; **В.** Трансвагинальная сонография матки в положении ретроверсии с миомой в дне с липоматозной дегенерацией (*стрелка*); **Г.** Цветное доплеровское сканирование миомы на ножке демонстрирует смежный с маткой кровоток (*двойные стрелки*)

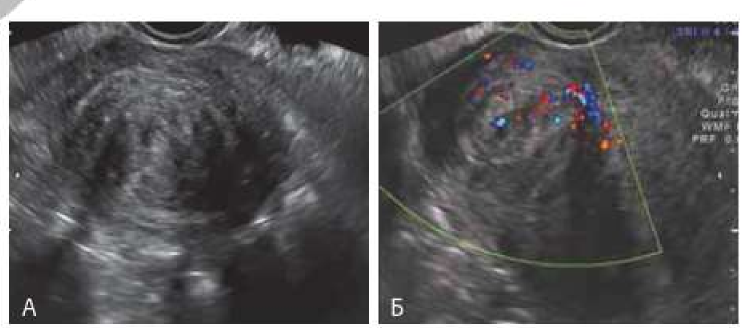
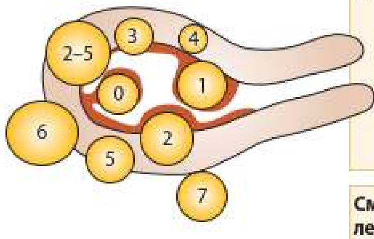


РИС. 35.19. На цветном или энергетическом доплере у миом обычно выявляется преимущественно периферическая васкуляризация: А. Поперечный вид матки с миомой в дне, демонстрирующий округлое, хорошо выраженное образование с акустическим затенением; **Б.** При цветовой доплерометрии миома обладает диффузным, но преимущественно периферическим кровотоком

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/



Классификация лейомиомы с разбивкой на подклассы



ПС — подслизистая	0	Внутриполостная на ножке
	1	< 50% интрамуральная
	2	≥ 50% интрамуральная
Д — другая	3	100% интрамуральная с вовлечением эндометрия
	4	Интрамуральная
	5	Подслизистая ≥ 50% интрамуральная
	6	Подслизистая < 50% интрамуральная
	7	Подслизистая на ножке
	8	Другая (специфическая, например шеечная, паразитическая)
Смешанные лейомиомы (поражают как эндометрий, так и серозную оболочку)	Две цифры приведены через тире. Условно первое обозначает отношение к эндометрию, второе — к серозной оболочке. Один пример приведен ниже	
	2–5	Подслизистая и субсерозная, каждая из которых находится на менее чем половину диаметра в полости эндометрия и брюшной полости соответственно

РИС. 35.20. На основе системы классификации лейомиомы с выделением подклассов Международной федерацией акушерства и гинекологии (Из: Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH: Transcervical hysteroscopic resection of submucous fi broids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 82:736–740, 1993; Munro MG, Critchley HO, Broder MS, et al: FIGO classifi cation system [PALM-COEIN] for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 113:3–13, 2011)

обществом репродукции человека и эмбриологии (ESHRE; *рис. 35.20*).

Механизм влияния лейомиомы на АМК до конца не изучен. Наблюдается четырехкратное увеличение экспрессии ингибиторов активатора плазминогена (ИАП), снижение содержания антитромбина III и тромбомодулина в эндометрии женщин, имеющих фиброзное образование, ассоциированное с АМК [97]. Лейомиомы выделяют трансформирующий фактор роста (ТФР-β), цитокин, который действует как стимулятор ангиогенеза [97]. Расположение миоматозных узлов играет определенную роль в вероятности развития АМК. ПЭ и внутриматочные миомы, которые увеличивают площадь поверхности эндометрия, участвующую в развитии патологического кровотечения, чаще ассоциируются с АМК.

Малигнизация и гиперплазия (АМК-М)

Хотя считается, что ЭР — прерогатива пациенток в постменопаузе, 14% случаев диагностируется у женщин в пременопаузе, 5% из них моложе 40 лет [98]. Предраковые гиперпластические и злокачественные процессы эндометрия, возникающие при обследовании женщин репродуктивного возраста с АМК, классифицируются как АМК-М. Система классификации PALM-COEIN для АМК-М у женщин репродуктивного возраста не ставила целью заменить системы классификации ВОЗ 1994 г. и FIGO 1994 г. для раздела «гиперплазии и неоплазии эндометрия».

Система классификации ВОЗ 1994 г. широко используется и разделяет гиперплазию эндометрия по архитектонике (простая или сложная) и цитологии (атипичная или без атипии). Эта четырехкомпонентная система категоризации (простая гиперплазия, сложная гиперплазия, простая гиперплазия с атипией и сложная гиперплазия с атипией) обладает ограничениями в виде плохой диагностической воспроизводимости [99], четыре отдельные категории не соответствуют отдельным биологическим субстратам, а отдельные категории не предлагают конкретных алгоритмов ведения пациентов. «Гиперплазия эндометрия» — это термин, который исторически применялся с несколькими квалификациями для охвата как клональных предраковых поражений, так и доброкачественных локальных поражений эндометрия в ответ на длительное и/или чрезмерное воздействие эстрогенов.

В схеме, разработанной Международной объединенной группой по изучению патологии эндометрия, гистоморфологические, генетические, клинические и биологические данные были использованы для разработки количественных патологических критериев для трех категорий заболеваний: 1) доброкачественная гиперплазия эндометрия; 2) интраэпителиальная неоплазия эндометрия (ЭИН; предраковая); 3) эндометриальная аденокарцинома эндометриоидного типа, хорошо дифференцированная (злокачественная; см. вставку 35.2) [100].

Диагноз ЭИН ставится, когда поражение имеет минимальный размер 1 мм, площадь желез превышает площадь стромы, цитология изменена относительно фона и можно исключить как схожие доброкачественные поражения (полипы, секреторный эндометрий

World peace!

Вставка 35.3. Схема скрининга основных нарушений гемостаза у пациенток с избыточным менструальным кровотечением

1. Первичный скрининг на наличие основного нарушения гемостаза у пациенток с чрезмерными менструальными кровотечениями должен быть структурирован в соответствии с анамнезом заболевания. Положительный результат скрининга включает в себя следующие факты:
- обильное менструальное кровотечение начиная с менархе;
- наличие одного из следующих состояний:
 - послеродовое кровотечение;
 - кровотечение, связанное с хирургическим вмешательством;
 - кровотечение, связанное со стоматологическим вмешательством;
- два или более следующих состояний:
 - спонтанные гематомы 1–2 раза в месяц;
 - носовые кровотечения 1–2 раза в месяц;
 - кровоточивость десен;
 - наличие подобных симптомов у родственников.

2. При положительном результате скрининга пациенткам должно быть проведено дальнейшее обследование, включая консультацию гематолога и тестирование на фактор фон Виллебранда, кофактор ристоцетина.

Адаптировано из: Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, et al: Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 351; 485–489, 1998. Также обратитесь к Kouides PA, Conard J, Peyvandi F, et al: Hemostasis and menstruation: appropriate investigation for underlying disorders of hemostasis in women with excessive menstrual bleeding. *Fert Steril* 84:1345–1351, 2005.

и эффекты экзогенного эстрогена), так и рак (*вставка 35.3*). Было показано, что прогнозирование клинических исходов и воспроизводимость между разными наблюдателями с помощью системы классификации ЭИН более эффективно, чем схема ВОЗ 1994 г. [101].

Истинные доброкачественные «гиперплазии» эндометрия — это поликлональные пролиферации с участием эндометриальных желез и стромы, которые развиваются в ответ на системное действие необычной стимуляции эстрогенами. Морфология этих доброкачественных эндометриальных пролифераций зависит от длительности и дозы экспозиции, а также от пациента и анамнеза его заболевания. Эти поликлональные пролиферации классифицируются в схеме ЭИН как «доброкачественная гиперплазия эндометрия».

Поскольку у большинства пациенток при гиперплазии и ЭР развивается ПМК, характеристики визуализационной картины ЭИН и карциномы эндометрия будут рассмотрены в разделе ПМК.

Коагулопатии (АМК-К)

Дефицит факторов свертывания крови или нарушения функции тромбоцитов обычно ассоциируются со слишком обильным или длительным маточным кровотечением. Недиагностированные гипокоагуляции, в частности болезнь фон Виллебранда (vWD) и нарушения функции тромбоцитов, могут быть основной причиной ОМК. В недавнем системном обзоре, включавшем 11 исследований, сообщалось об общей распространенности 13% vWD среди более чем 900 женщин, страдающих ОМК [102]. Наблюдалась еще более высокая распространенность (до 20%) у подростков с остро возникшим маточным кровотечением во время менархе [102]. vWD характеризуется недостаточным или дефектным фактором фон Виллебранда (vWF), гликопротеином, который способствует адгезии тромбоцитов к стенкам сосудов после повреждения сосудов. vWF играет решающую роль в адгезии тромбоцитов и образовании тромбоцитарного сгустка во время первичного гемостаза и служит белком-носителем фактора VIII. Дефицит vWF может привести к кровотечению из слизистой оболочки ротоглотки, желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей у всех пациентов и является распространенным симптомом у 80% женщин с ОМК [103].

Также отмечается высокая распространенность ОМК у носителей гемофилии и нарушений функции тромбоцитов. Хронические заболевания печени приводит к глобальному дефициту факторов свертывания, синтезируемых печенью. Женщины с ОМК на фоне хронической клинической гипокоагуляции также попадают в эту категорию. ОМК является относительно распространенным явлением при применении антикоагулянтов (низкомолекулярный гепарин, гепарин и варфарин). Возможным механизмом ОМК в данном случае является нарушение формирования адекватного «сгустка» в просвете сосуда. У женщин, использующих такие средства, в основном наблюдается системное нарушение гемостаза. Хотя в этом случае АМК можно было бы считать ятрогенным и классифицировать соответственно, Munro и его коллеги определили, что было бы более целесообразно относить женщин, страдающих ОМК, связанным с хроническим применением антикоагулянтов, в группу имеющих коагулопатию (ОМК/АМК-К) [84]. Существует мало доступных исследований тромбоцитарных нарушений, включая тромбоцитопению в остром периоде меноррагии, поэтому их распространенность может быть недооценена [104]. Основываясь на имеющихся сообщениях, можно предположить, что аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура (АТП) может быть одной из наиболее распространенных причин острой меноррагии у подростков [104].

Нарушение овуляции (АМК-О)

Ановуляторное кровотечение является серьезным явлением в переходных периодах репродуктивной жизни, распространенной причиной кровотечений в подростковом возрасте и перименопаузальном периоде. Картина кровотечения, связанная с овуляторной дисфункцией, характеризуется непредсказуемостью времени его появления и разной выраженностью, вплоть до ОМК. Нарушения овуляции могут представлять собой целый спектр нарушений менструального цикла, начиная от аменореи и чрезвычайно легких и нечастых кровотечений до эпизодов непредсказуемого и крайне тяжелого ОМК, требующих медицинского или хирургического вмешательства. В течение первых 12–18 месяцев после начала менструации незрелость гипоталамо-гипофизарной системы часто является причиной АМК-О. Ожирение считается значимым сопутствующим заболеванием при диагностике у подростка с АМК-О. Хотя определить этиологию многих нарушений овуляторной функции невозможно, дифференциальный диагноз проводится с последствиями чрезмерной физической нагрузки, ожирения, гипофункции гипоталамуса, связанной со стрессом, анорексией, гипотиреозом, гиперпролактинемией

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

и преждевременным истощением яичников. В некоторых случаях АМК-О овуляторная дисфункция может быть связана с использованием половых стероидов или лекарств, которые влияют на центральный метаболизм дофамина путем снижения поглощения серотонина, таких как фенотиазины и трициклические антидепрессанты. Было высказано предположение, что возникающее в результате этого снижение ингибирования высвобождения пролактина вызывает пролактин-ассоциированные нарушения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе и влияет на овуляторную функцию.

Эндометрий (АМК-Э)

В норме прекращение менструального кровотечения достигается эндометриальным гемостазом посредством агрегации тромбоцитов, отложения фибрина и образования тромбов. Местные эндокринные, иммунологические и гемостатические факторы взаимодействуют на молекулярном уровне для контроля эндометриального гемостаза. Аномалии маточного кровотечения могут быть следствием дисбаланса факторов гемостаза. Тканевой фактор (ТФ) и тромбин играют ключевую роль локально в прекращении менструального кровотечения за счет активации факторов, участвующих в свертывании крови [105]. Напротив, фибринолиз предотвращает образование сгустков в полости матки, в то время как ИАП и активируемые тромбином ингибиторы фибринолиза контролируют активаторы плазминогена и активность плазмина [105].

При отсутствии другой идентифицируемой причины ОМК может быть следствием первичного нарушения эндометриального гемостаза. Разработка антифибринолитиков для лечения ОМК основана на понимании местных факторов гемостаза в эндометрии. Таким агентом является транексамовая кислота (ТК; аминометилциклогексанкарбоновая кислота) [106]. У женщин при ОМК лечение ТК ассоциировалось с уменьшением менструальной кровопотери на 54% [107] и, как известно, было связано со значительным снижением уровня активатора плазминогена в ткани эндометрия [108].

Ятрогенное (АМК-Я)

Ациклическое маточное кровотечение, возникающее в результате применения медикаментов или внутриматочной системы, называется АМК-Я. К этой категории относится назначенная терапия, которая непосредственно воздействует на эндометрий, нарушает механизмы свертывания крови или влияет на процесс овуляции. Половые стероиды — эстрогены, прогестины и андрогены — действуют системно, стимулируя центральные механизмы, яичник, и оказывают непосредственное влияние на гомеостаз эндометрия. Другими возможными причинами ятрогенного кровотечения могут быть прием противосудорожных препаратов и антибиотиков, которые изменяют уровень эндогенных стероидных гормонов в циркулирующей крови. Ациклическое кровотечение является распространенной жалобой в первые 3–6 месяцев применения ВМС с левоноргестрелом. Другие лекарственные препараты, влияющие на центральные механизмы, были рассмотрены в разделе АМК-О.

Не классифицированные (АМК-Н)

Цель наличия AUB-N в рамках системы PALM-COEIN состоит в том, чтобы найти место для состояний, которые не были окончательно определены как причины АМК — например, хронический эндометрит, артериовенозные мальформации (АВМ) и гипертрофия миометрия, — и для состояний, которые еще не идентифицированы, но могут способствовать АМК.

Острое и хроническое аномальное маточное кровотечение

АМК можно далее разделять на острое или хроническое. Острое маточное кровотечение определяется как АМК у небеременных женщин, которое, по мнению клинициста, имеет достаточную выраженность, чтобы требовать немедленного вмешательства для предотвращения дальнейшей кровопотери. Острое АМК может развиваться как ОМК или межменструальное кровотечение (ММК), возникающее у женщины детородного возраста, требующее неотложного лечения, при исключении беременности, послеродового кровотечения, травме или злокачественном новообразовании [104]. Острое АМК может возникать как новое событие или в условиях существования хронического АМК. Хроническое АМК определяется как кровотечение из тела матки, которое является ненормальным по объему, регулярности и/или срокам и присутствует в течение большей части времени в последние 6 месяцев. ММК определяется как кровотечение между четко определенными циклическими и прогнозируемыми менструациями.

УЗИ органов малого таза служит важным инструментом при обследовании пациентки с АМК, с лабораторным и визуализационным исследованием соответственно характеру кровотечения (острое или хроническое), количеству и продолжительности потери крови, а также на основе клинической картины целевой клинической оценки, основанной на возрасте. Основная структура предлагаемых исследований включает оценку продолжительности кровотечения, измерение гемоглобина и/или гематокрита, УЗИ органов малого таза, обследование полости эндометрия и по крайней мере структурированный анамнез для оценки возможной коагулопатии (см. вставку 35.3).

Острое аномальное маточное кровотечение

Острое АМК может варьироваться по степени тяжести от чрезмерного менструального кровотечения до кровопотери, приводящей к гиповолемическому шоку. У нестабильной пациентки лечение должно быть направлено на установление группы крови и получение перекрестно подобранной крови для коррекции состояний гиповолемии и анемии. Эти шаги выполняются одновременно с тщательным сбором анамнеза и физикальным обследованием, чтобы подтвердить, что источником кровотечения действительно является матка, и исключить беременность у женщин репродуктивного возраста. Приоритетной задачей становится

World peace!

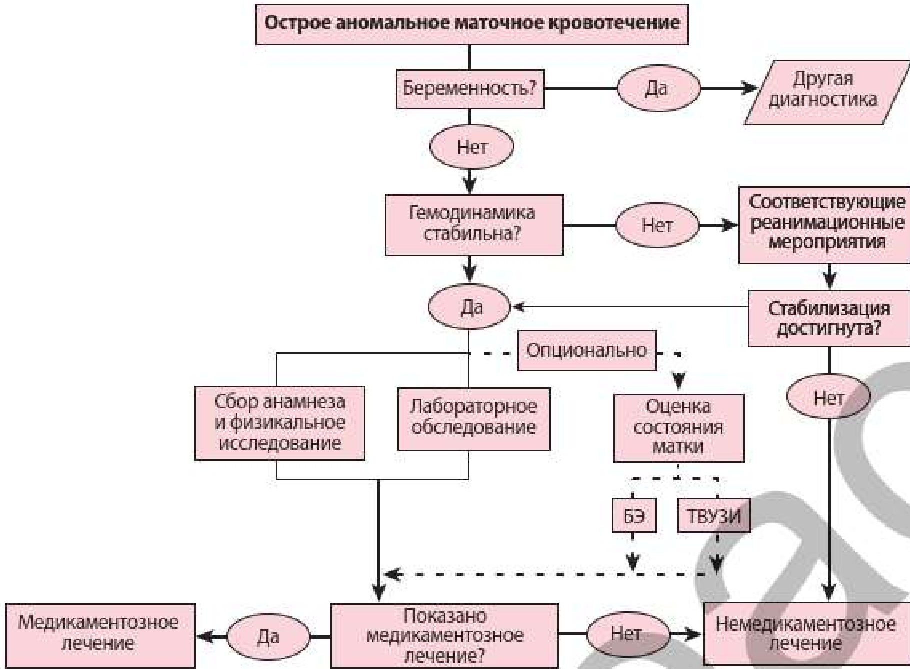


РИС. 35.21. Острое аномальное маточное кровотечение может варьироваться по степени тяжести от обильного менструального кровотечения до кровопотери, приводящей к гиповолемическому шоку. У нестабильной пациентки лечение должно быть направлено на установление группы крови и получение перекрестно подобранной крови для коррекции состояний гиповолемии и анемии. БЭ — биопсия эндометрия; ТВУЗИ — трансвагинальная сонография (Из: Munro MG, The Southern California Permanente Medical Group's Abnormal Uterine Bleeding Working Group: Acute uterine bleeding unrelated to pregnancy: a Southern California Permanente Medical Group practice guideline. *Perm J.* 17:43–56, 2013)

адекватное реанимационное пособие, может потребоваться контроль процедур (*рис. 35.21*).

У стабильной пациентки вопросы скрининга должны быть сосредоточены на выявлении возможного личного или семейного анамнеза врожденной или приобретенной коагулопатии (см. вставку 35.3). Дополнительные лабораторные исследования (*табл. 35.3*) могут быть показаны, когда определенные аспекты анамнеза указывают на коагулопатию, и следует рассматривать вероятность наличия vWD, особенно у подростков с острым АМК. Анализ сыворотки крови на факторы свертывания может зависеть от времени менструального цикла или использования половых стероидов, и он может повторяться, если история болезни пациентки наводит на такие подозрения. У женщин, получающих пероральные антикоагулянты, следует оценивать

Табл. 35.3. Лабораторные исследования при обследовании пациентки с острым аномальным маточным кровотечением

Показание к лабораторному исследованию	Специфический лабораторный тест
Первичное обследование	Полный анализ крови с тромбоцитами Группа крови и смежные показатели Тест на беременность, используются моча или сыворотка крови
Подозрение на системное нарушение свертываемости крови	Частичное тромбопластиновое время (ЧТВ) Протромбиновое время Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) Уровень фибриногена Международное нормализованное отношение (МНО)
Наличие риска наследственной коагулопатии или «положительного» структурированного анамнеза	Образец плазмы для хранения фактор фон Виллебранда Анализ на ристоцетин-кофакторную активность Фактор VIII
Первичное лабораторное обследование на болезнь фон Виллебранда	
Ультразвук	Трансвагинальное УЗИ
Другое	Тиреотропный гормон Сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки крови и ферритин Функциональные тесты печени Биопсия эндометрия Полная оценка гемостаза в соответствии с индивидуальным или семейным анамнезом *Chlamydia trachomatis*

Адаптировано из: James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, et al: Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 158(2): 124–134, 2011; Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, et al: Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 14; 351(9101): 485–489, 1998; National Heart, Lung, and Blood Institute.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

международное нормализованное соотношение и показатели функции коагуляции. Обследование органов малого таза может выявить потенциальную этиологию, такую как беременность, пролабирующая миома или аденомиоз. Недавнее выскабливание матки в анамнезе по поводу выкидыша или прерывания беременности либо заболевания трофобласта в гестационном анамнезе могут указать врачу на возможное наличие АВМ матки. АВМ, которая бывает врожденной или приобретенной, хотя и считается редким состоянием, может привести к развитию серьезного угрожающего жизни кровотечения. Ультразвуковая диагностика АВМ основана на наличии гипоэхогенных извилистых пространств в миометрии, демонстрирующих сосудистый отток, о чем свидетельствует цветовая доплерография.

В зависимости от возможности получения значимого образца и клинических показаний врач может провести биопсию эндометрия. Цитологическая оценка шейки матки, гистологическая оценка эндометрия, а также сонографическая и гистероскопическая оценка структуры полости эндометрия могут быть недостаточно информативными из-за обильности кровотечения и наличия внутриматочного сгустка крови. При наличии гемодинамической нестабильности эти меры могут быть отложены до принятия соответствующего медицинского или процедурного вмешательства. Биопсия эндометрия не рекомендуется всем женщинам с острым тяжелым кровотечением, но у женщин старше 45 лет, а также у тех, кто подвержен повышенному риску развития ЭИН или рака (хроническая ановуляция, диабет, ожирение, семейный анамнез рака эндометрия, длительное воздействие или несбалансированное применение эстрогена или тамоксифена), следует проводить биопсию эндометрия амбулаторно или гистероскопию.

Ультразвуковое исследование полости матки при острых аномальных маточных кровотечениях

У небеременных женщин с острым АМК тонкий эндометрий в отсутствие лейомиом вблизи полости по данным ТВУЗИ ассоциировался с нормальными результатами гистероскопической оценки состояния полости матки [109]. В условиях острого АМК ТВУЗИ является подходящим инструментом для скрининга, но получение адекватного результата может быть затруднено эхогенным сгустком или артефактами со смешанной эхогенностью в эндометрии. Рутинное ТВУЗИ менее чувствительно, чем СГГ или гистероскопия, при обнаружении внутриутробных поражений, таких как полипы [110]. Таким образом, после устранения вагинального кровотечения может быть оправдана дальнейшая оценка деталей анатомии полости матки.

Гормональное лечение острых аномальных маточных кровотечений

После того как состояние пациентки стабилизировано, доступны различные варианты лечения для уменьшения кровотечения (*вставка 35.4, табл. 35.4*). Как только острое кровотечение уменьшается, эти режимы урезают до поддерживающих дозировок. ТК является

Вставка 35.4. Варианты лечения острой меноррагии у пациенток без диагностированного нарушения свертываемости крови

Первая линия
- Антифибринолитические средства.
- Гормональные препараты.
- Баллонная тампонада (может быть временной, зависит от переносимости пациенткой и предполагаемой этиологии заболевания).

Вторая линия (зависит от желания сохранить фертильность)
- Дилатация и кюретаж (редко показаны подросткам).
- Абляция эндометрия (отсутствие стремления к фертильности).
- Эмболизация маточных артерий.
- Рекомбинантный фактор VIIa (тяжелый пациент для сохранения матки и спасения жизни).
- Гистерэктомия.

Поддерживающая терапия
- Комбинированные гормональные контрацептивы.
- Только прогестиновые контрацептивы, включая внутриматочные спирали с левоноргестрелом.

Адаптировано из: James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, et al: Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 158(2): 124–134, 2011.

синтетическим производным аминокислоты лизина и оказывает свое антифибринолитическое действие через обратимую блокаду лизинсвязывающих сайтов на молекулах плазминогена. Доступны как внутривенные, так и пероральные формы препарата. Внутривенный конъюгированный лошадиный эстроген эффективен при лечении острого АМК и обычно используется по 25 мг внутривенно каждые 4 ч до 24 ч для достижения остановки кровотечения. Затем пациентки должны быть переведены на режим приема монофазных оральных контрацептивов (ОК) или на режим приема прогестина в умеренных или высоких дозах. Монофазные комбинированные ОК успешно применялись при лечении острого АМК, с прекращением кровотечения в среднем через 3 дня после начала терапии. Альтернативой комбинированным ОК, которая, как сообщается, одинаково эффективна, выступает режим приема ацетата медроксипрогестерона по 20 мг 3 раза в день в течение недели с последующим постепенным снижением.

Медикаментозное лечение женщин с известным специфическим нарушением свертываемости крови часто адаптировано для этого специфического расстройства. Первая линия лечения для женщин с vWD — это комбинированная терапия с десмопрессином, ТК и тщательным контролем инфузионной терапии. В идеале десмопрессин должен использоваться у женщин, которые продемонстрировали предшествующий ответ на эту терапию и для которых перегрузка жидкостью не является проблемой. У женщин с тромбоцитопенией или нарушением функции тромбоцитов лечение направлено на коррекцию основного заболевания и переливание тромбоцитов. Переливание тромбоцитарной массы следует рассматривать как терапию первой линии у пациентов с острым АМК и количеством тромбоцитов менее ~20 000/мкл или менее 50 000/мкл при резком кровотечении либо если планируется крупная операция, а количество тромбоцитов составляет менее 100 000.

World peace!

Табл. 35.4. Схемы медикаментозного лечения острых аномальных маточных кровотечений

Лекарственный препарат	Способ применения	Протокол остановки кровотечения	Противопоказания
Транексамовая кислота	В/в Перорально	10 мг/кг в течение 8 ч 20–25 мг/кг в течение 8 ч 1,3 г TID*	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, венозная или артериальная тромбоэмболия, макрогематурия, дальтонизм
Конъюгированный эстроген	В/в	25 мг каждые 4–6 ч до остановки кровотечения, повторная оценка через 48 ч	Беременность, текущие или анамнестические венозные или артериальные тромбоэмболические состояния, рак молочной железы, с осторожностью применяют у женщин с избыточным весом
30 мкг этинилэстрадиола/0,3 мг норгестрела (или другая комбинированная таблетка 30 или 35 мкг)	Перорально	Одна таблетка в 6 ч до остановки кровотечения, повторная оценка через 48 ч, затем уменьшение дозы в течение нескольких недель	Беременность, курение (в возрасте ≥ 35 лет и ≥ 15 сигарет в день), бариатрическая операция в анамнезе, множественные факторы риска артериальных сердечно-сосудистых заболеваний, гипертония, активные или предшествующие венозные или артериальные тромбоэмболические осложнения, известные тромбогенные мутации, текущие или прошлые заболевания сердца, системная красная волчанка с сосудистыми заболеваниями, нефрит или антифосфолипидные антитела, головная боль с аурой, текущий или в прошлом анамнез рака молочной железы, диабетическая невропатия, ретинопатия, нефропатия или диабет ≥ 20 лет, цирроз или опухоль печени
50 мкг этинилэстрадиола/0,5 мг норгестрела (или другая комбинированная таблетка 50 мкг)	Перорально	Одна таблетка в 6 ч до остановки кровотечения, повторная оценка через 48 ч, затем сужение дозы в течение нескольких недель	То же самое, что и таблетки 30–30 мкг
Ацетат норэтиндрона	Перорально	20 мг 3 раза в день в течение 7 дней, может уменьшаться по мере остановки кровотечения в течение нескольких недель	Беременность, бариатрическая хирургия в анамнезе, заболевания печени или опухоли, рак молочной железы, текущая или перенесенная ишемическая болезнь сердца
Медроксипрогестерон	Перорально	10 мг каждые 4 ч (до 80 мг/сут) до остановки кровотечения, а затем снижение в течение нескольких недель	Те же самые, что и для ацетата норэтиндрона

*В Соединенных Штатах новая пероральная устойчивая формула была одобрена, но не прошла масштабные испытания при остром аномальном маточном кровотечении. (Адаптировано из: James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, et al: Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 158(2): 124–134, 2011; Bradley LD, Gueye NA: The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol* 214(1): 31–44, 2016.)

Хирургическое лечение острого аномального маточного кровотечения

Когда медикаментозное лечение невозможно либо противопоказано или если имеются отдельные внутриполостные поражения, может быть показано хирургическое вмешательство. Выбор хирургической тактики (субмукозная миома, задержка продуктов зачатия) диктуется предполагаемой этиологией и желанием сохранить фертильность. Использование баллоного катетера может быть эффективным средством контроля острого кровотечения, позволяющим стабилизировать состояние пациентки до начала дальнейшего медикаментозного хирургического лечения. В матке размером менее 12 недель катетер Фолея с баллоном объемом 30 мл может вводиться через шейку матки и наполняться физиологическим раствором до тех пор, пока не почувствуется сопротивление миометрия. Выполнение ТАУЗИ может быть эффективно для диагностики внутриутробной патологии, определения адекватного внутриматочного размещения катетера Фолея и оценки наличия кровотечения в полости выше уровня размещения баллона. Баллон оставляют на месте от 4 до 48 ч, в зависимости от предполагаемой причины кровотечения и от того, как развивается клиническая ситуация.

Консервативные хирургические вмешательства могут быть показаны для лечения острого АМК. Дилатация и кюретаж, как правило, являются рутинными методами, но не исследованы в достаточной степени. Было показано, что абляция эндометрия, хотя и при ограниченных данных, эффективна для контроля острого АМК, но ее использование в значительной степени ограничено и возможно у пациенток с ограничениями хирургического лечения в качестве альтернативы гистерэктомии [111].

Эмболизация маточных артерий (ЭМА) показала эффективность при лечении острого АМК, но задержка в лечении может быть связана с координацией процедуры и транспортировкой пациентки в ангиографический кабинет. Эффективность ЭМА зависит от опыта интервенционного рентгенолога и этиологии кровотечения. ЭМА является важным фактором для пациентов после неудачного медикаментозного и консервативного хирургического лечения, пациентов, чьи сопутствующие заболевания могут определять отказ от серьезной хирургической процедуры, или для тех, кто желает сохранить фертильность. После ЭМА описаны успешные беременности, однако частота осложнений беременности увеличивается [112]. Утрата функции яичников, преходящая или постоянная, составляет от 1 до 2% у женщин моложе 45 лет [113]. Таким образом, этот вариант следует оставлять как меру по спасению жизни молодых женщин. Гистерэктомия — наиболее эффективный хирургический метод лечения острого АМК, но ее часто можно избежать, применяя другие терапевтические меры. При

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

угрожающем жизни остром кровотечении гистерэктомия не должна откладываться в пользу потенциально менее эффективных мер, особенно если сохранение фертильности несущественно для пациентки.

Постменопаузальное кровотечение

- Заболеваемость ПМК растет в Европе и Северной Америке и может быть связана с большей общей распространенностью ожирения.
- Рак эндометрия (ЭР) развивается у значительного числа нерожавших, заинтересованных в фертильности женщин.

ЭР является самой распространенной гинекологической опухолью в развитых странах и пятым по распространенности видом рака у женщин, причем распространенность его растет (см. главу 29) [114]. В 2012 г. самые высокие показатели заболеваемости были выявлены в Соединенных Штатах и Канаде (19,1 на 100 000) и в Западной Европе (15,6 на 100 000) [114]. Рост заболеваемости ЭР в Европе и Северной Америке может быть связан с большей общей распространенностью ожирения и метаболических синдромов в этих регионах, а также со старением населения [114]. Согласно прогнозам, в 2030 г. показатель заболеваемости в Соединенных Штатах возрастет до 42,13 на 100 000 человек [114]. Основным фактором риска развития ЭР является наличие в анамнезе монотерапии эстрогенами, высокий ИМТ, сахарный диабет, отсутствие беременностей, позднее наступление менопаузы, пожилой возраст (≥ 55 лет) и применение тамоксифена.

Более 90% случаев ЭР приходятся на женщин старше 50 лет; однако 5% женщин с ЭР моложе 40 лет, часть из которых могут желать сохранить свою фертильность. В нынешней культурной тенденции увеличения числа женщин, откладывающих деторождение, растет число нерожавших, заинтересованных в фертильности женщин с диагнозом ЭР. ЭР классифицируется на два различных подтипа на основе гистологических характеристик, экспрессии гормональных рецепторов и класса (см. табл. 35.3). Тип 1 является наиболее распространенным (~90% в Соединенных Штатах) и характеризуется низкой степенью злокачественности, эндометриоидным строением, который имеет хороший прогноз. ЭР 2-го типа составляет меньшинство случаев (~10%), которые описываются как неэндометриоидные, низкодифференцированные, анеуплоидные, гормоннегативные опухоли, которые связаны с более высокой степенью злокачественности и плохим прогнозом. Ко 2-му типу относятся серозные, серозные папиллярные, светлоклеточные опухоли и карциносаркомы.

У большинства женщин с ЭР будет развиваться ПМК [115]. ПМК определяется как вагинальное кровотечение, возникающее после по крайней мере 1 года аменореи у женщины, у которой было постоянное прекращение менструации вторично по отношению к потере фолликулярной активности. Вагинальные кровотечения часто встречаются у женщин, получающих ЗГТ. Именно время и продолжительность этого кровотечения определяют дальнейшую оценку, в частности график и схему введения половых стероидов, особенно прогестагенного агента. Нециклическое маточное кровотечение чаще возникает в первые месяцы применения и определяется как кровотечение у женщин, использующих гормональную терапию, за исключением кровотечения отмены, возникающего после циклической терапии прогестином. У женщин, использующих циклическую комбинированную ЗГТ, АМК, возникающее в незапланированное время или после отмены прогестина, но чрезмерно выраженное или длительное, должно натолкнуть на необходимость дальнейшей диагностики. У женщин, которые используют непрерывные схемы ЗГТ, кровотечение, которое начинается через 6 месяцев или более после начала терапии или после установления аменореи, является показанием для дообследования.

Стандартной стратегией обследования при ПМК являются ТВУЗИ с расширенным ультразвуковым исследованием и биопсией эндометрия в случаях повышенной ТЭ, а также гистероскопия, РДВ, когда СГГ указывает на очаговое поражение эндометрия. Вопрос о допустимой ТЭ у женщин в менопаузе, требующий дальнейшего изучения, был предметом дискуссий (см. вставку 35.4). Timmermans и др. провели повторный анализ данных с использованием оригинальных наборов данных и сообщили в общей сложности о 2896 случаях (259 с ЭР) и пришли к выводу, что порог 5 мм для ТЭ будет иметь чувствительность для ЭР только 90%; 4 мм — чувствительность 95% и 3 мм — чувствительность 98% [116]. Американский колледж акушеров и гинекологов рекомендовал ТЭ 4 мм, выше которой должно быть проведено дальнейшее исследование (*рис. 35.22*) [117]. Размер толщины эндометрия 4 мм или менее считается перспективным,

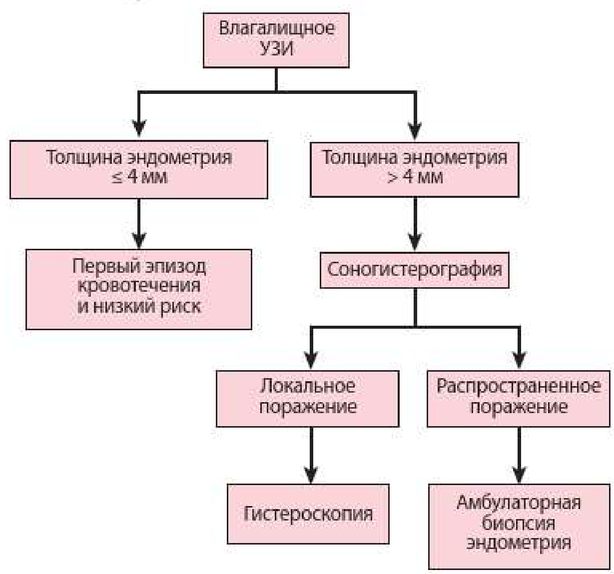


РИС. 35.22. Американский колледж акушеров и гинекологов рекомендовал учитывать толщину эндометрия 4 мм, при превышении которой показано дальнейшее обследование. Размер толщины эндометрия 4 мм или менее считается обнадеживающим, в то время как эндометрий размером более 4 мм считается ненормальным и показанием для дальнейшего обследования. (Адаптировано из: American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 440: the role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 114[2 Pt 1]:409–411, 2009)

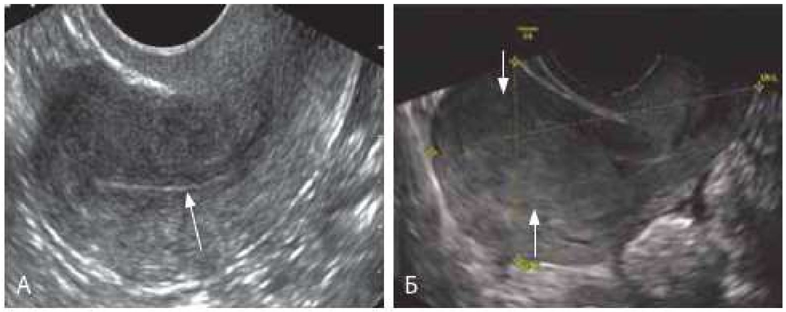


РИС. 35.23. Оценка толщины эхо-сигнала эндометрия у пациентки с постменопаузальным кровотечением: А. Трансвагинальная сонография продольного среза матки, демонстрирующая нормальную толщину эхо-сигнала эндометрия и отчетливую тонкую белую линию (*стрелку*), полностью видимую по всей длине продольного среза до внутреннего зева шейки матки; **Б.** Продольный вид матки у пациентки с раком эндометрия, высокой степени злокачественности, который расширяет полость эндометрия и показывает нечеткое соединение эндометрия и миометрия (*стрелки*)

в то время как толщина эндометрия более 4 мм считается отклонением и показанием для дальнейшего дообследования. Добавление цветной доплеровской оценки к оценке двумерной морфологии эндометрия в черно-белых оттенках может предоставить дополнительную информацию только к ТЭ при оценке риска злокачественных новообразований. Хаотично разветвляющиеся или плотно расположенные сосуды в полости эндометрия также могут быть признаком злокачественности [118].

В амбулаторных условиях малоинвазивные методы получения образцов эндометрия заменили дилатацию и кюретаж (D&C). Количество ткани, полученной из небольших поршневых устройств, относительно ограниченно, и полученная ткань не может захватывать небольшие или очаговые поражения эндометрия. Стеноз шейки матки, отсутствие беременности и старший возраст могут создавать трудности при получении биоптата эндометрия у до 20% женщин в постменопаузе, а у 30% пациенток образца может быть недостаточно для диагностики или он может обнаруживать несоответствие как степени, так и гистологического строения [119].

Трансвагинальное УЗИ органов малого таза не всегда обеспечивает достоверное измерение эндометрия (~10%) [120]. Аксиальное положение матки, ожирение у пациентки, миома матки или предшествующая операция могут затруднять визуализацию ТЭ. Хорошо выраженная ТЭ на ТВУЗИ должна визуализироваться по всей длине полости эндометрия и распространяться до эндоцервикального канала (*рис. 35.23*). Если ТЭ плохо определяется, неоднородна или нерегулярна по архитектонике, то ТЭ на ТВУЗИ следует описывать как «плохо визуализирующееся эхо эндометрия». В этом случае клиницист может использовать данную информацию, чтобы рекомендовать пациентке дальнейшую диагностику состояния полости матки с помощью СГГ, гистероскопии или кюретажа. Дальнейшая детальная оценка состояния полости матки позволит дифференцировать анатомически нормальную полость матки и диффузный или очаговый эндометриоз.

ЭР часто сопровождается расширением полости эндометрия в 2D-градациях серого ультразвуковой морфологической оценки эндометрия, а эндометрий и миометриальное соединение часто визуализируются как нечеткие. Наличие ЭР характеризуется утолщением эндометрия смешанной или изоэхогенной эхогенности (см. рис. 35.23, *35.24*). Цветовая доплеровская диагностика эндометрия часто показывает повышение интенсивности цвета с неравномерно разветвленными сосудами и/или плотно расположенными сосудами (в соответствии с определениями IETA). Тщательно проведенное ТВУЗИ может быть использовано для субъективной оценки потенциала как миометриальной, так и цервикальной инвазии (*рис. 35.25*) [121]. Рутинный скрининг на ЭР рекомендуется только женщинам с синдромом Линча (СЛ; наследственный неполипозный колоректальный рак [HNPCC]), генетическим синдромом предрасположенности к раку, который предрасполагает женщин к развитию ЭР с пожизненным риском до 71% [122]. ЭР является сигнальным раком более чем у 50% женщин с СЛ и предшествует развитию диагностированного рака толстой кишки в среднем на 11 лет [123]. СЛ — это аутосомно-доминантный наследственный синдром, характеризующийся дефектами в генах репарации ошибочно спаренных нуклеотидов ДНК, включая *MLH1*, muts гомолог 2 (*MSH2*), *MSH6*, *PMS1* гомолог 2 (*PMS2*) и др. Рекомендуемое

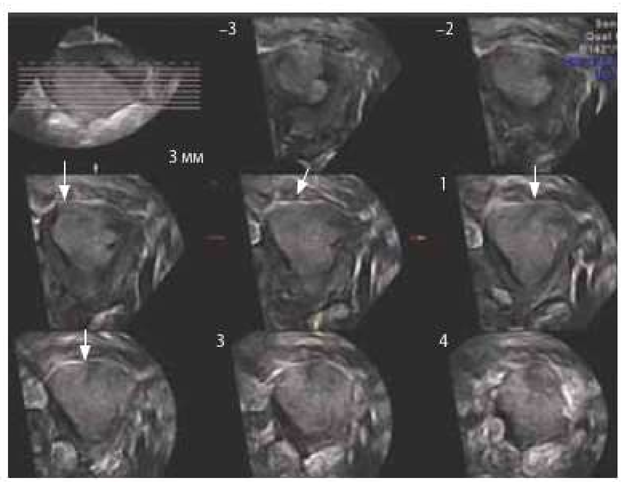


РИС. 35.24. Томографическое ультразвуковое исследование матки (рис. 35.23, Б), показывающее развития рака эндометрия высокой степени злокачественности с признаками инвазии миометрия и распространения опухоли на серозную поверхность (*стрелки*)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

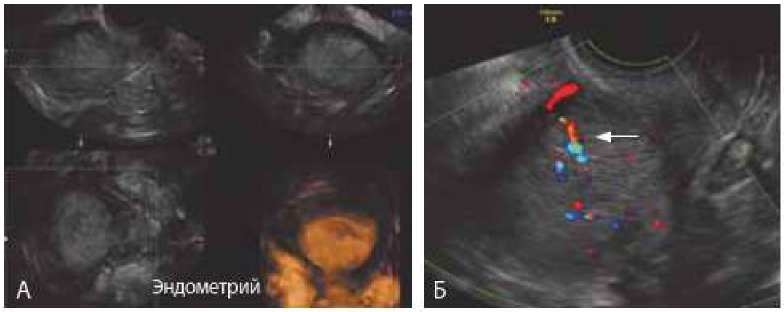


РИС. 35.25. Оценка ТЭ у пациентки с ПМК: А. Трехмерное ультразвуковое исследование у пациентки с подозрением на рак эндометрия с расширенной полостью эндометрия с признаками инвазии миометрия; **Б.** Цветовое допплеровское исследование у эндометрия у той же пациентки, демонстрирующее повышенную цветовую оценку с неравномерно разветвляющимися сосудами (*стрелка*)

наблюдение в этой группе предполагает ежегодное проведение ТВУЗИ и биопсии эндометрия с 35 лет [124]. Профилактическое хирургическое вмешательство, гистерэктомию и двустороннюю сальпингоофорэктомию следует обсуждать в возрасте 40 лет [125].

В связи с ростом заболеваемости ЭР, а также увеличением ожидаемой продолжительности жизни возрос интерес к скринингу на предмет ЭР среди населения в целом, особенно у тех, кто находится в группе повышенного риска. Учитывая, что смертность превышает 30% в течение 10 лет после постановки диагноза и существует доказанная связь между стадией ЭР при выявлении и выживаемостью, растет интерес к созданию возможной основы для скрининга у женщин в постменопаузе с бессимптомным течением. Данные межлабораторного эксперимента скрининговой программы по раку яичников Соединенного Королевства (UKCTOCS), проспективного исследования скрининга рака яичников, один из разделов которого предполагал применение ТВУЗИ для оценки ТЭ, задействуя ТВУЗИ при оценке ТЭ, предоставили возможность изучать показатели ТВУЗИ при выявлении ЭР в большой группе женщин (37 038 женщин, включенных в исследование) [115].

В вложенном исследовании случай-контроль с медианой наблюдения 5,11 года в когорте UKCTOCS с первичными конечными точками в виде ЭР и атипичной гиперплазии эндометрия (АГЭ) были рассчитаны параметры ТЭ и отклонения для выявления ЭР в течение 1 года от проведения ТВУЗИ [115]. Медиана ТЭ у женщин, не применявших ЗГТ, составила 2,7 мм, а у лиц, применявших ЗГТ, — 3,6 мм [115]. У женщин без симптомов оптимальная ТЭ для выявления ЭР и АГЭ составляла 4,55 мм для лиц, не применяющих ЗГТ, и 6,85 мм для лиц, использующих ЗГТ [115]. Результаты исследования подтвердили мощную корреляцию между результатами ТВУЗИ и последующей диагностикой ЭР с относительным риском (ОР) 25,2 при использовании границы ЭР 5,15 мм и ОР 43,73 для ЭР в группе высокого риска (верхний квартиль риска) у женщин со значением ТЭ 6,75 мм (чувствительность 77,1% и специфичность 85,5%) [115].

Эти авторы четко описали, что ложноположительные результаты скрининга имеют нежелательные последствия, стимулируют дальнейшее диагностическое тестирование, вызывают тревогу у пациентов и увеличивают неудобства, связанные с последующими процедурами, а также влекут за собой значительные дополнительные затраты в общий уход за пациентами. Использование значения ТЭ 5 мм или более привело бы к тому, что 58 женщин подверглись бы дальнейшему исследованию в каждом случае ЭР или АГЭ, определенных для выявления 80,5% (107 из 133) раковых заболеваний. Лимит в 10 мм или более приводит к тому, что на каждый случай ЭР будут обследованы 17 женщин, а число обследований на каждый случай ЭР или АГЭ для оптимального среза 5,15 мм составит 47,7 женщин, проходящих последующую диагностику [115]. Эти авторы четко показали, что их результаты должны быть использованы для формирования основы для дальнейших исследований, предложили осторожность и осветили вопросы раннего выявления, заболеваемости, приемлемости и потенциального влияния на экономику здравоохранения вмешательств только на основе измерения ТЭ.

Действительно, хирургическое вмешательство у женщин без симптомов увеличивает вероятность серьезных хирургических осложнений без дополнительной пользы. В недавнем исследовании с участием 510 женщин без симптомов в постменопаузе Jokubkiene и др. сообщалось об обнаружении двух случаев предраковых поражений у женщин с ТЭ 5 мм и более на скрининговом ТВУЗИ, а также очагового поражения, выявленного на ультразвуке с контрастным усилением. В этом исследовании здоровых добровольцев в Швеции не было обнаружено ни одного случая ЭР. Цена, которую пришлось заплатить в исследовании за выявление двух случаев предраковых поражений эндометрия, была высока. Было проведено 14,5 хирургических вмешательств на каждое диагностированное предраковое поражение, и две женщины, перенесшие гистероскопическую операцию по поводу очаговой патологии эндометрия, получили перфорацию матки, причем в обоих случаях потребовалась резекция кишечника, а в одном случае — наложение илеостомы [120].

Кроме того, обнаружение ЭР 1-го типа у женщин без симптомов может не влиять на стадию опухоли, на которой обнаруживается рак, или на выживаемость. В ретроспективном исследовании, сравнившем 190 женщин с симптомным ЭР и 123 женщины, направленные на гистологическое исследование с подозрением

World Peace!



РИС. 35.26. Трансвагинальная сонография матки в продольной проекции у пациентки с постменопаузальным кровотечением, принимающей тамоксифен: А. Демонстрация нечеткой толщины эндометрия (Ut-Endom.Th.) с выраженными кистозными изменениями; **Б.** Соногистерография, демонстрирующая кистозное изменение субэндометрия (*толстая стрелка*), полость эндометрия без дефекта заполнения и тонкое эхо эндометрия (*тонкая стрелка*)

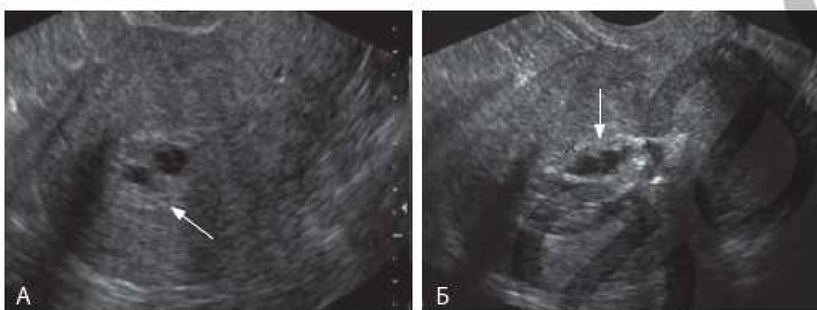


РИС. 35.27. Трансвагинальная сонография матки в продольной проекции у пациентки с постменопаузальным кровотечением, принимающей тамоксифен: А. Утолщение эндометрия с кистозными изменениями эндометрия (*стрелка*); **Б.** Соногистерография выявляет дефект наполнения полости матки, соответствующий полипу эндометрия с кистозными изменениями (*стрелка*)

на карциному по данным скринингового ТВУЗИ, Gerber и др. не сообщали ни о существенной разнице в частоте выявления опухоли по стадиям, выставленным при гистерэктомии, ни об улучшении данных по выживаемости у женщин, страдавших изолированной АГЭ продолжительностью менее 8 недель, и теми, кто был направлен для отбора проб только из-за определения ТЭ и отсутствия вагинального кровотечения [126]. Кроме того, эти авторы также отметили, что проведение гистологического исследования (гистероскопия, D&C [102/123] и только D&C [21/123]) у пациентов без симптомов привело к увеличению ятрогенной заболеваемости, снижению качества жизни в пожилом возрасте и увеличению расходов на здравоохранение без ущерба для общего прогноза [126]. Эти же авторы пришли к выводу, что вмешательство, основанное на измерении ТЭ при скрининговом ультразвуковом исследовании у пациенток без симптомов, не было оправдано.

Женщины с раком молочной железы, принимающие тамоксифен, имеют повышенный риск развития ЭР, который в 2,53 раза выше, чем у сопоставимой по возрасту общей популяции [127]. Этот риск различается в зависимости от менопаузального статуса, причем женщины в пременопаузе не имеют повышенного риска, а у женщин в постменопаузе риск в 4 раза выше [127]. Уровень риска развития ЭР у женщин, получающих тамоксифен при раке молочной железы, также зависит от дозы и времени. Диагностика ЭР на УЗИ у пациенток, получавших тамоксифен, часто затруднена появлением нечетких, часто диффузных, субэндометриальных кистозных поражений (*рис. 35.26, 35.27*). В то время как нет доказательств в пользу использования рутинной биопсии эндометрия пациенток, принимающих тамоксифен, любая из тех, у кого имеются кровянистые выделения, должна быть обследована в рамках амбулаторной биопсии эндометрия, а если это оказывается невозможно, то гистероскопии, D&C. В настоящее время нет клинических доказательств в пользу определенного порогового значения толщины эндометрия при ТВУЗИ у женщин, получавших тамоксифен.

Жидкость в полости эндометрия когда-то считалась маркером ЭР; однако жидкий компонент также может возникать спонтанно в полости эндометрия и обычно ассоциируется с постменопаузальным стенозом шейки матки [128]. Хотя число исследований для оценки значимости жидкости в полости эндометрия ограничено, более поздние данные указывают на то, что когда жидкость эхонегативная, общая ТЭ на ТВУЗИ (сумма двух отдельных эндометриальных слоев) составляет 3 мм или менее, то генез появления жидкости, скорее всего, доброкачественный [128]. Если общая ТЭ на ТВУЗИ превышает 3 мм или жидкий компонент эхогенный, то риск развития злокачественных новообразований выше, и рекомендуется взятие биопсии эндометрия [128]. Жидкость в полости эндометрия может указывать на непроходимость эндоцервикального канала; таким образом, карцинома шейки матки должна рассматриваться как возможная [129].

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Аномалии мюллерового протока

- Трехмерное УЗИ должно быть первичным инструментом обследования женщин с подозрением на варианты развития производных мюллерова протока.
- МРТ показана при неопределенных или сложных случаях, а также при подозрении на остаточный рог матки.

Аномалии мюллерового протока — это врожденные варианты формы матки, которые охватывают широкий спектр анатомических изменений, способных повлиять на фертильность, исходы беременности и репродуктивное здоровье. Аномалии мюллерового протока являются результатом изменения эмбриологического развития мюллеровых или парамезонефральных протоков (см. главу 9). Эти аномалии часто протекают бессимптомно и не распознаются, но имеют зарегистрированную распространенность примерно от 2 до 6% у женщин репродуктивного возраста, примерно 7,3% у женщин с бесплодием и до 16,7% у женщин с привычным невынашиванием, оценки которой зависят от популяции изучаемых женщин и способа выявления (например, визуализация или хирургическая диагностика) [130]. С 8-ю по 18-ю неделю беременности мюллеров проток подвергается процессам удлинения, слияния, канализации и септальной резорбции, что в конечном итоге приводит к возникновению женских репродуктивных структур. Примерно через 12 недель каудальная часть мюллеровых протоков сливается с образованием маточно-влагалищного канала с последующей внутренней канализацией каждого протока, в результате чего образуются два канала, разделенных перегородкой. Затем перегородка реабсорбируется к 20 неделям, образуя матку и верхнюю часть влагалища. Направление слияния и канализации двух протоков были предметом обсуждения; однонаправленная (общепринятая) теория утверждает, что протоки сливаются в каудальном и краниальном направлении, в то время как в двунаправленной теории протоки сливаются первоначально на перешейке и дальнейшее развитие происходит одновременно как в краниальном, так и в каудальном направлении. Несращенные верхние части двух мюллеровых протоков образуют фаллопиевы трубы. Нижняя часть вагины развивается из синовагинальных луковиц после слияния с каудальной частью двух мюллеровых протоков, образуя вагинальную пластинку. Вагинальная пластинка подвергается центральной резорбции, что позволяет полностью канализировать влагалище к 20 неделям. Агенезия мюллерова протока приводит к врожденному отсутствию влагалища с особенностями развития матки (синдром Майера–Рокитанского–Кустера–Хаузера [MRKH]).

Нарушение на любом шаге в этом процессе может привести к развитию широкого разнообразия вариантов нарушений развития репродуктивного тракта. Были предложены три основные системы для классификации мюллеровских аномалий.

1. Североамериканское общество детской и подростковой гинекологии (NASPAG) делит их на необструктивные и обструктивные аномалии развития репродуктивного тракта [131, 132].
2. Классификатор Американского общества репродуктивной медицины (ASRM; ранее Американское общество фертильности [AFS]) делит аномалии в соответствии с основным анатомическим типом матки [133], что недавно было частично модифицировано для определения конкретных изменений при оценке перегородчатой матки [134].
3. Более новая система классификации рабочей группы Европейского общества репродукции человека и эмбриологии/Европейского общества гинекологической эндоскопии (ESHRE-ESGE) CONUTA (врожденные аномалии матки) [135].

В то время как каждая система классификации имеет уникальные особенности, классификация AFS/ASRM остается наиболее валидной. Сравнение классификационных систем AFS/ASRM и связанных с ними описаний варианта аномалий мюллерова протока приведено в табл. 35.4.

Методы визуализации, такие как гистеросальпингография (ГСГ), гистероскопия, 2D/3D-ТВУЗИ, СГГ, МРТ, компьютерная томографическая виртуальная гистеросальпингография (CT-VHGS) и магнитно-резонансная виртуальная гистеросальпингография (MR-VHSG) [136], были использованы при выявлении структурных вариантов развития матки, каждый с определенными ограничениями. Диагностическая точность 2D-ТВУЗИ составляет 67,3%, ГСГ 95,8 %, 3D-ТВУЗИ ~98,3% и МРТ ~85,8% для выявления аномалий матки по сравнению с гистероскопией ± лапароскопией [137]. Хотя МРТ позволяет визуализировать полость матки и одновременно видеть серозную поверхность, отклоненная или резко расширенная матка может препятствовать получению изображения корональной плоскости и, таким образом, влиять на точность исследования. Благодаря динамической природе ультразвука, способности в реальном времени изменять ось получения изображения, относительной экономической эффективности этого способа и широкой доступности 3D-ТВУЗИ этот способ является основным при первичном исследовании для женщин с подозрением на аномалии развития мюллерового протока. МРТ органов малого таза может быть резервным методом исследования, когда 3D-ТВУЗИ не дает определенного результата в педиатрии и предоперационном периоде в сложных случаях (например, в случае агенезии мюллеровых производных или для оценки несоединенного рудиментарного рога матки).

Точная классификация аномалий мюллерова протока требует оценки как внешнего контура матки, так и контура полости матки. Трехмерное ТВУЗИ позволяет быстро получать большую серию последовательных ультразвуковых изображений, которые сопоставляются в ультразвуковом объеме. Эти сохраненные трехмерные наборы объемных изображений могут быть исследованы в бесконечном числе плоскостей путем манипулирования объемом и получения изображения или серии изображений в нужных плоскостях (корональные для мюллеровских вариантов). После получения трехмерного объема его исследование выполняется в стандартизированном мультипланарном виде путем регулировки среза через

World peace!

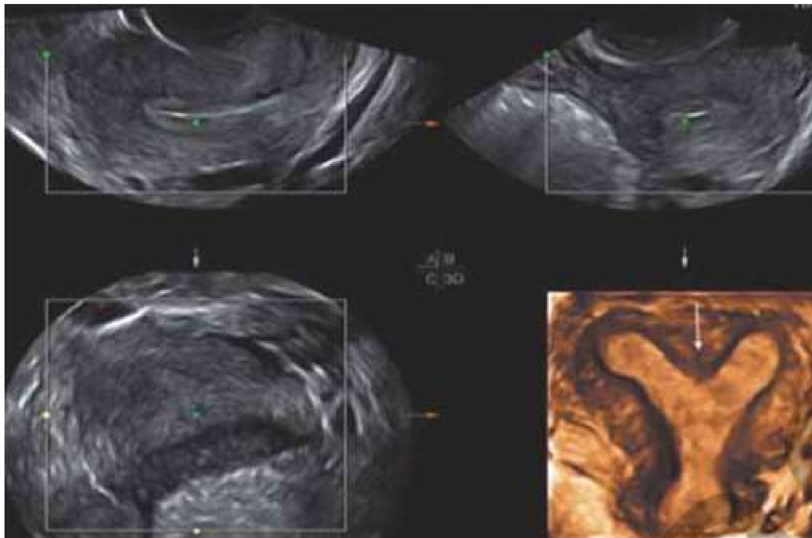


РИС. 35.28. Трехмерная объемная оценка аномалий развития матки. Точная классификация аномалий производных мюллерова протока требует определение как внешнего контура матки, так и контура полости матки. После получения трехмерного объема его исследование выполняется в стандартизированном многоплоскостном виде путем регулировки среза через три ортогональные плоскости, отдельно известные как техника «Z». На этом рисунке показана перегородка матки (*стрелка*) (фото предоставлено Beryl Benacerraf, MD)

три ортогональные плоскости, отдельно известные как техника «Z» (*рис. 35.28*). Оценку контура эндометрия облегчает обследование пациентки в лютеиновой фазе с помощью рутинного 3D-ТВУЗИ или в фолликулярной фазе в случае усиленного контрастного ультразвука при «одновизитной» диагностике бесплодия. Более специфические особенности дальнейшей обработки изображений в режиме офлайн, такие как объемно-контрастная визуализация (VCI), позволяют улучшить оценку краев тканей, увеличить контраст между тканями и дополнительно повысить детализацию изображения. Такая автономная обработка изображений позволяет дополнительно визуализировать анатомические структуры и проконсультироваться с экспертом в сложных случаях.

Характеристики визуализации аномалий мюллеровых производных

Гипоплазия и агенезия матки

Неспособность обоих мюллеровых протоков удлиняться и развиваться может привести к гипоплазии матки, дисгенезии и/или агенезии, что приводит к отсутствию или рудиментарному развитию матки и проксимального отдела влагалища. Синдром MRKH является наиболее распространенной формой этого варианта и характеризуется первичной аменореей, нормальным женским кариотипом (46,XX) и нормальными женскими наружными гениталиями, вагинальной агенезией и частичным или полным отсутствием матки. Могут присутствовать аномалии развития почек. В условиях полной агенезии на ТВУЗИ и МРТ может обнаруживаться фиброзный остаток соединительной ткани и сосудов в предполагаемой области матки или небольшой гипопластический остаток мягких тканей матки с рудиментарной полостью или без нее. Верхние две трети влагалища отсутствуют или подвергаются атрезии, а яичники кажутся нормальными, но могут быть расположены выше нормы.

Однорогая матка

Неполное или нарушенное развитие одного из мюллеровых протоков приводит к появлению функциональной полости матки с одним рогом. На контралатеральной стороне может быть рудиментарный рог, который сообщается или не сообщается с доминирующим рогом матки. Наличие однорогой матки может быть бессимптомным и обнаруживаться в ходе диагностики по поводу бесплодия; однако наличие несоединенного рудиментарного рога с функциональным эндометрием следует заподозрить, когда пациентка жалуется на циклическую тазовую боль. Визуализационные характеристики однорогой матки включают цилиндрическую или веретенообразную форму с эндометриальным каналом и единственной трубной осью/фаллопиевой трубой (*рис. 35.29*). Это образование часто отсутствует на обычном 2D-УЗИ, но его можно заподозрить при уменьшенном объеме матки и наличии одного трубного отверстия в дне; 3D-УЗИ с усилением или без него часто будет подтверждать диагноз. Дальнейшая визуализация должна включать поиск связанного рудиментарного рога (контралатерального к доминирующему рогу; см. рис. 35.29) и оценку состояния почек, а в таких случаях может быть полезна МРТ.

Удвоение матки

Полная несостоятельность слияния мюллеровых протоков приводит к дублированию матки и шейки матки и часто сопровождается наличием продольной перегородки влагалища. Визуализационные характеристики включают в себя наличие двух тел матки, которые расположены на удалении друг от друга с шейкой матки (*рис. 35.30*). Тщательный осмотр шейки матки и влагалища показан в случае подозрения на однорогую

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

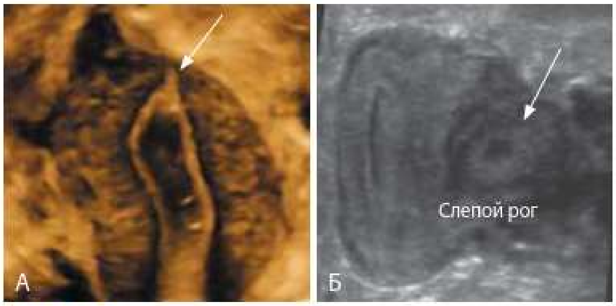


РИС. 35.29. Трехмерный корональный вид матки, демонстрирующий однорогие матки: А. Однорогая матка на 3D-соногистерографии с усилением, демонстрирующая цилиндрическую или веретенообразную форму с одним эндометриальным каналом и одним ходом трубы (*стрелка*); **Б.** Однорогая матка с наличием сопутствующего рудиментарного рога (контралатерального доминирующему рогу; *стрелка*)

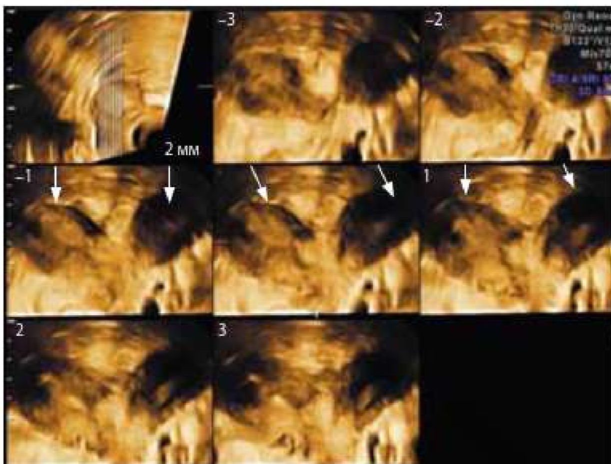


РИС. 35.30. Удвоение матки и шейки. Трехмерная томографическая ультразвуковая визуализация с усилением, демонстрирующая два отдельных тела матки, которые удалены друг от друга (*стрелки*)

матку, а вторая шейка матки в удвоенной матке может быть гипоплазированной, искривленной и не сразу заметной при первичном осмотре в зеркалах. Показана оценка состояния мочевыделительной системы, так как с этим дефектом слияния были связаны аномалии мочевыводящих путей.

Двурогая матка

Двурогая матка возникает в условиях неполного слияния верхней части матки с нормальным слиянием нижней части. На 3D-ТВУЗИ и МРТ-изображениях малого таза отмечается, что фундальный контур матки имеет «расщелину» более 1 см, разделяющую два расходящихся, но обычно равных фундальных эндометриальных рога, с отступом эндометрия по критериям ASRM более 1,5 см (см. табл. 35.4; *рис. 35.31*).

Внутриматочная перегородка

Истинную распространенность наличия маточной перегородки установить трудно, так как многие дефекты маточной перегородки протекают бессимптомно, но, по-видимому, колеблются от 1 до 2 на 1000 до 15 на 1000 [138]. Отсутствие рассасывания фиброзно-мышечной

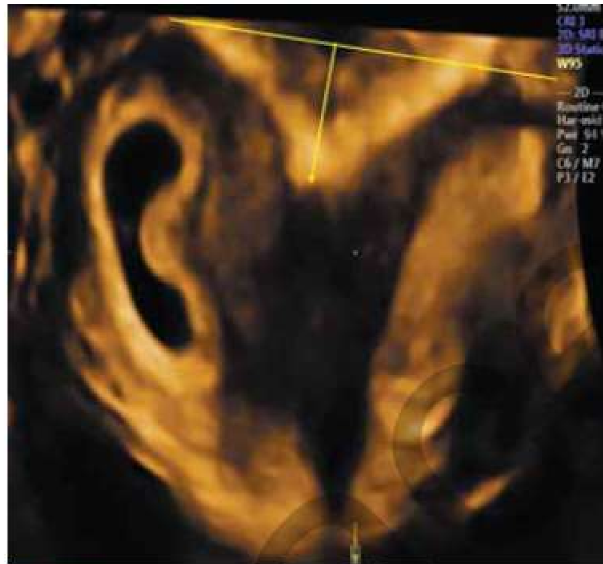


РИС. 35.31. Двурогая матка при беременности в правом роге. Обратите внимание, что наружный контур матки имеет «маточную расщелину» (*стрелка*) более 1,5 см, разделяющую два расходящихся, но обычно равных фундальных рога эндометрия (фото предоставлено Beryl Benacerraf, MD)

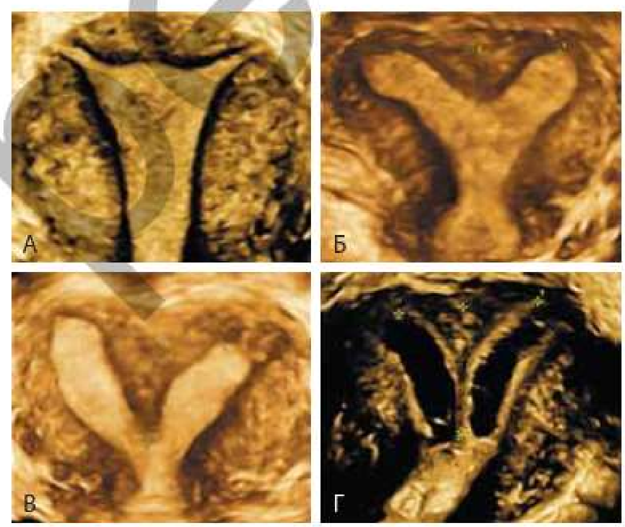


РИС. 35.32. Трехмерный корональный вид матки, демонстрирующий нормальный контур полости и перегородки матки: А. Нормальный корональный вид матки. Варианты перегородчатой матки, рассмотренные при 3D-корональной визуализации, показывают, что перегородчатая матка может иметь нормальный, плоский или незначительно опущенный внешний контур матки, но с наличием внутриполостной фундальной полосы ткани, которая изоэхогенна к окружающему миометрию и делит полость эндометрия на две части; **Б–В.** Варианты частичной перегородки; **Г.** Соногистерография полной перегородки матки (фото предоставлено Beryl Benacerraf, MD)

перегородки между двумя мюллеровыми протоками приводит к развитию перегородки в матке, частичной или полной (см. табл. 35.4). В настоящее время ASRM не рекомендует проводить оценку состояния почечной системы у женщин с перегородчатой маткой [134].

Трехмерная корональная визуализация демонстрирует нормальную, равномерную или незначительную депрессию внешнего контура матки, а также наличие внутриполостной фундальной полосы ткани, которая является изоэхогенной по отношению к окружающему

миометрию и делит полость эндометрия надвое. Внутриматочные перегородки имеют различные конфигурации, от наличия неполной/частичной перегородки до наличия полной перегородки матки (*рис. 35.32*). Размер и форма перегородки могут варьироваться в зависимости от ширины, длины и васкуляризации. Острый угол между двумя частями полости эндометрия может указывать на наличие маточной перегородки, а не двурогой матки. Из аномалий мюллерова протока перегородка матки ассоциируется с самой высокой частотой нарушений репродуктивной функции и может быть связана с неправильным положением плода, внутриутробной задержкой роста и, после гистероскопической метропластики, повышением клинической частоты беременности у женщин при бесплодии [134].

Комбинированная двурогая/перегородка матки

Определения ASRM и ESHRE/ESGE аномалий мюллеровых производных позволяют обозначить суть комбинированной двурогой/перегородчатой конфигурации матки, в которой наружное дно имеет углубление, соответствующее двурогой форме, но имеет перегородку, разделяющую полость эндометрия. Перегородка может быть различной по длине и ширине, шейка матки — одинарной с перегородкой и разной по ширине или одинарной с перегородкой или двойной.

Седловидная матка

Рассматриваемая как вариант нормальной морфологии матки, седловидная матка имеет нормальный наружный контур с равномерным широким фундальным вдавлением миометрия в треугольную полость эндометрия на глубину менее 1 см по вертикали от интерстициальной линии и углом вдавления менее 90 градусов.

Инфантильная матка (Т-образные аномалии развития матки, связанные с диэтилстильбэстролом)

Варианты развития матки в пределах этого класса представляют собой наличие единственной, суженной и/или прерывистой полости эндометрия с укороченным верхним сегментом матки, который может иметь форму буквы Т (см. табл. 35.4). Полосы сужения миометрия — в середине дна, а также синехии.

Развитие мюллеровых протоков связано с эмбриологическим развитием мезонефральных протоков; таким образом, дефекты в развитии мюллеровых структур могут также привести к дефектам в анатомии почек, которые бывают эктопическими по расположению, аберрантными по анатомии или характеризоваться полной агенезией. В то время как случаи дугообразной, септальной и двурогой матки реже ассоциируются с почечными аномалиями, однорогая матка, удвоение матки и агенезия мюллеровых производных нередко ассоциируются с агенезией почек или другими аномалиями развития почек; до 40% женщин с однорогой маткой могут иметь агенезию почек, противоположную однорогой матке [139].

Почки должны быть исследованы с помощью рентгенологического исследования у пациентов с высокой вероятностью развития почечных аномалий. Пациентки с односторонним рудиментарным рогом матки или агенезией мюллеровых производных также могут иметь изменения в ткани гонад, будь то эктопическое расположение или полное отсутствие гонады на пораженной стороне. ТАУЗИ помогает в определении расположения эктопических яичников, так как они могут быть найдены выше плоскости входа в малый таз или в паховом канале, а МРТ идентифицирует яичник, расположенный в верхней части живота.

Оценка состояния яичников

- Сравнительная оценка морфологии яичников и числа антральных фолликулов при первичном «одновизитном» ультразвуковом исследовании может быстро предоставить клинически полезные данные для выбора и адаптации протоколов лечения как предиктора функционального состояния яичников, а также помочь в адаптации протоколов лечения.
- Тщательная оценка морфологии яичников может помочь в диагностике пациенток с СПКЯ.
- Автоматизированный фолликулярный мониторинг является эффективным инструментом в измерении роста фолликулов.

При обследовании пациентки со снижением фертильности ТВУЗИ может быть использовано для оценки морфологии яичников, выявления объемных образований и оценки маркеров овариального резерва (ОР). В то время как хронологический возраст предсказывает вероятность живорождения с помощью ЭКО, существует значительная разница в реакции яичников на гонадотропины между индивидуумами в пределах одной и той же возрастной группы. Тщательная диагностика пациентки со снижением фертильности на наличие признаков снижения или с помощью надежных тестов при первоначальной оценке поможет клиницисту в предоставлении соответствующей консультации и может облегчить выбор лечения. Использование эндокринных биомаркеров ОР, таких как АМГ, в сочетании с ультразвуковыми тестами, стало обычным делом. Они призваны идентифицировать женщин с явным снижением потенциала фертильности и соответствующим образом указывают супружеской паре на реальные шансы на зачатие. В клиническом плане эти данные могут применяться для прогнозирования реакции на использование экзогенных гонадотропинов и для адаптации протоколов лечения, выявления лиц с высоким риском плохого ответа на стимуляцию яичников и, наоборот, лиц, склонных к синдрому гиперстимуляции яичников, и связанной с этим заболеваемости. Кроме того, возрастает потребность в получении результатов этих потенциальных показателей для быстрого вступления в циклы сохранения фертильности перед химиотерапией рака. Данные, полученные в ходе базового ТВУЗИ, могут быть единственными точками, доступными для руководства клиницистам при выборе начального протокола лечения. Таким образом, данные, полученные при ТВУЗИ по морфологии яичников и КАФ, могут дать наиболее быструю информацию

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

для первоначальной оценки субфертильной пациентки и тех, кто желает сохранить фертильность. Наиболее клинически значимыми ультразвуковыми маркерами ОР являются объем яичников (ОЯ) и количество антральных фолликулов (КАФ).

Овариальный резерв

ОР определяется как количеством, так и качеством оставшегося первичного фолликулярного пула в яичниках в любой данный момент времени (см. главы 8, 14, 31) [140]. ОР уменьшается с возрастом и ассоциируется с возрастным снижением фертильности. Было разработано несколько косвенных переменных для оценки истинного ОР (точное определение или основано на результатах гистологического исследования) для пациентки, чтобы оценить количество фолликулов, оставшихся в обоих яичниках, и включить ОЯ и АФК. Способность достоверно предсказывать качество яйцеклетки, связанной с доминантным фолликулом при овуляции, представляет собой второй аспект ОР и является гораздо более сложным объектом для оценки. Истинная взаимосвязь между количеством и качеством остается предметом споров. Качество яйцеклеток явно связано с хронологическим возрастом; молодые женщины с признаками снижения уровня ОЯ и/или АФК имеют лучший прогноз беременности. Косвенной переменной для качества яйцеклетки служит вероятность достижения беременности во время цикла лечения ВИ или ЭКО, а также вероятность самопроизвольной беременности во время или после первичного обследования при бесплодии.

Объем яичников

Из-за относительной легкости определения ОЯ и учитывая теоретическую возможность того, что ОЯ отражает потенциальный общий фолликулярный пул для пациента, ранний интерес был вызван использованием этого потенциального маркера для ОР. ОР уменьшался с возрастом, и постепенное снижение диктовало наступление начального укорочения продолжительности менструального цикла, увеличения межменструальной продолжительности и в конечном счете менопаузы. ОЯ обратно коррелирует с возрастом пациентки, причем с увеличением возраста наблюдается статистически значимое снижение ОЯ [140]. Используя 2D-ТВУЗИ в программе скрининга рака яичников, Pavlik и др. изучили почти 14 000 женщин в возрасте от 25 до 91 года и установили диапазон нормальных ОЯ для женщин старше 30 лет. В этом исследовании с каждым десятилетием наблюдается статистически значимое снижение ОЯ вплоть до 70-летнего возраста [140] при продолжающемся снижении ОЯ значительно позже менопаузы (*табл. 35.5*). Большинство исследователей использовали обычные 2D-ТВУЗИ для оценки морфологии яичников, объем яичника обычно вычисляется автоматически с помощью ультразвукового программного обеспечения и легко получается в содержании ультразвукового отчета. На 2D-ТВУЗИ ОЯ вычисляется по формуле вытянутого эллипсоида (0,52 × длина × × высота × ширина в сантиметрах). На 3D-ТВУЗИ наиболее часто используемый метод расчета ОВ — «ротационный» с использованием VOCAL (GE Healthcare). VOCAL позволяет вращать 3D-набор данных вокруг центральной оси через ряд предопределенных параметров. В то время как объемные измерения с использованием 3D-метода были показаны статистически более надежными, чем 2D-измерения, и степень воспроизводимости между наблюдателями высока [141], большинство исследований, доступных для оценки ОЯ в качестве суррогатного маркера, основаны на 2D-ТВУЗИ.

Роль ОЯ в качестве косвенной оценки ОР была оценена с учетом смежных результатов. Обоснование использования ОЯ в качестве маркера ОР заключается в том, что общий объем отражает общий фолликулярный пул, остающийся в яичнике, как это было показано при гистологической биопсии, причем наиболее сильная корреляция наблюдается у женщин старше 35 лет [142]. Недавний систематический обзор качественных исследований, оценивающих тесты, предсказывающие исход ЭКО и ОР, пришел к выводу, что ОЯ как индивидуальный маркер ОР является лишь умеренно точным и поэтому не подходит в качестве маркера для отказа в применении программ лечения субфертильности [143]. ОЯ может быть изменен при наличии кисты яичника, ложно повышающей исходный ОЯ и, таким образом, предоставляющей ложно обнадеживающие данные (если эти данные не опущены), в то время как молодые женщины, перенесшие операцию на яичниках, могут иметь значительное снижение ОЯ, но к старости — лучшее качество ооцитов. Хотя ОЯ легко измеряется, было показано, что он уступает использованию КАФ [144]. Значение ОЯ в прогнозировании ответа яичников и оценке состояния яичников пациентки может быть наиболее сильно выражено при выявлении и идентификации женщин с СПКЯ, по критерию ОЯ > 10 см^3.

Количество антральных фолликулов

Общая популяция фолликулов внутри яичника, включая примордиальные, ранние растущие и антральные, характеризует общее количество ооцитов, которые определяют ОР. Развитие примордиального фолликула до овуляторной стадии связано с 500-кратным увеличением диаметра [145]. Развитие заполненного жидкостью антрума в небольшой доле формирующегося пула

Табл. 35.5. Объем яичников в зависимости от возраста

Возраст	N*	Объем яичников (см^3)	Статистическая достоверность**
< 30	444	6,6 ± 0,19***	-
30–39	3,259	6,1 ± 0,06	P < 0,001
40–49	9,963	4,8 ± 0,03	P < 0,001
50–59	24,321	2,6 ± 0,01	P < 0,001
60–69	15,678	2,1 ± 0,01	P < 0,001
> 70	2,226	1,8 ± 0,01	P < 0,001

*N — число наблюдений; **На основе сравнения средних объемов яичников за одно десятилетие с предыдущим десятилетием; ***Среднее значение ± СОС. (Адаптировано из: Pavlik EJ, DePriest PD, Gallion HH, et al: Ovarian volume related to age. *Gynecol Oncol* 77(3): 410–412, 2000.)

Табл. 35.6. Количество антральных фолликулов, стратифицированное по возрасту, у потенциальных доноров яйцеклеток и пациентов с бесплодием

Возрастные группы (годы)	Количество доноров яйцеклеток	Медиана КАФ доноров ооцитов (МКД)	Количество пациенток с бесплодием	Медиана КАФ пациенток с бесплодием (МКД)	Значение P
≤ 25	3100	21,0 (17,0; 5,0)	61	20,0 (12,0; 27.0)	0,338
26–27	779	20,0 (16,0; 24,0)	113	17,0 (12,0; 22,0)	< 0,001
28–29	749	19,0 (15,0; 23,0)	252	16,0 (11,0; 21,2)	< 0,001
30–31	610	18,0 (15,0; 22,0)	524	16,0 (11,0; 21,2)	< 0,001
32–33	389	18,0 (14,0; 22,0)	1023	13,0 (9,0; 19,0)	< 0,001
34–35	95	18,0 (14,0; 22,0)	1452	11,0 (8,0; 16,0)	< 0,001

КАФ — количество антральных фолликулов; МКД — межквартильный диапазон.

делает их обнаруживаемыми на ультразвуке в виде сферических гипоэхогенных структур. Считается, что размер антрального фолликулярного пула представляет собой небольшую долю, но непосредственно отражает размер общего фолликулярного пула. Данные, полученные в результате вскрытия [146] и при оперативном лечении [147], указывают, что количество антральных фолликулов коррелирует с количеством примордиальных внутри яичников. В частности, количество малых антральных фолликулов уменьшается с возрастом аналогично количеству примордиальных фолликулов [146]. Было показано, что КАФ как суррогатный маркер для ОР уменьшается с хронологическим возрастом [148] и, более того, возрастное снижение значительно больше у пациенток с бесплодием [149]. В крупном проспективном когортном исследовании, включавшем 15 500 женщин, Iliodromiti и др. сравнили возрастное снижение у 5722 доноров ооцитов с таковым у 9778 женщин, обратившихся по поводу лечения бесплодия, и продемонстрировали, что возрастное снижение КАФ было гораздо более выраженным у бесплодных женщин по сравнению с потенциальными донорами ооцитов (*табл. 35.6*) [149]. В их исследовании распространенность низкого ОР (КАФ < 5) была увеличена во всех возрастах у женщин с бесплодием [149]. Поэтому сонографическое определение КАФ при первичной диагностике женщин со снижением фертильности выступает важным индикатором состояния ОР, поскольку оно может отражать непрерывное снижение фолликулярного пула.

КАФ широко использовался в клинической практике перед назначением гонадотропина, где этот суррогатный маркер ОР может предсказать ответ на терапию. Низкий или высокий КАФ неизменно ассоциировался с повышенным риском плохого или избыточного ответа на гонадотропины [144], но не имел столь выраженного прогностического значения при определении абсолютной вероятности наступления беременности [143]. Это говорит о том, что КАФ может отражать размер фолликулярного пула, но может быть менее точным при прогнозировании качества оставшихся ооцитов. Пороговое значение, при котором КАФ служит суррогатным маркером плохого ответа яичников (ПОЯ), является предметом споров, причем это значение меняется с течением времени, поскольку увеличение разрешения ультразвука позволило обнаружить антральные фолликулы меньшего размера. Систематический обзор ультразвуковых тестов на наличие или заключение о том, что КАФ (диаметром от 2 до 10 мм) составляет менее 4, в общей сложности имеет высокую специфичность в прогнозировании прекращения циклов; у женщин с КАФ менее 4 возможность прекращения циклов была в 37 раз более вероятна [150].

Определение плохого ответа яичников, поскольку он коррелирует с КАФ, было предметом рассмотрения, причем разные авторы использовали различные переменные исхода, такие как общее количество полученных ооцитов (< 3–6), терминальный пик E_2 (< 300–500 пг/мл) и общая доза используемых гонадотропинов. В попытке стандартизировать определение ПОЯ в Болонье в 2010 г. был организован семинар ESHRE Campus Workshop [151]. Достигнуто консенсусное определение минимальных критериев, необходимых для классификации истощения ОР. Признано, что необходимы как минимум два из следующих критерия: 1) старший возраст матери (≥ 40 лет) или любой другой фактор риска для ПОЯ; 2) ПОЯ в анамнезе (≤ 3 ооцитов, полученных с помощью обычного протокола стимуляции); 3) подтвержденный ПОЯ (например, КАФ < 5–7 фолликулов или АМГ < 0,5–1,1 нг/мл) [151]. Двух эпизодов ПОЯ после максимальной стимуляции достаточно для диагностики плохого ответа при отсутствии факторов старшего материнского возраста или результатов обследования на ОР. Эти авторы отмечают, что КАФ и АМГ обладают наилучшей чувствительностью и специфичностью для прогнозирования ПОЯ, но оба связаны с частотой ложноположительных результатов от 10 до 20%. Также они предполагают, что выбор маркера должен зависеть от организации, доступности установки и связанных с пациентом соображений и признают, что КАФ, по-видимому, наиболее широко используется в клинической практике [151].

Эффективность КАФ также снижалась вследствие широкой вариабельности одного и разных наблюдателей, причем незначительное улучшение произошло лишь с внедрением 3D-ТВУЗИ с автономным анализом сохраненных изображений [152]. Действительно, оценка КАФ на 3D-ТВУЗИ еще не получила широкого распространения и по-прежнему затруднена потребностью в программном обеспечении, которое является менее точным при обнаружении небольших фолликулов в общем пуле КАФ, полученном динамически, или в методах объемной обработки полученных 3D-изображений [152]. При попытке стандартизировать результаты теста КАФ было опубликовано консенсусное

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Вставка 35.5. Основные клинические и технические требования к оценке количества антральных фолликулов в клинической практике

Подсчет фолликулов производят между 2-м и 4-м днями естественного цикла или цикла на оральных контрацептивах во избежание эффекта внутрицикловой вариации.
В подсчет включают все фолликулы диаметром 2–10 мм.
Ограниченное количество надлежащим образом обученных сотрудников должны выполнять исследование КАФ в каждом подразделении.
Трансвагинальное ультразвуковое сканирование должно использовать зонд высокого разрешения с минимальной частотой 7 МГц и способного распознавать структуры диаметром 2 мм.

1. Систематический процесс подсчета антральных фолликулов.
2. Определение яичника и выполнение предварительного осмотра сквозь весь яичник в продольной и горизонтальной плоскостях, чтобы идентифицировать фолликулы и оценить наличие патологии.
3. Измерение самого большого фолликула в двух плоскостях.
4. Если самый большой фолликул ≤ 10 мм в диаметре:
 - начать отсчет от внешнего края яичника до противоположного края;
 - считать каждую круглую или овальную видимую на ультразвуке структуру в пределах края яичника фолликулом;
 - повторить процедуру на контралатеральном яичнике;
 - объединить количество фолликулов в каждом яичнике, чтобы получить общее КАФ.
5. Если самый большой фолликул >10 мм в диаметре;
 - определить диапазон размеров фолликулов, измеряя каждый последовательно меньший фолликул до тех пор, пока не будет найден фолликул диаметром ≤ 10 мм;
 - выполнить полный подсчет независимо от диаметра фолликула;
 - вычесть количество фолликулов >10 мм из общего количества фолликулов.

КАФ — количество антральных фолликулов. (Адаптировано из: Broekmans FJ, de Ziegler D, Howles CM, et al: The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril* 94(3): 1044–1051, 2010.)

заявление, описывающее детали оптимальной технологии у тщательно отобранных пациентов (*вставка 35.5*) [153]. Однако это консенсусное утверждение не брало в расчет женщин с предшествующей операцией на яичниках, эндометриозом яичников, женщин с одним яичником и женщин с нерегулярными циклами, таким образом исключая значительную долю пациентов, наблюдаемых в клинике бесплодия. Однако предлагаемый в настоящее время порог КАФ при ПОЯ может быть не перенесен в будущее, поскольку ультразвуковые аппараты постоянно улучшают свое разрешение, а наша способность обнаруживать более мелкие фолликулы улучшается. Установленные пороговые значения КАФ для клинической практики неизбежно будут отставать от возможностей современных технологий.

Морфология поликистозных яичников

СПКЯ определяется тремя различными критериями (*табл. 35.7*), причем Национальный институт здоровья (NIH) одобрил Роттердамские критерии 2003 г. (см. главу 21). Консенсусная группа по СПКЯ, спонсируемая ESHRE/ASRM, в 2003 г. вновь подчеркнула важность морфологии поликистозных яичников (МПКЯ) для диагностики СПКЯ. Однако включение МПКЯ в критерии диагностики СПКЯ вызвало международную полемику. Применение этих критериев позволило выделить два фенотипа СПКЯ: 1) пациентки с гирсутизмом и/или гиперандрогенией (ГА) и МПКЯ с регулярной овуляцией; 2) пациентки с МПКЯ и нерегулярной овуляцией, но без признаков избытка андрогенов. Еще одним дополнением к дискуссии является наблюдение, что, хотя МПКЯ постоянно обнаруживается у женщин с СПКЯ, аналогичные изменения в яичниках могут наблюдаться у 20–30% женщин в общей популяции без проявлений ГА и без олигоовуляции [154]. Общество по изучению избытка андрогенов (AES) предложило принять Роттердамские критерии, но с изменениями. Руководящие принципы AES могут лучше соответствовать патогенезу СПКЯ и уделять особое внимание важности клинической и/или биохимической гиперандрогении, а также меньшему значению МПКЯ. В настоящее время существует общее мнение, что диагноз СПКЯ должен основываться на наличии по крайней мере двух из следующих трех критериев: хроническая ановуляция, ГА (клиническая или биохимическая) и наличие поликистоза яичников.

Неуклонное улучшение разрешающей способности ультразвука привело к переоценке порога КАФ для диагностики МПКЯ, причем порог увеличился с 12 и более до 25 и более фолликулов (от 2 до 9 мм) во всем яичнике [155, 156]. Усовершенствование ультразвуковой технологии не изменило расчет ОЯ; таким образом, размер яичников 10 мл и более остается пороговым значением между нормой и ОЯ, соответствующим МПКЯ (*рис. 35.33*). Стандарты проведения исследования КАФ при оценке СПКЯ включают методику, как отмечалось ранее, с дополнительными критериями:

1) проведение в фолликулярной фазе или на 3–5-й день после индуцированного прогестином кровотечения или случайным образом в течение цикла;
2) предпочтителен трансвагинальный подход;
3) не применяется у женщин, принимающих таблетированные ОК;

Табл. 35.7. Критерии диагностики синдрома поликистозных яичников*

NIH/NICHD (нужно соответствовать обоим критериям)	ESHRE/ASRM (Роттердамские критерии), 2003	Общество по изучению избытка андрогенов, 2006
Соответствие всему перечисленному: • клиническая и/или биохимическая гиперандрогенемия • нарушение менструального цикла	Соответствие двум из перечисленных: • клиническая и/или биохимическая гиперандрогенемия • олигоовуляция или ановуляция • поликистозные яичники	Соответствие всему перечисленному: • клиническая и/или биохимическая гиперандрогенемия • дисфункция яичников и/или поликистозные яичники

* Ранее исключены другие нарушения гормонального профиля или избыток андрогенов.
ESHRE/ASRM — Европейское общество репродукции человека и эмбриологии/Американское общество репродуктивной медицины; NIH/NICH — Национальный институт здоровья/Национальный институт здоровья детей и развития человеческого потенциала. (Адаптировано из: Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, et al: American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome—Part 2. *Endocr Pract* 21(12): 1415–1426, 2015.)

World peace!

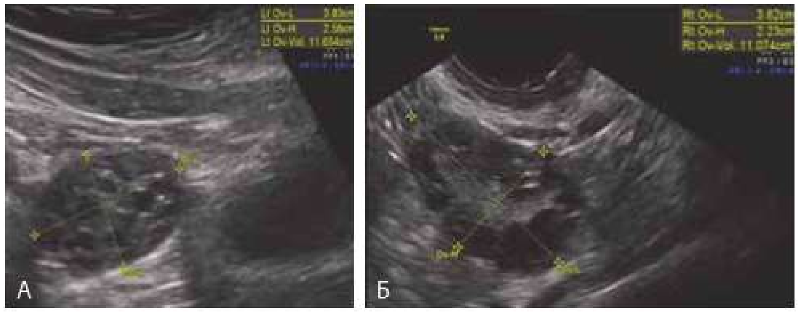


РИС. 35.33. Морфология поликистозных яичников. Фолликулярный порог для диагностики морфологии поликистозных яичников включает 25 и более фолликулов (от 2 до 9 мм) во всем яичнике или объем яичника 10 мл и более: **А.** ТАУЗИ левого яичника у девственной пациентки с вторичной аменореей и гирсутизмом в анамнезе; **Б.** Трансвагинальная сонография правого яичника у пациентки с вторичной аменореей

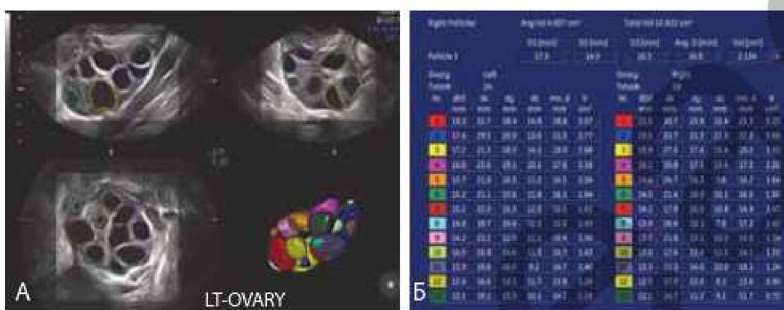


РИС. 35.34. SonoAVC (General Electric Medical Systems, Kretz Ultrasound, Waukesha, Wisconsin) — это программный пакет, который автоматически идентифицирует и измеряет размер любой гипоэхогенной области, захваченной в трехмерном объеме яичника, и оценивает размеры фолликулов в стимулированном яичнике: А. Объемное трехмерное изображение яичника, полученное в ходе стимуляции гонадотропином для цикла ЭКО. Каждый фолликул идентифицируется и кодируется цветом; **Б.** На странице отчета приводится примерный средний диаметр фолликула

4) если имеются признаки доминирующего фолликула (> 10 мм) или желтого тела, сканирование следует повторить в следующем цикле;
5) если только один яичник соответствует критерием, то этого считается достаточным для диагностики МПКЯ [157].

У молодых девушек или пациенток, у которых ТВУЗИ неприменимо, ТАУЗИ может быть выполнено для оценки морфологии яичников и расчета количества антральных фолликулов, однако эта методика, как известно, менее точна. В некоторых популяциях, а также в подростковом возрасте или при старении может потребоваться учитывать другое пороговое значение размера яичников [158].

Инструментальная фолликулометрия

Фолликулярное развитие во время индукции овуляции традиционно оценивалось с помощью серий 2D-ТВУЗИ. Измерения отдельных фолликулов были взяты как среднее значение двух (или трех) ортогональных диаметров фолликулов и рассчитаны как средний диаметр фолликулов (СДФ). Во время стимуляции гонадотропином с измерением множественных фолликулов процесс ручного измерения трудоемкий и может быть неточным, потому что форма фолликулов нередко меняется. Основанный на сонографии автоматизированный подсчет объема (SonoAVC, General Electric Medical Systems, Kretz Ultrasound, Waukesha, Wisconsin) — это программный пакет, который автоматически идентифицирует и количественно определяет размер любой гипоэхогенной области, захваченной в 3D ОЯ, и оценивает размеры фолликулов в стимулированном яичнике. Эти измерения включают в себя наибольшие диаметры в трех ортогональных плоскостях (dx, dy, dz), СДФ, объем фолликула и объемный диаметр (dv) фолликула. СДФ — это среднее арифметическое трех самых длинных ортогональных диаметров, а dv определяется как диаметр идеальной сферы с тем же объемом, что и фолликул, используя формулу упрощенного диаметра сферы (*рис. 35.34, 35.35*).

SonoAVC используется после получения 3D-объемного изображения каждого яичника в отдельности. Было продемонстрировано, что использование SonoAVC обеспечивает надежные и достоверные измерения размера фолликулов более 6 мм с максимальной точностью для фолликулов 12 мм и более. Когда измерения фолликулов, полученные тремя 2D-ортогональными измерениями, сравниваются с генерируемыми SonoAVC СДФ и dv, Ata и др. предположили, что значения СДФ SonoAVC, как правило, больше, чем результаты измерений вручную (~1 мм), а измерения dv дают несколько большее количество меньших фолликулов [159]. Эти различия могут привести к смещению сроков введения ХГЧ и получения яйцеклеток; таким образом, эти различия должны быть приняты во внимание в клинической практике. Наблюдаемые преимущества использования SonoAVC заключаются в уменьшении продолжительности сканирования (в среднем

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

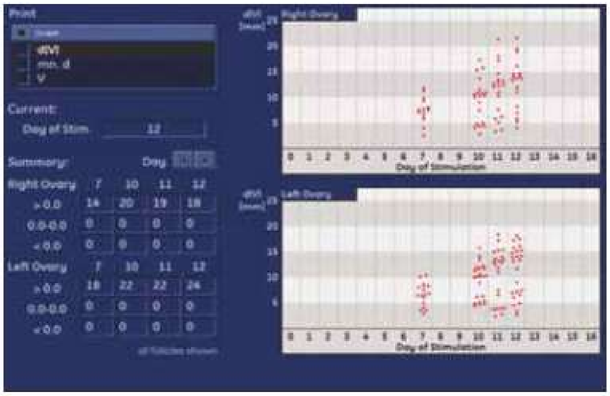


РИС. 35.35. Страница регистрации результатов SonoAVC позволяет автоматизировать отслеживание фолликулярного пула в течение нескольких дней стимуляции и оценить количество фолликулов каждого размера в фолликулярном пуле каждого стимулированного яичника

7,6 минуты на одного пациента) [160], уменьшении ошибки между операторами, эргономической эффективности для сонографа, потенциально меньшем дискомфорте для пациентки, наличии страницы регистрации результатов, которая автоматически отслеживает рост фолликулов, а также это потенциальное средство стандартизации измерений в различных учреждениях для исследовательских целей.

Оценка проходимости маточных труб

- Контрастная ультразвуковая гистеросальпингография (HyCoSy) является наиболее точным скрининговым исследованием при оценке состояния пациентки с бесплодием.
- HyCoSy должна быть первой линией исследования проходимости маточных труб при исследовании пациентки с субфертильностью.

Оценка проходимости маточных труб является важнейшим компонентом диагностики при снижении фертильности у женщин. HyCoSy — это методика оценки проходимости маточных труб с непосредственным наблюдением прохождения жидкой субстанции, смешанной со взвешенными пузырьками воздуха, через маточные трубы в брюшную полость. Является альтернативой ГСГ. HyCoSy и ГСГ — это короткие амбулаторные процедуры, но преимущество HyCoSy состоит в том, что она устраняет ионизирующее излучение, особенно в случае подозрения на транзиторный спазм маточных труб, при котором продолжительность обследования может увеличиться в ожидании разрешения спазма. HyCoSy не связана с риском развития аллергии на йод, как при ГСГ. HyCoSy проводится (видео 35.2) в амбулаторных условиях и может быть выполнена как часть того же трансвагинального УЗИ, используемого для оценки состояния органов малого таза во время первичной «одновизитной» диагностики бесплодия. Эта опция более удобна для пациентки и медицинского учреждения по сравнению с отделением радиологии, в котором выполняется ГСГ. По сравнению с ГСГ, HyCoSy по-видимому, является наиболее полным скрининговым исследованием при диагностике бесплодия, позволяющим одновременно оценивать контуры миометрия и эндометрия (аномалии мюллеровых производных, миомы), архитектонику и проходимость маточных труб, структуру яичников (кисты, МПКЯ), ОР и КАФ, а также проводить скрининг на эндометриоз.

Стандартный 2D-ультразвук не позволяет визуализировать в норме фаллопиевы трубы, если они не окружены свободной жидкостью. Было предложено несколько вариантов оригинальной сонографической процедуры с использованием различных контрастных сред (эховист, левовист, альбумекс, гельфузин, соновью), но в США микронизированный воздух, смешанный с нормальным физиологическим раствором, остается основой ультразвуковой оценки проходимости маточных труб. Оценка маточных труб с помощью гель-пены (ExEm-gel), смеси жидкой жидкости, воздуха и геля, пенной гистеросальпингосонографии (HyFoSy) получила популярность за рубежом с заявленной большей легкостью визуализации всей длины трубы вторично по сравнению с более медленной продолжительностью трубной передачи и меньшей операторной зависимостью, но в настоящее время не одобрена в Соединенных Штатах. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе 9 исследований, Maheux-Lacroix и соавт. сообщили о высокой диагностической точности ультразвукового метода окклюзии маточных труб (соно-ГСГ) по сравнению как с ГСГ, так и с лапароскопией с хромотубацией [161]. Комплексные оценки чувствительности и специфичности составили 0,95 (95% ДИ, 0,78–0,99) и 0,93 (95% ДИ, 0,89–0,96) для соно-ГСГ, а также 0,94 (95% ДИ, 0,74–0,99) и 0,92 (95% ДИ, 0,87–0,95) для ГСГ соответственно [161].

Авторы обнаружили, что диагностическая точность соно-ГСГ и ГСГ были сопоставимы при окклюзии маточных труб без существенной разницы в производительности этих двух тестов [161]. Авторы не определили преимуществ коммерчески доступных сред перед физиологическим раствором в отношении диагностической точности оценки проходимости маточных труб с помощью ультразвука [161]. HyCoSy действительно имеет явное преимущество перед ГСГ, обладая большей чувствительностью и при обнаружении внутриматочных патологий, таких как миомы, полипы и синехии, у пациенток со сниженной фертильностью [162]. HyCoSy хорошо переносится. В проспективной серии из 1153 процедур Dessole и др. сообщали о побочных эффектах в 8,8% случаев, при этом умеренная или сильная боль отмечалась у ~3,8%, вазовагальные симптомы — в 3,5%, тошнота — в 1%, рвота — в 0,5% и лихорадка — в 0,8% [163].

Так же как и проведение СГГ, проведение HyCoSy следует назначать в пролиферативную фазу менструального цикла, когда у пациентки нет активного кровотечения и до овуляции. Первичное обследование проводится для оценки морфологии и функционального состояния матки, яичников, исключения острого сальпингита и гидросальпинкса. В условиях активного инфекционного процесса HyCoSy проводить не следует. На УЗИ фаллопиевы трубы выглядят линейными



РИС. 35.36. Ультразвуковое исследование маточных труб при остром и хроническом сальпингите: А. острый сальпингит с маточной трубой, представляющей собой толстостенную структуру с жидкостью с низкой эхогенностью, извилистую и расширенную; **Б.** По мере того как сальпингит разрешается при соответствующем лечении, в трубе формируются неполные перегородки; **В.** Истончаются стенки труб

толстостенными структурами, заполненными жидкостью с низкой эхогенностью и чувствительными к проведению мягкого зонда (*рис. 35.36*). По мере дальнейшей окклюзии трубы она становится извилистой и расширенной; неполные перегородки визуализируются вдоль более тонких стенок труб. При хроническом сальпингите маточная труба может напоминать зубчатую структуру («признак зубчатого колеса») и видна в поперечном сечении с жидким плотным содержимым [164]. Наличие хронического заболевания маточных труб может привести к появлению типичного симптома «бусины», определяемого как наличие гиперэхогенных интрамуральных узелков размером от 2 до 3 мм, видимых на поперечном сечении заполненных жидкостью маточных труб [164].

В проспективном исследовании, сравнивавшем рутинное предоперационное 2D-ТВУЗИ с результатами лапароскопии, чувствительность и специфичность 2D-ультразвука при обнаружении наличия гидросальпинкса составили 84,6 и 99,7% соответственно [165]. Когда фаллопиева труба становится расширенной и прилегающей к яичнику, трудно отличить трубу от ткани яичника, потому что змеевидная труба не может быть отображена в одной плоскости. Использование 3D-ультразвука поможет дифференцировать яичник от соседствующей трубы (*рис. 35.37*). Беременность, рак половых путей, активная инфекция тазовых органов, наличие острого сальпингита, выявляемого при рутинном УЗИ, и наличие медицинских противопоказаний, таких как легочная гипертензия со сбросом влево и инсульт, являются противопоказаниями к проведению процедуры.

После первоначального 2D-сканирования полости матки, яичников и придатков в шейку матки вводят предварительно заполненный баллонный катетер под прямой визуализацией. Чтобы получить наиболее четкое представление о состоянии полости матки и избежать травмирования слизистой, ГСГ следует выполнять с помощью катетера в шейке матки до того, как катетер будет выдвинут. Воздушный шар (или баллон) необходим для получения уплотнения в области внутреннего зева при HyCoSy. После оценки полости матки трансвагинальным зондом получают поперечный вид осей обеих труб и вводят смесь физиологического раствора и воздуха в 1–2 мл в равных долях через шприц объемом 10 мл. Затем прохождение воздуха наблюдается в проксимальном (интерстициальном), среднем (между интрамуральным участком и дистальным концом; *рис. 35.38*), а также дистальном (фимбриальном) участках трубы, свободно циркулирует вокруг яичников и проходит в брюшную полость (*рис. 35.39*). Накопление жидкости в заднем дугласовом пространстве является предполагаемым доказательством проходимости по крайней мере одной фаллопиевой трубы. В условиях одно- или двусторонней проксимальной окклюзии маточных труб ожидание нескольких секунд для ослабления спазмов матки может привести к разрешению спазма интерстициальной части трубы.

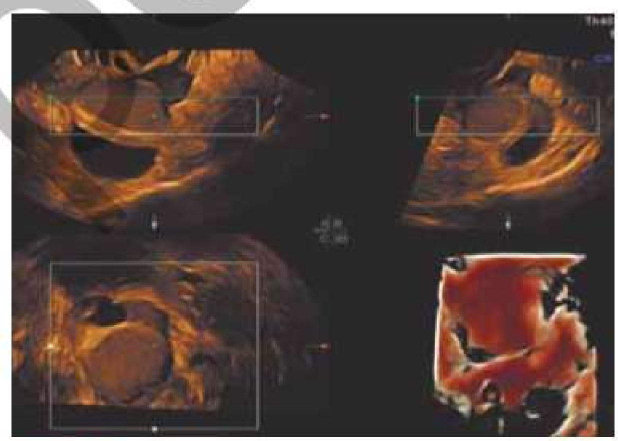


РИС. 35.37. Трехмерная оценка яичника позволяет дифференцировать границу эндометриомы (О) и коры яичников от прилежащей змеевидно заполненной жидкостью трубы (Т), прилегающей к яичнику

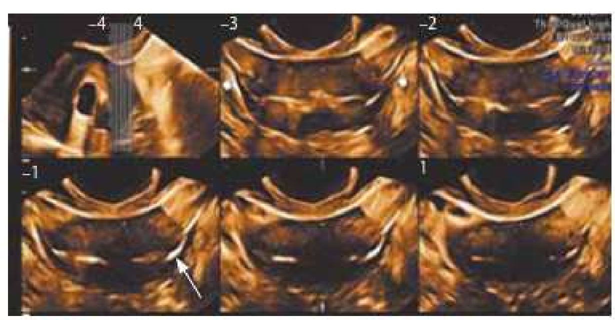


РИС. 35.38. Контрастная гистеросонография с 3D-усиленной томографической ультразвуковой визуализацией матки в поперечной плоскости, демонстрирующей проходимость маточных труб в проксимальных (*стрелки*) и средних отделах с двух сторон (*указатель*)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

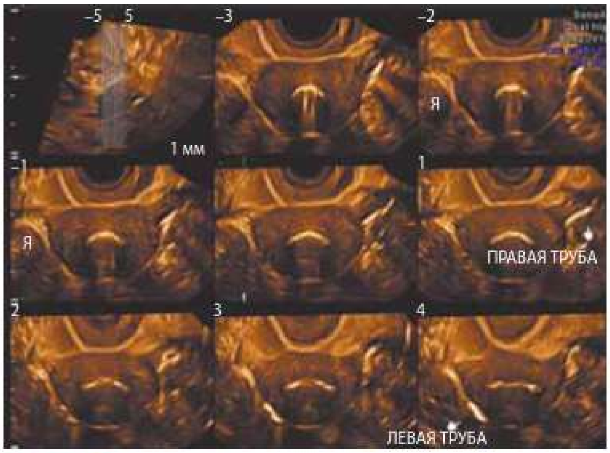


РИС. 35.39. Контрастная гистеросонография с 3D-усиленной томографической ультразвуковой визуализацией матки в поперечной плоскости, демонстрирующей проходимость маточных труб, прилегающих к яичнику (Я) в средних (*указатель*) и дистальных отделах с двух сторон (*стрелки*)

В заключение следует отметить, что HyCoSy — это точный тест для диагностики окклюзии маточных труб, который работает аналогично ГСГ. HyCoSy можно считать более экономичной, чем ГСГ, поскольку она позволяет полностью оценить состояние органов малого таза в рамках одной процедуры («одновизитной»), что позволяет проверить состояние матки, полости матки, маточных труб и яичников в амбулаторных условиях. В отличие от ГСГ, контрастное вещество не содержит йода (меньший риск аллергии), и процедуру не нужно проводить в рентгенологическом кабинете (отсутствие излучения). Хотя обнаружение минимальных аномалий в трубах может зависеть от врача, проводящего исследование, появляющееся ультразвуковое контрастное программное обеспечение, такое как кодированная контрастная визуализация (CCI) в сочетании с 3D-объемным исследованием полости матки и маточных труб, может позволить менее опытным исследователям оценивать анатомию матки и труб с большей точностью [166]. HyCoSy обладает лучшей чувствительностью и специфичностью, чем ГСГ, при обнаружении аномалий развития. Учитывая естественные преимущества HyCoSy, Королевский колледж акушеров и гинекологов Великобритании рекомендовал ее использование в качестве основного метода скрининга окклюзии маточных труб [167] и рассмотрел ее как процедуру первой линии при рутинной диагностике бесплодия [1].

Диагностика глубокого инфильтративного эндометриоза

- Ультразвук может быть использован для выявления и уточнения наличия глубокого инфильтративного эндометриоза.
- Эндометриоидные очаги могут иметь разный внешний вид и указывать на наличие глубокого инфильтративного эндометриоза (ГИЭ).
- Оценка «скольжения» тазового органа может выявить значительные спайки в заднем и переднем дугласовых пространствах.

ГИЭ определяется как имплантация железистого эпителия и стромы, проникающих в стенки любых органов малого таза и/или забрюшинного пространства на глубину не менее 5 мм [168] и поражает от 4 до 37% женщин с эндометриозом [169]. ГИЭ может вовлекать ректосигмоидный отдел, маточно-крестцовые связки (МКС), ректовагинальную перегородку (РВП), влагалище и мочевой пузырь (см. главу 25). У большинства женщин ГИЭ проявляется множественными симптомами, включая дисменорею, глубокую диспареунию, дизурию, гематурию, тяжелую дисхезию, гематохезию и снижение фертильности. Подавляющее большинство глубоких эндометриоидных поражений не будет диагностировано на клиническом обследовании; таким образом, для определения степени и расположения ГИЭ необходим надежный метод для выбора дальнейшего диагностического тестирования (например, МРТ или колоноскопия) и подбора возможной медицинской тактики, а также для планирования мультидисциплинарного хирургического вмешательства.

ТВУЗИ — это метод визуализации первой линии в диагностике эндометриоза малого таза и, в частности, ГИЭ, особенно когда оно выполняется опытным специалистом [169]. В то время как диагностические характеристики отдельных клинических подразделений отлично подходят для определенных локализаций очагов (особенно ректосигмоидного эндометриоза) [170], существует значимая гетерогенность в отношении чувствительности и специфичности в способности ТВУЗИ обнаруживать ГИЭ. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе 11 исследований Guerriero и др. пришли к выводу, что общая диагностическая эффективность ТВУЗИ для выявления ГИЭ в МКС, РВП, влагалище и мочевом пузыре была адекватной, с высокой специфичностью: ретроспективная чувствительность и специфичность для МКС 53 и 93%, РВП 49 и 98%, влагалища 58 и 96%, мочевого пузыря 62 и 100% [171]. В предыдущих опубликованных исследованиях отсутствовали единообразие и стандартные определения при классификации анатомического расположения и степени заболевания при сонографической классификации ГИЭ. Это отсутствие стандартов способствовало значительному изменению сообщаемой диагностической точности ТВУЗИ при диагностике эндометриоза. В недавнем документальном консенсусе Международная группа по исследованию глубокого эндометриоза (IDEA) опубликовала систематический подход к сонографической диагностике органов малого таза у женщин с подозрением на эндометриоз, в том числе к другим проявлениям эндометриоза (эндометриомы, аденомиоз, спаечный процесс малого таза), в том числе условия, определения и измерения с заявленными целями в виде содействия проведению научных исследований и совершенствования медицинской помощи [172].

В консенсусном документе группа IDEA предложила рекомендации относительно того, как собирать анамнез и проводить клинические и ультразвуковые исследования (*табл. 35.8*) [172]. Целью проведения ультразвукового исследования является оценка

World peace!

Табл. 35.8. Неультразвуковые компоненты у пациентов с подозрением на эндометриоз (Международная группа по исследованию глубокого эндометриоза)

Показатель	Описание
Демографические характеристики	Возраст, вес, рост, этническое происхождение, количество родов в анамнезе, последняя менструация
Характеристики менструального цикла	Регулярный, нерегулярный, отсутствует
Перенесенные операции	Количество, тип и эффект предшествующих операций по поводу эндометриоза, кесарева сечения, миомэктомии
Семейный анамнез	Положительный или отрицательный результат при эндометриозе, количество пораженных членов семьи и степень выраженности заболевания
Консервативная терапия	Тип, продолжительность и эффект предшествующего консервативного лечения
Фертильность	Лечение снижения фертильности, вид, продолжительность, исход лечения
Симптомы	Дисменорея, диспареуния, дизурия, дисхезия, гематохезия, гематурия, хроническая тазовая боль
Боль	Начало, продолжительность, интенсивность, визуальная аналоговая шкала (1–10) с описанием
Исследования малого таза	Наличие или отсутствие вагинального или ректального эндометриоза низкого расположения при осмотре в зеркалах, визуальные поражения шейки матки или влагалища, подвижность матки и тазовой области, наличие или отсутствие ректальной или вагинальной инфильтрации, специфическая болезненность участка, фиксация яичника

Адаптировано из: Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, et al: Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, defi nitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 48(3): 318–332, 2016.

Табл. 35.9. Динамические ультразвуковые исследования с клиническим подозрением на глубокий инфильтративный эндометриоз или подтвержденный эндометриоз*

Этап	Оценка
Первый	Рутинная оценка состояния матки и придатков, мочевой пузырь должен содержать небольшое количество мочи • Морфология матки • ± Сонографические признаки аденомиоза (оценка MUSA). Наличие или отсутствие эндометриомы
Второй	Оценка трансвагинальных сонографических «нестрогих признаков» ± наличие или отсутствие • Сайт-специфическая мягкость • Фиксация или подвижность яичников • Феномен «целующихся яичников» • Тазовые спайки в брюшинной жидкости • Гематосальпинкс, гидросальпинкс, феномен «зубчатого колеса», «бусины на нитке» • Перитонеальные кисты
Третий	Оценка состояния дугласова кармана с использованием феномена «скольжения» на ультразвуке в реальном времени
Четвертый	Оценка очагов ГИЭ в переднем и заднем карманах • Передний карман: – Мочевой пузырь (4 области) – Маточно-пузырная область – Мочеточники – Феномен «скольжения» • Задний карман: – Ректовагинальная перегородка: • вагинальная стенка (изолированная) • передняя стенка прямой кишки (изолированная) • ректовагинальные очаги (феномен песочных часов или дьяволовидные узелки) – Маточно-крестцовые связки – Прямая кишка, ректосигмоидное соединение и сигмовидная кишка

*Четыре основных этапа сонографии для обследования женщин с клиническим подозрением на глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ) или подтвержденный эндометриоз. Врач, выполняющий динамическое ультразвуковое исследование, оценивает как органы малого таза, так и их подвижность в режиме реального времени.
MUSA — морфологическое ультразвуковое исследование матки. (Адаптировано из: Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, et al: Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, defi nitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 48(3): 318–332, 2016.)

потенциальной этиологии симптомов и определение локализации заболевания, потенциальная оценка тяжести заболевания до начала медикаментозной терапии и помощь в планировании периоперационного периода (*рис. 35.40*). При УЗ-исследовании малого таза выделяют четыре основных этапа обследования пациентки с подозрением на эндометриоз, при этом особое внимание уделяется динамической части ультразвукового исследования (*табл. 35.9*, видео 35.3). Первым этапом является общая оценка состояния матки и придатков, включая оценку подвижности матки, наличия или отсутствия аденомиоза на основании определения IETA и MUSA, а также наличия или отсутствия эндометриом(ы).

Эндометриома(ы)

Следует отметить наличие или отсутствие эндометриом, их размеры в трех ортогональных плоскостях, количество и внешний вид при ультразвуковом исследовании. Сонографический внешний вид эндометриом должен быть охарактеризован на основе терминологии группы IOTA [74]. Типичная эндометриома представляет собой однокамерную или многокамерную (менее 5 локул) кисту с однородной низкоуровневой эхогенностью (матовое стекло) жидкостного содержимого кисты. Эндометриомы, как правило, плохо васкуляризованы [173]. Атипичная эндометриома определяется как однокамерная твердая масса с эхогенностью матового стекла с папиллярной проекцией (выпячивание твердой ткани в просвет кисты высотой 3 мм и более), цветовой оценкой 1 или 2 (т.е. отсутствие васкуляризации или минимальная васкуляризация) и отсутствием кровотока внутри папиллярной проекции (*рис. 35.41*). В случае эндометриомы эти участки по ее краю не являются истинными папиллярными проекциями твердой паренхимы яичника, но могут представлять собой скопление артефактов вдоль стенки кисты от деградации ткани, которая индуцирует появление неваскуляризованных вегетаций, интерпретируемых как

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

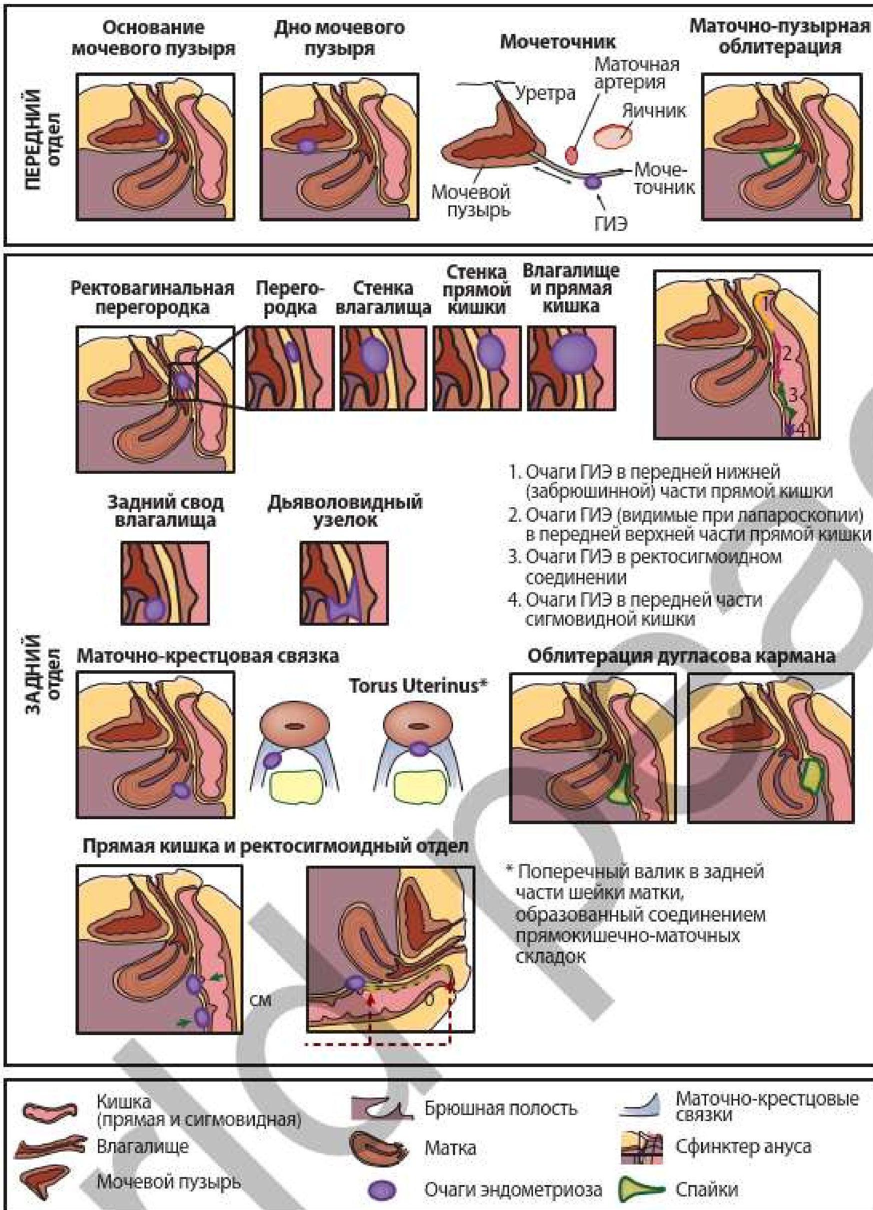


РИС. 35.40. Схематические изображения локализаций ГИЭ в переднем и заднем отделах

папиллярные структуры при ультразвуковом исследовании. Напротив, однокамерная киста с эхогенностью матового стекла и выраженной васкуляризацией или однокамерно-солидная киста с эхогенностью матового стекла и папиллярной проекцией с обнаруживаемым потоком крови или сильной васкуляризацией не классифицируются как эндометриомы [174]. Должен быть поставлен диагноз пограничной опухоли, эндометриоидной аденокарциномы или светлоклеточного рака яичников.

Ультразвуковые характеристики эндометриом различаются в зависимости от возраста пациентки. У пациентки в пременопаузе признаком эндометриомы является «однокамерная киста с эхогенностью матового стекла», которая, скорее всего, будет мягкой при осмотре [175]. Эндометриомы у пациенток в постменопаузе чаще бывают многокамерными, с твердыми компонентами, но с эхогенностью по типу матового стекла встречаются реже [175]. Локальное воздействие деградирующих ферментов в пределах кисты может привести к преобразованию эхогенности матового стекла кисты в эхогенность низкого уровня [175]. В исследовании сравнивались характеристики визуализации 713 эндометриом с визуализационными характеристиками [173] злокачественных новообразований яичников, Van Holsbeke и др. сообщают о субъективной оценке опытных врачей УЗИ как превосходящей любое конкретное «правило» при выявлении эндометриом. Авторы предлагают проявлять осторожность в интерпретации объемного образования с появлением феномена матового стекла у пациентки в постменопаузе [173]. Действительно,

постменопаузальный статус значительно снижает вероятность того, что объемное образование с эхогенностью матового стекла является эндометриомой, и в их исследовании большая часть этих образований были злокачественными (44,2%) [173]. Однако в случае обследования опытным врачом субъективное впечатление от объемного образования остается основой диагностики, при этом в 0,2–0,9% случаев специалисты УЗИ ошибочно классифицируют злокачественные новообразования как эндометриомы [169].

Эндометриомы могут подвергаться децидуализации во время беременности примерно в 2% случаев, что может имитировать злокачественность при ультразвуковом исследовании и приводить к ненужному хирургическому вмешательству [176]. Обычно децидуализированная эндометриома предстает в виде одно- или многокамерной кистозной массы, содержащей «округлые» васкуляризованные папиллярные проекции с гладким контуром и с эхогенностью матового стекла или кистозным содержимым низкого уровня эхогенности (*рис. 35.42*). Папиллярные разрастания были обнаружены во всех случаях, описанных в литературе, и являются актуальными, поскольку папиллярные проекции — общий признак злокачественности как пограничных, так и злокачественных опухолей яичников. Упомянутым отличительным ультразвуковым признаком доброкачественных папилляций является «округлый сонографический вид», в то время как папиллярные проекции злокачественных новообразований обычно имеют более неправильную поверхность. Цветная допплерография не может быть использована для дифференцирования децидуализированной эндометриомы от злокачественной, так как большинство эндометриом показывают увеличение кровотока внутри округлых сосочков. В отличие от злокачественных опухолей яичников, наличие перегородок внутри эндометриомы встречается редко [177]. Одновременное наличие других эндометриоидных поражений и отсутствие роста при последовательном ультразвуковом исследовании являются обнадеживающими результатами, которые могут служить доказательством децидуализации эндометриомы, а не наличия злокачественной опухоли яичников. В этих случаях консультация с экспертом может помочь в диагностике и лечении таких сложных случаев.

Эндометриомы яичников часто ассоциируются с ГИЭ и спаечными процессами. Феномен «целующихся яичников» представляет собой яичники, которые полностью или частично срастаются вместе позади матки в дугласовом кармане (ДК), в значительной степени ассоциируется с наличием эндометриоза и, в частности, является маркером наиболее тяжелой формы заболевания, облитерации дугласовых пространств, а также может быть маркером поражения кишечника (*рис. 35.43*) [178]. У женщин с эндометриозом спайки могут исказить анатомию маточных труб, а эндометриоидные очаги могут поражать стенки маточных труб, способствуя дистальной окклюзии маточных труб и приводя к образованию гидросальпинкса/гематосальпинкса или сактосальпинкса. «Целующиеся яичники» также могут быть негативным прогностическим



РИС. 35.41. Атипичная эндометриома, однокамерная киста с однородным низкоуровневым эхогенным содержимым по типу матового стекла, слабо васкуляризованная, с папиллярной проекцией (*стрелка*) и отсутствием кровотока в проекции

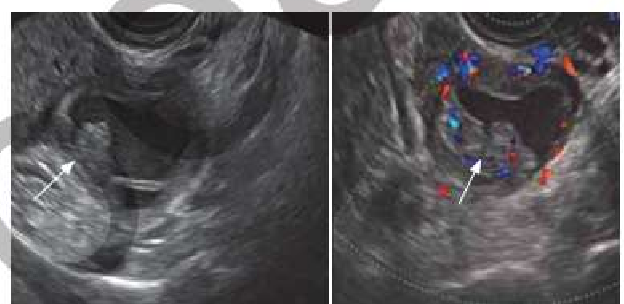


РИС. 35.42. Децидуализированная эндометриома представляется в виде однокамерного или многокамерного кистозного образования, содержащего «округлые» васкуляризированные папиллярные проекции (*стрелки*) с гладким контуром и содержимым по типу матового стекла или эхогенностью низкого уровня. Цветная допплерография не может быть использована для дифференциации децидуализированной эндометриомы от злокачественной, так как у большинства децидуализированных эндометриом выявляется увеличение кровотока внутри округлых сосочков



РИС. 35.43. Феномен «целующихся яичников». Поперечный вид матки (U), находящейся глубоко в малом тазу, с двусторонними эндометриомами, отмеченными как правые (R) и левые (L) соседние яичники, с признаками облитерации заднего свода, что может быть маркером поражения кишечника

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

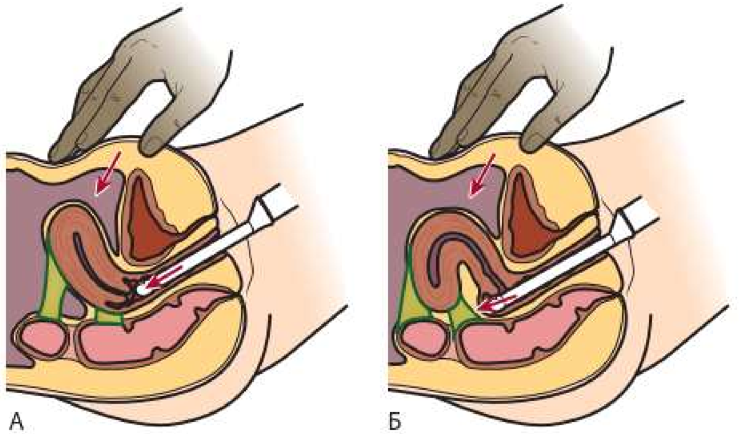


РИС. 35.44. Проведение динамического ультразвукового исследования для оценки наличия спаек в переднем и заднем дугласовых пространствах. Схематические изображения, демонстрирующие, как провоцировать феномен «скольжения» матки в положении **(А)** антеверсио и **(Б)** ретроверсио. (Адаптировано из: Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, et al: Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis [IDEA] group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 48:318–332, 2016)

фактором для фертильности и связаны с более высокой долей двустороннего поражения маточных труб (80% «целующихся яичников» против 8,6% «нецелующихся яичников») [178]. Если в малом тазу имеется жидкость, то между яичниками, маткой, брюшиной и ДК могут быть видны спайки из тонких нитей. Заболевание маточных труб, спайки брюшины и кистозные включения должны быть тщательно исследованы и их наличие задокументировано.

Второй и третий этапы предложенной системой IDEA — УЗИ-обследование пациентки с подозрением на эндометриоз — представляет собой интерактивное динамическое исследование или УЗИ, сфокусированное на осмотре тазовых органов. Динамическое ультразвуковое исследование, выполняемое опытным оператором, повышает точность диагностики тазового эндометриоза. На втором этапе динамического обследования исследуются мягкие сонографические маркеры, такие как специфичная для органа болезненность и адгезия яичников к боковой стенке, а также документируется статус заболевания. Положительные нестрогие маркеры повышают вероятность того, что у пациентки имеется поверхностный эндометриоз и/или тазовые спайки. Оказывая давление между маткой и яичником, можно определить, прикреплен ли яичник к матке, латерально к боковой стенке таза или к МКС. Исследователь кладет одну руку на нижнюю часть передней брюшной стенки пациентки, чтобы оценить подвижность тазовых структур между влагалищным зондом и его рукой. При этом динамическом ультразвуковом исследовании следует заподозрить наличие спаек, если при одновременной пальпации зондом и свободной рукой матка и яичники оказываются прикрепленными к окружающим структурам малого таза.

Третий шаг в динамическом ультразвуковом исследовании IDEA — это оценка ДК с помощью исследования феномена «скольжения» на основе ТВУЗИ в реальном времени. Чтобы оценить феномен «скольжения» с антевертированной маткой, влагалищный датчик мягко прижимается к шейке матки, чтобы определить, свободно ли передняя прямая кишка скользит по заднему краю шейки матки (ретроцервикальная область) и задней стенке влагалища. Если передняя часть прямой кишки свободно подвижна, то «феномен скольжения» считается положительным в этом месте. Затем эксперт кладет одну руку на нижнюю переднюю брюшную стенку пациентки, чтобы визуализировать матку между пальпирующей рукой и влагалищным зондом, чтобы оценить, свободно ли передняя кишка скользит по заднему краю верхней части матки/дна. Если матка свободно подвижна в этом месте, то феномен «скольжения» считается положительным в этой области. Когда феномен «скольжения» положителен в обоих местах, то ДК считается существующим. Если при осмотре любого из этих участков тазовые органы не скользят должным образом, то феномен «скольжения» считается отрицательным и регистрируется как облитерированный.

Исследование матки в положении ретроверсии по феномену «скольжения» различается в зависимости от положения матки (*рис. 35.44*). В этом случае вагинальный зонд мягко надавливает позади шейки матки на ее дно, чтобы установить, свободно ли скользит передняя прямая кишка по задней верхней части дна. Положительным феномен «скольжения» для этого участка считается, если передняя часть прямая кишка свободно скользит по заднему верхнему краю дна матки. Подобно динамическому обследованию, выполняемому для матки в антеверсии, исследователь помещает свободную руку на переднюю нижнюю часть брюшной стенки пациента, чтобы почувствовать матку между пальпирующей рукой и влагалищным зондом и оценить, свободно ли передняя сигмовидная мышца скользит по нижнему сегменту матки. Опять же положительный феномен «скольжения» регистрируется, если эти структуры свободно перемещаются относительно друг друга. До тех пор пока феномен «скольжения» оказывается положительным в обоих этих участках (т.е. на заднем дне матки и переднем нижнем сегменте матки), ДК считается необлитерированным.

Четвертый шаг — поиск очагов эндометриоза матки в переднем и заднем отделах.

Оценка разных отделов

Передний отдел: мочевой пузырь, маточно-пузырная область и мочеточники

Мочевой пузырь

Хотя частота ГИЭ мочевыводящих путей считается довольно низкой (~1–2%), регулярное исследование переднего отдела мочевого пузыря и мочеточника является важным этапом ультразвукового исследования у женщин при подозрении на эндометриоз. Чаще всего эндометриоз мочевыводящих путей поражает мышечный слой задней стенки мочевого пузыря вблизи уровня нижнего переднего сегмента матки (80% случаев), реже мочеточники (14%) и почки (4%) [179]. Эндометриоз мочевыводящих путей обычно выявляется у женщин в пременопаузе и может быть первичным, возникающим спонтанно, или вторичным (~50% пациенток с эндометриозом мочевыводящих путей) по отношению к предшествующей операции, такой как кесарево сечение или гистерэктомия. В целях документирования консенсус группы IDEA разделил мочевой пузырь на четыре зоны:

1) тригональная зона, которая находится в пределах 3 см от отверстия уретры и состоит из гладкой треугольной области, образуемой мочеточниковым отверстием и внутренним уретральным отверстием;
2) основание мочевого пузыря, которое обращено назад и вниз и лежит рядом как с влагалищем, так и с супрацервикальной областью шейки;
3) купол мочевого пузыря, который лежит выше основания и является интраабдоминальным;
4) внебрюшинная часть пузыря.

Эндометриоз мочеточника — второе по распространенности проявление эндометриоза мочевыводящих путей. Заболевание чаще всего поражает дистальный отдел мочеточника, реже средний или проксимальный отделы мочеточника. Двусторонняя мочеточниковая непроходимость вторична, редко развивается при ГИЭ.

Мочевой пузырь лучше всего сканировать, если он содержит небольшое количество мочи, создавая акустическое окно, позволяющее визуализировать стенки мочевого пузыря и возможное наличие эндометриоидных узелков. ГИЭ мочевого пузыря часто коррелирует с сосуществующим ГИЭ заднего свода, причем 64% женщин имеют эндометриоидные гетеротопии одновременно в кишечнике, МКС, влагалище или мочеточнике [180]. При 2D-ТВУЗИ в оттенках серого внешний вид очагов в мочевом пузыре может варьировать, включая гипоэхогенные линейные или сферические поражения, с кистозными участками или без них, с правильными или неправильными краями стенки мочевого пузыря [169]. Эти узелки могут вовлекать мышечную (наиболее распространено) или подслизистую оболочку мочевого пузыря [172]. Все очаги должны быть измерены в трех ортогональных плоскостях. ГИЭ мочевого пузыря диагностируется только в случаях инфильтрации мышечного слоя стенки мочевого пузыря; поражения или спайки, которые вовлекают серозную оболочку мочевого пузыря, представляют собой поверхностные поражения. В недавнем систематическом обзоре Guerriero и др. общая объединенная чувствительность и специфичность ТВУЗИ при диагностике ГИЭ мочевого пузыря составили 62% (95% ДИ 0,40–0,80) и 100% (95% ДИ 0,97–1,0) соответственно.

Маточно-пузырная область

Спайки пузырно-маточного кармана оценивают по наличию феномена «скольжения» между маткой и мочевым пузырем. Трансвагинальный зонд помещают в переднюю часть передней брюшной стенки, а матку между зондом и рукой исследователя в передней нижней области брюшной стенки. Положительный или отрицательный феномен «скольжения» оценивается и документируется как при исследовании ДК. Спайки в переднем отделе присутствуют почти у трети женщин с кесаревым сечением в анамнезе и не обязательно являются признаком эндометриоза органов малого таза [172].

Мочеточники

Тазовое расширение мочеточника можно легко увидеть на ТВУЗИ как длинную трубчатую гипоэхогенную структуру с толстой гиперэхогенной мантией, с перистальтикой или без нее, простирающуюся от латерального аспекта основания мочевого пузыря к ткани периметрия. Дистальную дилатацию мочеточника можно дифференцировать от расширенных сосудистых структур с помощью отрицательного сигнала цветового доплера. Существует два основных типа эндометриоза мочеточника: внешний и внутренний. Внешняя компрессия мочеточника эндометриоидными поражениями может быть более сложной для оценки, но ее следует учитывать, когда узелки, по-видимому, вовлекают параметрий и МКС. В случае внутреннего эндометриоза мочеточника очаги поражают мускулатуру мочеточника, базальную мембрану и, наконец, просвет мочеточника. Среди женщин с эндометриозом мочевыводящих путей, выявленным на УЗИ, 65% имеют поражение мочеточника и, что более важно, 59% из этих женщин имеют признаки гидронефроза [181].

Пациентки с ГИЭ мочеточников могут иметь неспецифические симптомы, такие как почечная колика, боль в спине и в некоторых случаях микроскопическая гематурия. Однако обструкция мочеточника часто бывает бессимптомной; таким образом, высокая степень обструкции мочеточника может существовать в течение определенного периода времени и способствовать ухудшению функции почек. Всем женщинам с ГИЭ передних отделов должно проводиться ТАУЗИ почек. Гидронефроз является показанием к урологической консультации как для планирования хирургического вмешательства, так и для профилактики почечной недостаточности. Исследования, оценивающие использование ТВУЗИ для обнаружения ГИЭ мочеточников, немногочисленны; таким образом, точность ТВУЗИ для выявления мочеточникового ГИЭ недостаточно установлена. В недавнем исследовании 17 пациентов с хронической тазовой болью, которые прошли

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

детальную диагностику переднего отдела перед операцией, Pateman и др. сообщали о чувствительности 12/13 (92%; 95% ДИ, 0,639–0,999), специфичности 151/151 (100%; 95% ДИ, 0,976–1,00), положительное прогнозируемое значение (ППЗ) 100% (95% ДИ, 0,735–1,00), отрицательное прогнозируемое значение (ОПЗ) 99,3% (95% ДИ, 0,963–0,999) для диагностической точности ТВУЗИ при выявлении эндометриоза мочеточника.

Задний отдел

Поражения таза чаще всего локализуются в заднем отделе. В исследовании 426 женщин с хирургически картированными и гистологически подтвержденными узелками ГИЭ Chapron и др. сообщают, что 93,4% поражений при ГИЭ были расположены в заднем отделе; МКС (52,1%), передней части прямой кишки/передней части ректосигмоидного перехода и сигмовидной кишки (21,4%), а также заднем своде влагалища (14,3%). В этой группе у 40,8% женщин имелись множественные очаги ГИЭ, в среднем 1,8 ± 1,25 (диапазон от 1 до 7) на одну пациентку. В статье о консенсусном мнении IDEA предлагается системный подход к ультразвуковой оценке заднего отдела с целью выявления количества, размера и локализации эндометриоидных узелков [172]. Очаги ГИЭ в заднем отделе появляются либо в виде гладкого или неравномерного гипоэхогенного утолщения, либо в виде узелков на поверхности пораженных структур.

Ректовагинальная перегородка: стенка влагалища, передняя стенка прямой кишки и очаги, охватывающие обе стенки

Ректовагинальная перегородка (РВП) определяется как область ниже воображаемой горизонтальной линии, проходящей вдоль нижней границы задней губы шейки матки. Очаги поражения, изолированные только в пределах РВП, встречаются редко; узелки, идентифицируемые в этой области, обычно выступают продолжением очагов поражения задней стенки влагалища, передней стенки прямой кишки или как задней стенки влагалища, так и передней стенки прямой кишки. Сонографический вид узелков в этой области может быть однородным или неоднородным, с большими кистозными участками или без них, и они могут быть окружены кистозными участками в прилегающей ткани. Этиология этих поражений неясна, но может быть вторичной по отношению к метаплазии остатков мюллеровых протоков, присутствующих в РВП. Хирургическое вмешательство в этой области может привести к тяжелым нарушениям целостности стенки кишечника, включая образование фистулы, поэтому к нему следует подходить с осторожностью, учитывая медикаментозное лечение. Предлагается тщательно измерять и фиксировать размеры очага поражения в РВП в трех ортогональных плоскостях, а также расстояния от края очага поражения до анального отверстия [172]. Очаги поражения в форме песочных часов (дьяволовидные узелки) [182] возникают, когда поражения задней вагинальной области распространяются краниально в переднюю стенку прямой кишки с тонким мостиком патологической ткани, соединяющей два более крупных поражения [182]. Эти очаги поражения расположены далеко от шейки матки, ниже уровня брюшины ДК и обычно имеют большие размеры (~3 см) [172].

Маточно-крестцовые связки

МКС обычно не видны на ультразвуке. Очаги ГИЭ в этой области лучше всего видны с помощью зонда в заднем своде по средней линии в сагиттальной плоскости и при смещении зонда в нижнебоковом направлении к шейке матки. Узелки эндометриоза на поверхности МКС появляются как гипоэхогенные утолщения с четкими или нечеткими краями на фоне контрастного прилегающего брюшинного жира. Самая толстая часть МКС должна быть измерена в трех ортогональных плоскостях с фиксацией результатов.

Прямая кишка, ректосигмоидное соединение и сигмовидная кишка

ГИЭ стенки кишечника может вовлекать переднюю часть прямой кишки, ректосигмоидное соединение и/или сигмовидную кишку. В норме слои стенки прямой кишки могут быть визуализированы при ТВУЗИ; серозная оболочка передней части прямой кишки, тонкая гиперэхогенная линия; собственно мышечная оболочка, гипоэхогенная с продольной (наружный слой) и круговой гладкой мускулатурой (внутренний слой), разделенной тонкой гиперэхогенной линией; подслизистая оболочка гиперэхогенна; слизистая оболочка гипоэхогенна. Поражения кишечника могут быть изолированными, мультифокальными (множественные поражения, поражающие один и тот же сегмент) и/или мультицентрическими (множественные поражения, поражающие несколько сегментов кишечника). Эндометриоз кишечника определяется как наличие эндометриальных желез и стромы в стенке кишечника, достигающих по крайней мере собственно мышечной оболочки с окружающей ее гиперплазией гладких мышц и, возможно, фиброзом. Поражения стенки кишечника проявляются при ТВУЗИ в виде утолщения гипоэхогенной собственно мышечной оболочки, в виде гипоэхогенных узелков внутри мышечного слоя, с гиперэхогенными очаговыми зонами или без них с размытыми краями. Морфологическое описание типа поражения кишечника было определено консенсусной группой IDEA (*рис. 35.45*).

Поражения кишечника измеряются и регистрируются в трех ортогональных плоскостях. Расположение очагов поражения определяется в соответствии с сегментом прямой или сигмовидной кишки, в котором они возникают: очаги поражения, расположенные ниже уровня прикрепления МКС на шейке матки, являются нижними передними очагами поражения прямой кишки (забрюшинными); те, что выше этого уровня, являются верхними передними очагами поражения прямой кишки (видимыми при лапароскопии); те, что находятся на уровне дна матки, обозначаются как очаги поражения ректосигмоидного перехода; а те, что выше уровня дна матки, обозначаются как поражения передней части сигмовидной кишки [172].

Для оптимизации поражений кишечника в опытных ультразвуковых аппаратах использовались различные

Mohit Press!

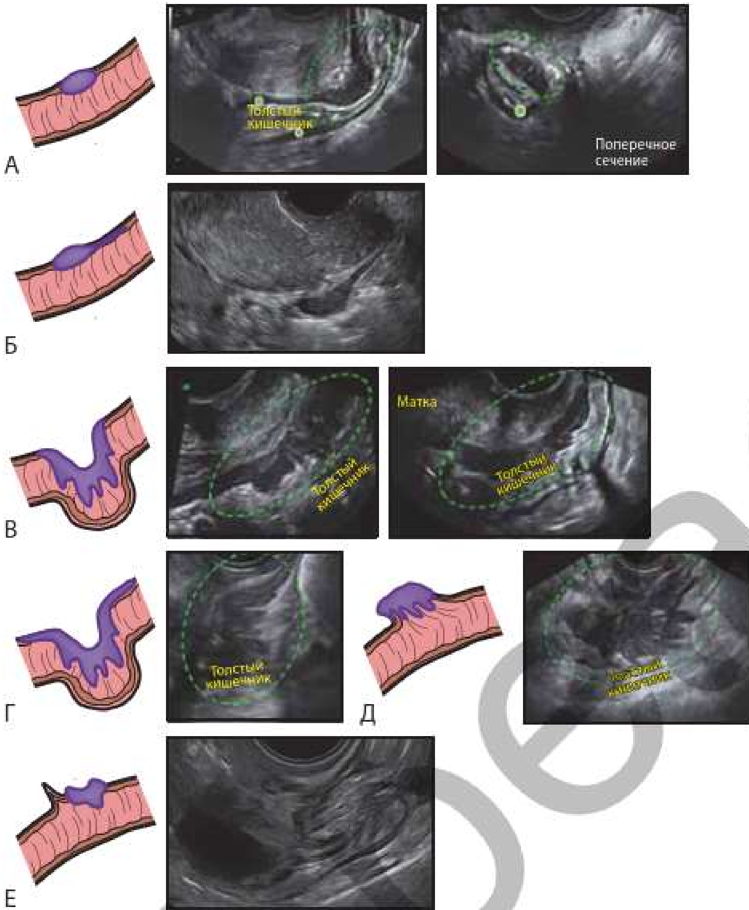


РИС. 35.45. Схематические изображения и соответствующие ультразвуковые изображения ГИЭ кишечника: А. Очаги ГИЭ с правильными очертаниями (отсутствие шипов); **Б.** Очаги ГИЭ с прогрессивным сужением, как «хвост», также известный как феномен «кометы»; **В.** Очаг ГИЭ с выступающими шипами в направлении просвета кишечника, также известный как «индийский головной убор», или феномен «рога лося»; **Г.** Очаги ГИЭ с выступающими шипами по направлению к просвету кишечника (феномен «индийского головного убора»/«рога лося») и прогрессирующим сужением, как «хвост» (феномен «кометы»); **Д.** Очаги ГИЭ с выступающими шипами по направлению к просвету кишечника (знак «индийского головного убора»/«рога лося») и внешней ретракцией (и видимыми складками слизистой оболочки) (известный как феномен «вытягивающегося рукава»). Феномен «скольжения», как ожидается, будет отрицательным; **Е.** Очаги ГИЭ с внешним втяжением (феномен «втулки»). Феномен «скольжения», как ожидается, будет отрицательным. Ультразвуковое изображение показывает адгезию кишечника к яичнику; гипоэхогенная область между петлями кишечника и яичником, к которому прикрепляется кишечник, соответствует линейным эндометриоидным изменениям (содержащим эндометриоидные железы и строму), не затрагивающим мускулатуру стенки кишечника, но расположенным между кишечником и яичником. (Из: Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, et al: Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, defi nitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis [IDEA] group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 48:318–332, 2016)

контрастные вещества (вода, физиологический раствор и гель), вводимые либо в прямую кишку, либо во влагалище; остается спорным, улучшают ли они качество сканирования и полученные результаты. Трансректальное ультразвуковое исследование применялось, когда ТВУЗИ невозможно или неуместно (например, у девственниц, при вагинизме).

Беременность на ранних сроках

- У женщины с положительным тестом на беременность внутриматочная мешковидная жидкостная структура, наблюдаемая на УЗИ, с высокой вероятностью является плодным яйцом (ПЯ).
- При первичном сканировании обнаружение пустого ПЯ средним диаметром ≥ 25 мм, эмбриона без сердечной деятельности с копчико-теменным размером (КТР) ≥ 7 мм соответствуют выкидышу.

Способность установить локализацию беременности, жизнеспособность и число эмбрионов является элементарной в практике репродуктивной медицины. Независимо от того, является ли предоставление прогностической информации о беременности частью лечения бесплодия или формой предоставления рекомендаций для пациентки с предшествующей внематочной беременностью в анамнезе или привычным выкидышем, необходимы надежные знания в области ведения беременности в первом триместре и результаты визуализации ТВУЗИ. Бесспорно, диагностика патологии беременности — это заключение, которое женщины ожидали бы от клиницистов с высокой точностью. Неправильное заключение о выкидыше при нормальной беременности может привести к непреднамеренному прерыванию желаемой беременности с разрушительными последствиями. В то время как использование ТВУЗИ и серийное измерение количественного

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

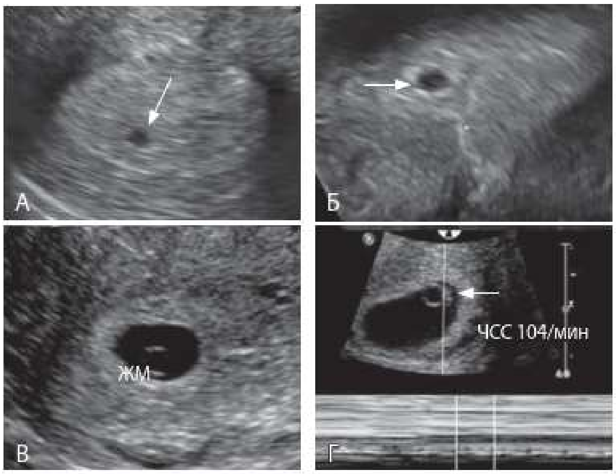


РИС. 35.46. Последовательность событий на трансвагинальной сонографии при нормально протекающей беременности: А. Плодное яйцо (ПЯ) идентифицируется через ~5 недель беременности и выглядит как округлое или овальное внутриматочное жидкостное образование (*стрелка*); **Б.** ПЯ может выглядеть как два концентрических эхогенных кольца, известных как двойной мешочек, признак ранней маточной беременности (*стрелка*); **В.** На сроке ~5,5 недель беременности может быть визуализирован желточный мешок (ЖМ); **Г.** Эмбрион развивается рядом с желточным мешком на сроке ~6 недель беременности; в М-режиме может обнаруживаться сердцебиение (*стрелка*)



РИС. 35.47. Трансвагинальная сонография в продольном сечении матки демонстрирует децидуализированный эндометрий и «заостренный край» жидкостного образования, содержащего эхогенный материал и соответствующего сжатой форме полости матки. Эта жидкость с высокой вероятностью представляет собой кровь или детрит, и должна быть серьезно рассмотрена внематочная беременность

содержания ХГЧ стали основой ведения ранней беременности, неправильное применение этих инструментов может привести к ошибочным диагностическим заключениям и лечению [183]. Таким образом, глубокое знание нормальной последовательности и основных параметров развития на УЗИ, ведение беременности, когда локализация изначально не может быть идентифицирована, глубокое знание вариабельности внешних признаков внематочной беременности и ультразвуковых критериев, которые однозначно определяют ее прерывание, являются фундаментальными навыками при диагностике беременности на ранней стадии.

Последовательность событий на ранних сроках беременности и стадийные ультразвуковые корреляции хорошо известны. В течение первых 2 недель после имплантации ПЯ развивающейся беременности обычно слишком мало, чтобы его можно было увидеть на УЗИ. ПЯ впервые обнаруживается при ультразвуковом исследовании примерно на 5-й неделе и проявляется в виде круглого или овального внутриматочного жидкостного образования диаметром 2–3 мм в децидуализированном эндометрии (*рис. 35.46, А*). Ранние признаки наличия ПЯ могут отличаться по внешнему виду при ультразвуковом исследовании. В некоторых случаях ПЯ может выглядеть как два концентрических эхогенных кольца, известных как признак двойного контура при ранней маточной беременности (*рис. 35.46, Б*) [184]. В других случаях ПЯ эксцентрично располагается по одну сторону тонкой белой линии на противоположной стороне от децидуализированного эндометрия; это явление получило название внутридецидуального признака [185]. На ранних стадиях ПЯ, однако, может выглядеть как небольшая и малозаметная мешковидная структура без какого-либо из этих признаков [186]. Действительно, внутриматочная гладкостенная неэхогенная кистозная структура у пациентки с положительным тестом на беременность и отсутствием экстраовариального объемного образования с высокой вероятностью может быть внутриматочной беременностью [187]. В этом случае беременность называется вероятной маточной беременностью [188] (в некоторых отделениях ранней диагностики беременности называется беременностью неопределенной локализации [БНЛ]), а также рекомендуется тщательное наблюдение с последовательным ультразвуковым исследованием для документирования продолжающегося нормального роста и развития внутриутробной беременности или, как вариант, развития визуализирующейся внематочной беременности. Достижения в области ультразвуковых технологий позволяют гораздо более подробно охарактеризовать и оценить содержимое матки, связанное с беременностью, поэтому термин «ложное ПЯ» был отменен. Если жидкостная структура имеет «заостренные края», которые содержат эхогенный материал, или соответствует сжатой форме полости матки, то весьма вероятно, что она представляет собой кровь или артефакты, и следует серьезно оценить возможность диагностирования беременности (*рис. 35.47*) [187].

На сроке приблизительно 5,5 недель беременности ПЯ имеет диаметр около 6 мм, и внутри него можно визуализировать желточный мешок, небольшую тонкостенную округлую структуру; при наличии этих признаков беременность называют подтвержденной маточной беременностью (*рис. 35.46, В*) [188]. Эмбрион размером от 1 до 2 мм развивается рядом с желточным мешком и впервые визуализируется примерно на 6-й неделе беременности (*рис. 35.46, Г*) [189]. Длина эмбриона, неуместно называемая копчико-теменным размером (КТР; неуместно, поскольку еще нет ни темени, ни копчика), постепенно растет и используется для подтверждения или установления срока беременности (*табл. 35.10*). При беременности, когда зачатие осуществляется с помощью вспомогательных репродуктивных технологий и ЭТ, для установления даты рождения используют возраст эмбриона и дату переноса.

Табл. 35.10. Способы определения срока беременности (СБ)

Наступление беременности	Срок гестации*	Методика определения СБ	Несоответствие между сроком по ультразвуку и последнему менструальному циклу, указывающее на необходимость повторного определения срока
Перенос эмбриона	Использование возраста эмбриона и даты переноса	Дата переноса эмбриона ПЭ: • 3-й день переноса + 263 дня • 5-й день переноса + 261 день	НИ
Спонтанная	≤ 13 6/7 недель ≤ 8 6/7 недель ≤ 9 0/7 недель до 13 6/7 недель	КТР по УЗИ	 Более 5 дней Более 7 дней
Спонтанная	14 0/7 недель до 15 6/7 недель	По УЗИ: БПД, ОГ, ОЖ, ДБ	Более 7 дней

* На основе ПЭ или МЦ.
ОЖ — окружность живота; БПД — бипариетальный диаметр; КТР — копчико-теменной размер; ПЭ — перенос эмбриона; ДБ — длина бедра; ОГ — окружность головы; ПМЦ — последний менструальный цикл; НИ — не исследовалось. (Адаптировано из: ACOG, AIUM and SMFMS Committee Opinion No. 611: Method of Estimating Due Date. *Obstet Gynecol* 124(4): 863–866, 2014.)

Для всех других беременностей срок беременности определяется на основе консенсусных руководящих принципов, разработанных Американским колледжем акушеров и гинекологов совместно с Американским институтом ультразвуковых исследований в медицине и Обществом медицины матери и плода и опубликованных в бюллетене совместной практики (заключение комитета № 611; табл. 35.10). Сердечная деятельность всегда должна быть видна у эмбриона размером более 7 мм [183], но часто появляется, как только может быть измерен КТР на сроке примерно 6 недель, когда частота сердечных сокращений эмбриона может представлять собой слабое мерцание рядом с желточным мешком. Средняя частота сердечных сокращений эмбриона на ранних сроках беременности обычно увеличивается между 6-й и 9-й неделями беременности, в нормальном диапазоне более 100–120 ударов в минуту на 6-й неделе и более 145–170 ударов в минуту на 9-й неделе при измерении с помощью сонографии в М-режиме, после чего частота сердечных сокращений эмбриона медленно снижается [190].

Беременность неуточненной локализации

При раннем выявлении беременности по ХГЧ в моче и/или сыворотке крови, а также расширении использования ТВУЗИ при наблюдении беременности на ранних сроках первоначальная диагностика локализации плодного яйца может быть неубедительной. Беременность неизвестной локализации (БНЛ) — это описательный термин, используемый для классификации беременности, когда у женщины нет определяющих признаков ни внутриутробной, ни внематочной беременности, ни сохраненных продуктов зачатия. БНЛ — это не диагноз, а описательный термин, используемый для классификации беременности до тех пор, пока не будет известен окончательный исход. По определению, отнесение беременности к БНЛ требует дальнейшего диагностического тестирования и последующего наблюдения. Четыре возможных окончательных клинических исхода БНЛ включают визуализированную внутриматочную беременность, спонтанно разрешающуюся БНЛ, визуализацию внематочной беременности (ВБ) и редко сохраняющуюся БНЛ [188]. Однако даже при ультразвуковом наблюдении не всегда можно определить точное расположение БНЛ, поскольку как самопроизвольные выкидыши, так и внематочная беременность могут разрешиться без вмешательства. Для того чтобы стратифицировать риск причинения вреда пациенту при продолжительном наблюдении, женщины при беременности, классифицированной как БНЛ, могут быть дополнительно стратифицированы как группа высокого риска (т.е. те, у кого есть вероятная, но еще не визуализированная внематочная беременность), по сравнению с теми, у кого определяется вероятная неудачная внутриматочная беременность и, таким образом, классифицированы как группа низкого риска. Таким образом, с учетом общей оценки клинического сценария могут быть приняты соответствующие последующие меры, отражающие вероятность возникновения осложнений и направляющие в лечении [191].

В консенсусном документе Barnhart и др. [188] предложена следующая система категоризации при первичных ультразвуковых исследованиях по диагностике ранней беременности.

1. Подтвержденная внематочная беременность (ВБ): ПЯ вне матки с желточным мешком и/или эмбрионом (с сердечной деятельностью или без нее).
2. БНЛ, вероятная ВБ: неоднородное объемное образование или мешковидная структура вне матки.
3. «Истинная» БНЛ: нет признаков ни маточной, ни внематочной беременности на УЗИ.
4. БНЛ, вероятная маточная беременность (МБ): структура, похожая на ПЯ, внутри матки
5. Подтвержденная МБ: ПЯ внутри матки с желточным мешком и/или эмбрионом (с сердечной деятельностью или без нее).

Специализированные отделения ранней диагностики беременности с ультразвуковыми исследованиями хорошего качества и квалифицированными клиницистами сообщают о частоте БНЛ от 8 до 10% при диагностике у пациенток при ранних осложнениях беременности [192, 193]. В консенсусном заявлении, подготовленном Международным обществом ультразвуковых исследований в акушерстве и гинекологии, говорится, что современные подразделения должны стараться поддерживать стандарт качества медицинской помощи при ранней диагностике беременности, чтобы уровень БНЛ был менее 15% [194]. Однако в разных отделениях подходы к ведению пациенток с БНЛ могут отличаться, особенно когда рассматривается лечение метотрексатом. Более строгие критерии

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

постановки точного диагноза ВБ могут отражать клиническую экспертизу и окружающую среду данного подразделения, качество ультразвукового исследования и способность пациентки находиться под наблюдением в случае возникновения проблем. Когда у женщины на ранних сроках беременности наблюдается сильное вагинальное кровотечение, может возникнуть идея поставить диагноз полного выкидыша. В таких случаях исследования показывают, что, если у этих женщин не было предварительного ультразвукового исследования, которое диагностировало внутриматочную беременность, они должны пройти дополнительную диагностику, чтобы убедиться в полном разрешении беременности. В ходе исследования 159 женщин с таким анамнезом у 5,9% впоследствии было обнаружено наличие ВБ [195]. Небольшую часть женщин с БНЛ можно отнести к описательной категории «персистирующей БНЛ». В таких случаях уровень ХГЧ не снижается спонтанно, и впоследствии на УЗИ никогда не определяется ни маточная, ни ВБ. Это, скорее всего, либо ВБ небольшого срока, которая не была визуализирована, либо замершая бесперспективная беременность в полости матки [188].

Внематочная беременность

ВБ, под которой понимают имплантацию оплодотворенной яйцеклетки в любую ткань, кроме слизистой оболочки эндометрия, встречается у 1–2% беременных женщин, но составляет от 3 до 4% связанных с беременностью смертей [196]. Коэффициент смертности при внематочной беременности в Соединенных Штатах снизился с 1,15 смерти на 100 000 живорождений в 1980–1984 гг. до 0,5 в 2003–2007 гг. [197]. Хотя следует отметить, что в последнее время в некоторых социальных группах наблюдается рост внематочной смертности в связи с увеличением незаконного употребления наркотиков и поздним обращением за медицинской помощью (во Флориде с 1999 по 2010 г. на 100 000 живорождений приходилось 2,5 случая смерти) [198]. Общее снижение смертности от ВБ было обусловлено улучшением чувствительности и точности использования ХГЧ в динамике и ТВУЗИ при выявлении ВБ, а также наличием чувствительных «безрецептурных» домашних тестов на беременность. Данные специализированных отделений ранней диагностики беременности показывают, что до 73,3% женщин при ВБ могут быть диагностированы при первичном проведении ТВУЗИ [199] и 94% из них диагностируются до проведения хирургического вмешательства [200]. Хотя во многих группах случаи ВБ чаще всего диагностируются до разрыва, рост смертности в некоторых группах пациентов объясняется разрывом и гемоперитонеумом и подчеркивает сохраняющуюся необходимость повышения осведомленности женщин и медицинских работников о рисках ВБ, обеспечивая ранний доступ к медицинской помощи.

Большинство ВБ (от 93 до 98%) локализуется в маточной трубе (ампулярная 75%, истмическая 13% и фибриальная 12%), однако нетрубные ВБ, хотя и встречаются реже, связаны с более высокой заболеваемостью и смертностью [191]. ВБ, которые захватывают шейку матки, интерстициальную часть маточной трубы, рубец от кесарева сечения, яичник или брюшную полость, составляют менее 7% всех внематочных беременностей и могут быть более трудными для диагностики [201]. Факторы риска развития ВБ маточных труб включают повреждение маточных труб вторично после хирургического вмешательства, предшествующую ВБ или инфекцию (*Chlamydia trachomatis*), а также использование ЭКО [201]. У женщин со снижением фертильности также наблюдается повышение частоты ВБ, вероятно, из-за сочетания нарушений перемещения эмбриона по трубам и изменений в анатомии труб, позволяющих происходить ранней имплантации [202]. Важно понимать, что не все БНЛ будут видны при первичном ТВУЗИ, и определенному числу пациенток потребуется повторное ультразвуковое исследование для определения локализации БНЛ. Исследование, сравнивающее клинические особенности у женщин с ВБ, у которых диагноз был поставлен при первоначальном сканировании, по сравнению с теми беременностями, которые сначала классифицировались как БНЛ, но в конечном итоге были признаны ВБ при последующих ТВУЗИ, показало, что у тех, у кого в конечном итоге диагностировали визуализированную ВБ при последующих ТВУЗИ, вероятно, беременность была слишком раннего срока для визуализации, а не ВБ, «пропущенной» при обследовании [199]. В этом обсервационном исследовании у 411 женщин 85,9% (352 из 411) ВБ были визуализированы при первичных ТВУЗИ, в то время как 14,1% (58 из 411) были первоначально классифицированы как БНЛ и, таким образом, внимательно отслеживались. В группе, которая первоначально классифицировалась как БНЛ и у которой в конечном итоге выявили наличие ВБ, беременность при первичном УЗИ диагностировалась со значительно более низким средним сроком гестации и значительно более низким средним начальным уровнем ХГЧ при обследовании, чем у женщин с ВБ, визуализированной при первичном ТВУЗИ [199].

Из тех, кому первоначально выставили БНЛ, у 60,3% (35 из 58) впоследствии визуализировали ВБ [199]. По мере того как клинические знания и оборудование неуклонно совершенствовались, чувствительность ТВУЗИ для визуализации ВБ еще больше улучшалась, причем чувствительность визуализации при первичном ТВУЗИ составляла 73,9%, и в целом 98,3% трубных ВБ диагностировались при последующем ультразвуковом исследовании в периоде динамического наблюдения [203]. Последующий метаанализ 2216 женщин с ВБ показал, что визуализация объемного образования отдельно от яичника имела чувствительность 84,4% и специфичность 98,9% [204] для диагностики эктопической беременности. Если объемное образование перемещается вместе с яичником, то оно, скорее всего, окажется желтым телом. Неоптимальное качество ультразвукового оборудования, неопытность исследователя, повышенный ИМТ матери, фиброзные изменения матки или патология яичников либо придатков также могут затруднить визуализацию ВБ, и крайне важно признать, что качество сканирования

World peace!

и опыт исследователя играют определяющую роль при диагностике ранней беременности.

Ультразвуковые признаки трубных внематочных беременностей могут быть различными, от визуализации аморфного дополнительного образования яичников до ПЯ с желточным мешком ± эмбриональной сердечной деятельностью. Трубные ВБ обычно хорошо диагностируются на ТВУЗИ путем визуализации объемного образования, которое при небольшом прикосновении влагалищного датчика перемещается отдельно от яичника. Наиболее распространенной находкой, примерно в 60% случаев, является неоднородное или некистозное объемное образование, иногда называемое симптомом «кляксы» (*рис. 35.48, А*) [199]. Метаанализ 10 исследований показал, что наличие этого неоднородного объемного образования, перемещающегося отдельно от яичника, было критерием, на котором основывался диагноз ВБ маточных труб, с чувствительностью 84,4%, специфичностью 98,9%, положительной прогностической ценностью 96,3% и отрицательной прогностической ценностью 94,8% [204]. Образование обычно сферическое, но может визуализироваться более вытянутым, если внутритрубное кровотечение привело к формированию гематосальпинкса. Примерно в 20% случаев можно визуализировать прилегающее к яичнику объемное образование с гипоэхогенным скоплением жидкости в центре, окруженным толстой эхогенной стенкой, — визуализацию, известную как трубное кольцо, или экстраовариальную массу с четким пустым внематочным ПЯ, симптом «бублика» (*рис. 35.48, Б*) [200]. Еще в 20% экстраовариальное объемное образование может содержать ПЯ с желточным мешком и/или эмбриональным полюсом, которые могут иметь или не иметь сердечную активность (*рис. 35.48, В, Г*) [200].

Термин «жизнеспособная эктопическая беременность» применяется при визуализации эмбриональной сердечной деятельности. Некоторые авторы, обеспокоенные возможностью ненадлежащего применения метотрексата, считают, что точный диагноз ВБ маточных труб может быть поставлен только при визуализации желточного мешка или эмбрионального полюса внутри внематочного ПЯ в придатках [188]. Недавний консенсус по номенклатуре предложил, что термин подтвержденной ВБ следует использовать, если виден желточный мешок и/или эмбрион (с сердечной активностью или без нее) [188]. Определение вероятной ВБ рекомендуется применять при наличии неоднородного экстраовариального объемного образования или экстраовариальной мешковидной структуры [188].

Крайне важно избегать ошибок в лечении при неправильной диагностике ВБ, которые могут возникнуть из-за неверного применения концепций, появившихся в первые дни использования только уровня ХГЧ, и результатов первичного обследования, особенно сканирования, возможно, недостаточного качества. Концепция «дискриминационного уровня ХГЧ», которая относится к измерению ХГЧ, выше которого нормальная маточная беременность может быть исключена, если маточная беременность не визуализируется на ультразвуке (значение, недавно считавшееся равным 1000–2000 мМЕ/мл) с использованием ТВУЗИ,

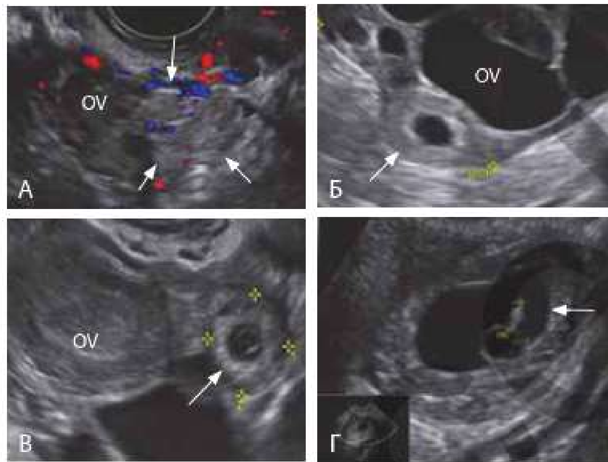


РИС. 35.48. Ультразвуковые признаки трубной внематочной беременности: А. Неоднородное или некистозное образование возле яичника (OV), известное как симптом «кляксы» (обозначено несколькими стрелками); **Б.** Объемное образование, прилегающее к OV со скоплением гипоэхогенной жидкости в центре, окруженной толстой эхогенной стенкой, известное как трубное кольцо, или объемное образование OV с явно пустым плодным яйцом (ПЯ), расположенным вне матки, — симптом «бублика» и определенно внематочной беременности; **В.** ПЯ с желточным мешком (ЖМ) примыкает к ПЯ; **Г.** ПЯ с ЖМ и эмбрионом в правых придатках

была поставлена под сомнение [205]. Более поздние исследования показали, что ранее принятые значения дискриминационного уровня ХГЧ не так надежны для исключения жизнеспособной беременности, как первоначально считалось. В настоящее время очевидно, что отсутствие визуализации ПЯ в матке при ХГЧ более 2000 или даже более 3000 мМЕ/мл, особенно в условиях возможной многоплодной беременности, не исключает нормальной маточной беременности [206]. Другие дезориентирующие факторы, которые могут уменьшить способность видеть ПЯ в матке на ранних сроках, включают аксиальное расположение матки, морбидное ожирение у матери, существующие миомы, аденомиоз или предшествующую операцию на матке. Таким образом, современные рекомендации гласят, что у женщины со стабильной гемодинамикой без признаков или симптомов разрыва при БНЛ, особенно в случаях, когда рассматривается терапия метотрексатом, лечение следует отложить до получения результатов последующей диагностики [183]. Если метотрексат используется, ложноположительный диагноз ВБ может привести к непреднамеренному прерыванию необнаруженной маточной беременности или тяжелой аномалии в любой выжившей беременности.

Американский конгресс акушеров и гинекологов (ACOG) рекомендовал назначать метотрексат только женщинам с «вероятной внематочной беременностью» (в отличие от «подтвержденной внематочной беременности») в тех случаях, когда ХГЧ последовательно контролировали для подтверждения того, что это изменение несовместимо с МБ (Practice Bulletin no. 94, переиздание 2014 г.). Однако в то время как ACOG определяет повышение ХГЧ менее чем на 53% в течение 48 ч как несовместимое с жизнеспособной МБ, Seeber и др. было показано, что при развивающейся МБ может иметь место значительно менее выраженный

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

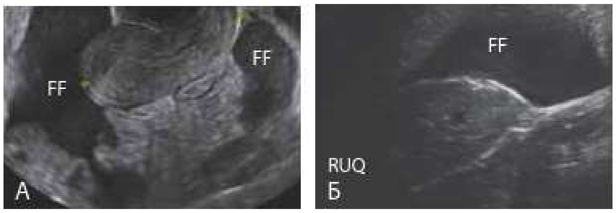


РИС. 35.49. Значимое количество свободной жидкости (FF), связанное с кровотечением или разрывом при внематочной беременности: А. Трансвагинальная сонография таза при FF выше уровня дна и с наличием в маточно-пузырном пространстве; **Б.** Еще одним маркером серьезного внутрибрюшного кровотечения является наличие жидкостного содержимого в правом верхнем квадранте (RUQ) в мешке Моррисона между печенью и почкой

начальный подъем ХГЧ, и повышение менее чем на 35% в настоящее время считается потенциально более надежным признаком замершей беременности у женщин с вероятной ВБ, когда рассматривается метотрексат [207]. Уровень прогестерона в сыворотке крови является хорошим показателем ранней развивающейся беременности, но плохим предиктором ее локализации. Уровень прогестерона менее 6 нг/мл (< 20 нмоль/л) имеет высокую положительную прогностическую ценность для замерших беременностей, в то время как уровень более 18,8 нг/мл (> 60 нмоль/л) тесно связан с развивающимися беременностями. Не выявлено ни одно значение уровня прогестерона для точной диагностики ВБ [191].

Не существует особого значения ТЭ, которое позволяло бы точно поставить диагноз ВБ [208]. Наличие небольшого количества эхогенной жидкости в дугласовом пространстве было отмечено у 28–56% женщин при ВБ, но не подтверждало разрыв маточных труб [191]. Небольшое количество неэхогенной жидкости в прямокишечно-маточном пространстве обычно обнаруживается как при маточной, так и при внематочной беременности [191]. В том случае, если при ТВУЗИ обнаружено большее количество жидкости, следует выполнить ТАУЗИ для исследования этой свободной жидкости. Обобщенное эмпирическое правило для оценки количества эхогенной свободной жидкости в малом тазу, которое наиболее соответствует кровотечению или разрыву при ВБ, заключается в том, что если жидкость в своде достигает уровня дна матки или присутствует в маточно-пузырном пространстве, то она является значимой [191]. Еще одним маркером серьезных интраабдоминальных кровотечений является наличие жидкостного содержимого в мешке Моррисона между печенью и почкой (*рис. 35.49*).

Внетрубная внематочная беременность

Внетрубные внематочные беременности составляют от 7 до 10% всех внематочных беременностей, однако они связаны с более высокой заболеваемостью, скорее всего, из-за их более позднего проявления и клинических проблем при постановке диагноза [209]. Сонографические критерии постановки диагноза ВБ приведены в *табл. 35.11*. Существует семь основных локализаций внетрубной ВБ, а именно интерстициальная, в роге матки, шеечная, в рубце после кесарева сечения, яичниковая, интрамуральная и в брюшной полости. Среди экспертов действительно существуют разногласия относительно того, следует

Табл. 35.11. Ультразвуковые критерии диагностики внематочной беременности

Вид ВБ	Ультразвуковые критерии
Трубная	1. Отсутствие плодного яйца в матке, показатели эндометрия вариабельны 2. Неоднородное объемное образование, или пустое плодное яйцо вне матки, или желточный мешок, или полюс плода ± сердечная деятельность во внематочном яйце
Интерстициальная	1. Дополнительная полость в матке 2. Продукты зачатия/плодное яйцо расположены в интерстициальной (в миометрии) части трубки, окруженной сплошным ободком миометрия 3. Признак интерстициальной линии (тонкая эхогенная линия, идущая от центрального эха полости матки к периферии интерстициального мешка)
В роге	1. Единственный интерстициальный участок маточной трубы в основном теле матки 2. Продукты зачатия/плодное яйцо подвижны и отделены от матки, окруженной миометрием 3. Сосудистая ножка, соединяющая плодное яйцо с однорогой маткой
Шеечная	1. Пустая полость матки 2. Бочкообразная шейка матки 3. Продукты зачатия/плодное яйцо ниже уровня внутреннего зева шейки матки 4. Отрицательный симптом скольжения органа
В рубце после кесарева сечения	1. Пустая полость матки 2. Продукты зачатия/плодное яйцо расположены кпереди на уровне внутреннего зева, покрывают предполагаемый участок рубца после предыдущего кесарева сечения в нижнем маточном сегменте 3. Отрицательный симптом скольжения органа 4. Данные о перитрофобластном потоке крови при цветовом доплеровском исследовании
В яичнике	1. Пустая полость матки 2. Кистозная структура с широким эхогенным кольцом на яичнике или внутри него, обычно видимая окруженной кортексом яичника и отделенная от желтого тела
Интрамуральная	1. Пустая полость матки 2. Продукты зачатия/плодное яйцо полностью окружены миометрием и отделены от полости эндометрия
Абдоминальная	1. Пустая полость матки 2. Нет признаков расширения фаллопиевой трубы или объемного образования в яичниках 3. Плодное яйцо, окруженное петлями кишечника и разделенное брюшиной 4. Высокая подвижность, подобная флуктуации жидкостного образования

Адаптировано из: Kirk E, Bottomley C, Bourne T: Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. *Hum Reprod Update* 20(2): 250–261, 2014.

World peace!

ли классифицировать беременность в рубце после кесарева сечения как форму ВБ или беременность с более высоким процентом осложнений, но внутриматочную; независимо от этого, такие беременности считаются сопряженными с более высокими рисками и признаются в сочетании с нетрубной ВБ вторичными по отношению к их известной экстремально высокой осложненности и проблемам в лечении. Часть риска связана с тем, что некоторые клиницисты использовали протоколы, разработанные для трубной ВБ, потому что они расширили смысл слова «эктопический» в диагнозе. Хотя критерии для постановки диагноза внетрубной внематочной беременности зафиксированы, необходимо позаботиться о том, чтобы избежать ошибочного диагноза ВБ, когда беременность в действительности маточная. Распространенным примером является нормальная маточная беременность с боковой имплантацией в седловидной матке, которая может быть ошибочно диагностирована как интерстициальная беременность [191]. Получение коронального изображения на 3D-УЗИ матки в этом контексте является неотъемлемой частью правильной диагностики, так как весь контур полости матки и интерстициальная часть маточной трубы могут быть идентифицированы в одном визуализированном изображении (*рис. 35.50, 35.51*; см. рис. 35.49). Еще одним важным отличием и часто пропускаемым диагнозом является дифференцировка беременности, расположенной в несоединенном роге матки (ВБ в роге матки), и развивающейся беременности, расположенной в однорогой матке (беременность в однорогой матке).

Трехмерное корональное изображение всей матки, включая наличие несоединенного рога матки, может помочь дифференцировать этот сложный клинический сценарий и помочь установить наличие внематочной беременности в роге матки.

Гетеротопическая беременность

Под гетеротопической беременностью понимают одновременное возникновение как внутриматочной, так и ВБ любой локализации. Ранее частота гетеротопической беременности при естественном зачатии оценивалась в 1 случай на 30 000 беременностей, но считается, что частота беременностей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, составляет от 1 до 3 случаев на 100 беременностей [191]. Гетеротопические беременности часто трудно диагностируются, обнаруживаются поздно, чаще после разрыва и, таким образом, связаны с гемоперитонеумом [210]. Наличие увеличенных яичников с множественными желтыми телами и/или перитонеальной жидкостью, ассоциированной с контролируемой гиперстимуляцией яичников, может еще больше затруднить идентификацию гетеротопической беременности. Поэтому в клинической практике важно помнить, что в естественном цикле визуализация МБ практически исключает наличие беременности в других отделах малого таза, но это может привести к ошибке, если зачатие произошло с помощью ВРТ, особенно у пациенток с жалобами на кровотечение и боль в первом триместре.

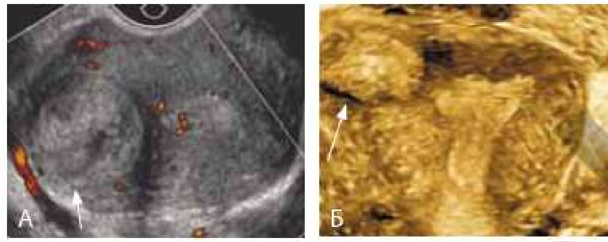


РИС. 35.50. Интерстициальная внематочная беременность: А. Поперечный вид матки с интерстициальной ВБ справа (*стрелка*); **Б.** Трехмерный корональный вид той же самой интерстициальной беременности, демонстрирующий ее внематочную локализацию с продуктами зачатия, расположенными в интерстициальной (интрамиометриальной) части трубы, окруженной непрерывным ободком миометрия. Существует отчетливая граница эха эндометрия и ткани при беременности (*стрелка*)

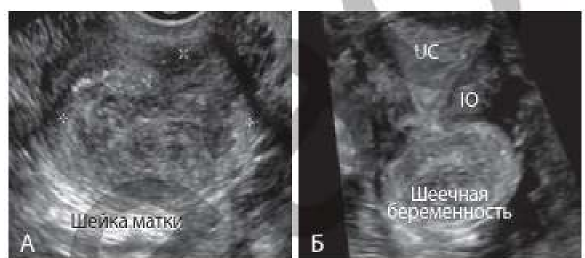


РИС. 35.51. Шеечная беременность: А. Поперечный вид шейки матки с гестационной тканью (ограниченной х-маркерами), заполняющей границы бочкообразной шейки матки; **Б.** 3D-корональный вид матки, демонстрирующий пустую полость матки (UC), продукты зачатия ниже уровня внутреннего зева (IO), и при динамическом обследовании ВБ не «скользит» в ответ на мягкое давление, оказываемое вагинальным зондом

Диагностика невынашивания беременности

Выкидыш — наиболее распространенное осложнение беременности на ранних сроках и встречается в 15–20% случаев клинически подтвержденных беременностей [211]. Важным аспектом оказания медицинской помощи на ранних сроках беременности является различие между определяющими сонографическими признаками прервавшейся беременности и подозрительными, но не диагностическими признаками прерывания беременности, которые, таким образом, требуют дальнейшей оценки для установления окончательного диагноза. Термин «внутриматочная беременность неопределенной жизнеспособности» используется, когда ТВУЗИ демонстрирует внутриматочное расположение ПЯ без эмбрионального сердечного ритма без каких-либо определений, согласующихся с несостоятельностью беременности (*рис. 35.52–35.54*). Чтобы установить жизнеспособность беременности, женщин просят повторно явиться на УЗИ через определенный промежуток времени, дабы задокументировать установление развивающейся беременности. Обзор, опубликованный в New England Journal of Medicine на основе рекомендаций группы экспертов и спонсируемый Обществом радиологов в области ультразвука (SRU), высветил риски неправильной диагностики ранней беременности и рекомендовал критерии для диагностики выкидыша [183]. Критерии точной диагностики выкидыша на ТВУЗИ, согласно консенсусу SRU, заключаются в следующем:

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/



РИС. 35.52. Беременность в рубце от кесарева сечения, диагностированная на сроке 11 недель и 3 дня беременности: А. Трансвагинальная сонография; **Б.** Трансабдоминальное сканирование, демонстрирующее пустую матку и плодное яйцо, расположенное кпереди на уровне внутреннего зева. Обратите внимание, что беременность выступает в рубец от кесарева сечения



РИС. 35.53. Диагностированный выкидыш. Трансвагинальная сонография: **А.** Продольный вид матки; **Б.** Поперечный вид матки. Демонстрируется прервавшаяся беременность у пациентки, обследованной в 10 недель и 5 дней от последнего менструального цикла, с пустым ПЯ, со средним размером ПЯ 27,3 мм



РИС. 35.54. Выкидыш, диагностированный на основе критериев: А. Копчиково-теменной размер ≥ 7 мм; **Б.** Отсутствие эмбриональной сердечной деятельности

1) средний диаметр пустого ПЯ 25 мм или более;
2) эмбрион с КТР 7 мм и более без видимой активности;
3) отсутствие эмбриона с эмбриональным сердцебиением через 2 недели или более после сканирования, которое показало наличие ПЯ без желточного мешка;
4) отсутствие эмбриона с сердцебиением через 11 дней или более после сканирования, которое показало наличие ПЯ с желточным мешком.

Рекомендации SRU были впоследствии подтверждены в проспективном многоцентровом наблюдательном исследовании с участием 2845 женщин, беременных на момент обращения, с первичным диагнозом маточной беременности неизвестной жизнеспособности, а затем прослеженной в течение первого триместра с повторным ультразвуковым исследованием, с окончательным результатом определения жизнеспособности беременности на сроке от 11 до 14 недель (*табл. 35.12*). Заявленные цели настоящего исследования состояли в том, чтобы подтвердить изменения в гайдлайне SRU путем установления эффективности отсекающих значений среднего диаметра ПЯ и КТР эмбриона для диагностики невынашивания беременности с высоким уровнем достоверности [212].

Заявленные вторичные конечные точки состояли в том, чтобы изучить взаимосвязь срока гестации и среднего диаметра ПЯ и значений КТР и определить оптимальные интервалы между сканированием и повторным сканированием, которые однозначно диагностируют замершую беременности. Срок гестации устанавливали на первом этапе беременности и либо рассчитывали исходя из последней менструации, основанной на первой дате последней менструации либо на дате переноса в рамках лечения бесплодия.

Авторы сонографических критериев для определения диагноза невынашивания беременности подтвердили несколько рекомендаций, приведенных в консенсусном документе SRU, но предложили дополнительные рекомендации в отношении выявления нежизнеспособности при первичном сканировании, когда учитывается срок гестации, и оптимального интервала времени между ультразвуковыми исследованиями для диагностики замершей беременности (см. табл. 35.12) [212].

Заключение

В заключение следует отметить, что «одновизитный» или «основной» подход в ультразвуковой диагностике у пациентки со снижением фертильности предполагает диагностически точный, действенный и экономически эффективный инструмент для обследования. Технологические достижения и усовершенствования трансвагинальных зондов высокого разрешения позволяют проводить детальную оценку структуры органов малого таза, а также предоставляют возможности для оценки функционального состояния, например, в случае диагностики ОР или СПКЯ.

Эволюция объемной 3D/4D-визуализации может обеспечить получение изображений, сопоставимых по качеству и проекциям с МРТ и КТ, и позволяет создавать сотни изображений, которые могут оценить детали структурной анатомии малого таза, как это имеет место в случае дифференциации варианта аномалии мюллеровых производных. При «одновизитном» ультразвуковом исследовании пациентки со снижением фертильности проходимость маточных труб может быть оценена с высокой диагностической точностью по сравнению как с ГСГ, так и с лапароскопией с хромотубацией. Ультразвук играет решающую роль в выявлении возможной структурной основы АМК, такой как полипы, аденомиоз, лейомиомы, а также в выявлении злокачественных новообразований эндометрия. Динамическая ультразвуковая оценка состояния органов малого таза улучшает диагностику эндометриоза и тазовых спаек при обнаружении феномена скольжения тазового органа, выявлении эндометриом и гемосальпинкса,

Табл. 35.12. Предложенные диагностические критерии замершей беременности по Preisler и др.

Рекомендации по точной диагностике невынашивания беременности по Preisler и др. Соответствие критериям SRU при первичном обследовании	Положительное прогностическое значение (%, 95% ДИ)*	Специфичность (%, 95% ДИ)*
Отсутствие визуализации эмбриона или желточного мешка (пустое плодное яйцо), средний диаметр плодного яйца ≥ 25 мм	12/12 (100, 73,5–100)	364/364 (100, 99–100)
Наличие эмбриона без сердечной деятельности и копчико-теменным размером ≥ 7 мм	17/17 (100, 80,5–100)	110/100 (100, 96,7–100)
Предложенные новые дополнительные критерии *При первичном обследовании*		
Эмбрион с копчико-теменным размером ≥ 3 мм при сроке гестации ≥ 70 дней	102/102 (100, 96,4–100)	87/87 (100, 95,8–100)
Отсутствие визуализации эмбриона: средний диаметр плодного яйца ≥ 18 мм и срок гестации ≥ 70 дней (10 недель) со дня известной последней менструации	52/52 (100, 93,2–100)	907/907 (100, 99,6–100)
При повторном обследовании		
Отсутствие визуализации эмбриона (с видимым желточным мешком или без него) со средним диаметром плодного яйца ≥ 12 мм и через не менее чем 7 дней отсутствие эмбриона с видимой сердечной деятельностью	130/130 (100, 97,2–100)	150/150 (100,97,6–100)
Отсутствие визуализации эмбриона (с видимым желточным мешком или без него) со средним диаметром гестационного мешка < 12 мм и не менее чем через 14 дней: сердечная деятельность эмбриона отсутствует, а средний диаметр плодного яйца не удвоился	41/41 (100, 91,4–100)	478/478 (100, 99,2–100)
Наличие эмбриона (независимо от копчиково-теменного размера) без сердцебиения и все еще без видимой сердечной деятельности по крайней мере через 7 дней	191/191 (100, 98,1–100)	103/103 (100, 96,5–100)

*Для доверительных интервалов, когда проценты были равны 100% (или 0%), использовался модифицированный подход модели Джеффриса. В остальных случаях использовался стандартный подход модели Джеффриса.
SRU — Общество радиологов в области ультразвука. (Модифицировано из: Preisler J, Kopeika J, Ismail L, et al: Defi ning safe criteria to diagnose miscarriage: prospective observational multicentre study. *BMJ* 351:h4579, 2015.)

а также возможного наличия глубоко инвазивного эндометриоза, присутствующего в переднем и заднем отделах и связанного с выраженными тазовыми спайками. ТВУЗИ играет решающую роль в установлении срока гестации, жизнеспособности и выявлении трубной и нетрубной ВБ.

Таким образом, всесторонние знания и навыки в использовании ультразвукового исследования необходимы в современной практике репродуктивной медицины и лечении бесплодия.

Основная библиография

Baak JP, Mutter GL, Robboy S, et al: The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer* 103 (11): 2304–2312, 2005.

Barnhart K, van Mello NM, Bourne T, et al: Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *Fertil Steril* 95 (3): 857–866, 2011.

Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, et al: Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *N Engl J Med* 369 (15): 1443–1451, 2013.

Fanchin R, Righini C, Olivennes F, et al: Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 13 (7): 1968–1974, 1998.

Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, et al: The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Gynecol Surg* 13: 1–16, 2016.

Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, et al: Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 48 (3): 318–332, 2016.

James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, et al: Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 158 (2): 124–134, 2011.

Kirk E, Bottomley C, Bourne T: Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. *Hum Reprod Update* 20 (2): 250–261, 2014.

Leone FP, Timmerman D, Bourne T, et al: Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 35 (1): 103–112, 2010.

Munro MG, Critchley HO, Broder MS, et al: FIGO classifi cation system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 113 (1): 3–13, 2011.

Preisler J, Kopeika J, Ismail L, et al: Defining safe criteria to diagnose miscarriage: prospective observational multicentre study. *BMJ* 351: h4579, 2015.

Seeber BE, Sammel MD, Guo W, et al: Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 86 (2): 454–459, 2006.

Seshadri S, El-Toukhy T, Douiri A, et al: Diagnostic accuracy of saline infusion sonography in the evaluation of uterine cavity abnormalities prior to assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update* 21 (2): 262–274, 2015.

Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, et al: Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16 (5): 500–505, 2000.

Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, et al: Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 46 (3): 284–298, 2015.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ГЛАВА 36

Контрацепция

Кортни А. Шрайбер
Курт Барнхарт

Введение

- 45% беременностей в США незапланированны.
- Наиболее распространенным методом контрацепции являются оральные контрацептивы.
- Использование методов обратимой контрацепции длительного действия (LARC) лимитировано их стоимостью, ограниченной доступностью и необходимостью в обучении правильному применению. Устранение этих барьеров приводит к резкому увеличению использования данных методов.

Современные методы контрацепции в значительной степени способствовали снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности, а также позволили женщинам вносить больший вклад в развитие общества. Однако эффективное использование этих методов не было полностью реализовано; об этом говорит тот факт, что около 45% всех беременностей в США (приблизительно 3 млн беременностей в год) являются незапланированными [1]. Незапланированная беременность негативно влияет как на здоровье матери, так и на здоровье ребенка, ограничивает образовательный потенциал женщин и требует значительных финансовых затрат как со стороны конкретного человека, так и со стороны общества [2].

По данным Бюро переписи населения США, 62 млн женщин в Америке находятся в детородном возрасте (от 15 до 44 лет), подавляющее большинство из них ведут активную сексуальную жизнь и пытаются избежать незапланированной беременности. К увеличению числа незапланированных беременностей приводят два фактора: неиспользование средств контрацепции или их неэффективное использование [3].

В *табл. 36.1* показаны изменения в использовании контрацептивов в США с течением времени. В таблице видно, что, хотя использование длительной контрацепции растет, эти методы по-прежнему меньше применяются среди женщин в США. Оральные контрацептивы являются наиболее часто используемым методом среди подростков и молодых девушек в возрасте 20 лет, которые никогда не были замужем и имеют по крайней

Табл. 36.1. Процентное распределение и число пользователей методов контрацепции (в тысячах) в возрасте 15–44 лет в Соединенных Штатах с 1982 по 2008 г.

	1982		1988		1995		2008	
Метод	**%**	**Кол-во**	**%**	**Кол-во**	**%**	**Кол-во**	**%**	**Кол-во**
Стерилизация	34,1	10 295	39,2	13 686	38,6	14 942	37,0	14 200
женская	23,2	6998	27,5	9614	27,7	10 727	27,1	10 400
мужская	10,9	3298	11,7	4069	10,9	4215	9,9	3800
Таблетки	28,0	8431	30,7	10 734	26,9	10 410	28,0	10 700
Импланты	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	1,3	515	1,1	400
Инъекционные контрацептивы*	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	3,0	1146	3,2	1200
Внутриматочные контрацептивы	7,1	2153	2,0	703	0,8	310	5,5	2100
Диафрагмы	8,1	2436	5,7	2000	1,9	720	—	—
Мужские презервативы	12,0	3608	14,6	5093	20,4	7889	16,1	6200
Спермициды	2,4	711	1,1	371	0,4	161	—	—
Периодическое воздержание	3,9	1166	2,3	806	2,3	883	0,9	300
Прерванный половой акт	2,0	588	2,2	778	3,0	1178	5,2	2000
Другое**	2,5	754	2,1	733	1,3	508	0,4	200
Итого	100,0	30 142	100,0	34 912	100,0	38 663	100,0	38 241

*Кольца и пластыри включены в ряд данных за 2008 г. **Другие методы включают: методы экстренной контрацепции, женские презервативы, спермицидные пенки, шеечные колпачки, контрацептивные губки, суппозитории, специальные гели или кремы (без диафрагм) и другие методы. (Данные предоставлены с согласия Института Гутмахера.)

World peace!

мере среднее образование. Женщины с низким уровнем дохода в 2 раза чаще, чем женщины с более высоким уровнем дохода, выбирают инъекции депо-медроксипрогестерона ацетата (ДМПА). 50% женщин в возрасте от 40 до 44 лет, использующих методы контрацепции, выбрали стерилизацию.

Доля женщин, которые используют тот или иной метод контрацепции при первом половом акте, в последнее время удвоилась и в настоящее время составляет 79%. Большинство предохраняющихся пар при первом половом акте используют презервативы. Подростки, которые не используют контрацептивы при первом половом акте, в 2 раза чаще становятся родителями, чем подростки, которые используют тот или иной метод контрацепции [2, 4–6].

Как показано в табл. 36.1, использование контрацептивов среди женщин в США в целом возросло. Несмотря на то что LARC были непопулярными методами контрацепции среди женщин в США в течение многих лет, в последнее время отмечается рост их использования. Согласно результатам крупного проспективного когортного исследования The Contraceptive CHOICE Project, проводимого Университетом Вашингтона в Сент-Луисе, 75% женщин выбирали методы LARC при отсутствии финансовых барьеров, ограничений в доступности метода и информированности. Подростки выбирали методы LARC почти так же часто, как и взрослые женщины. Женщины всех возрастных групп реже отказывались от использования этих методов и чаще выражали удовлетворение от их использования в течение 12 месяцев; в результате было отмечено снижение показателей незапланированной беременности [7].

Результативность и эффективность методов контрацепции

- Под результативностью метода понимается то, насколько хорошо метод действует при надлежащем применении. Под эффективностью метода понимается его действенность при типичном применении.
- Индекс Перля — это число незапланированных беременностей на 100 женщин, использующих метод контрацепции в течение года.

Термин *«результативность»* подразумевает способность контрацептива предохранять от беременности в условиях клинического исследования или при надлежащем применении. Под термином *«эффективность»* понимают способность контрацептива предохранять от беременности при типичном использовании метода. Также эти термины используют в значении *«частота неудач при надлежащем применении метода»* и *«частота неудач при типичном применении метода»* соответственно. В *табл. 36.2* показаны различия в частоте неудач при надлежащем применении и частоте неудач при типичном применении для каждого метода контрацепции.

В клинических исследованиях измерение частоты неудач методов контрацепции проводится при помощи индекса Перля или метода Life Table Analysis. Индекс Перля — это число незапланированных беременностей на 100 женщин, использующих метод контрацепции в течение года. За знаменатель берется общее число месяцев или циклов от начала использования метода до конца наблюдения или использования метода. Метод Life Table Analysis подразумевает подсчет числа неудач за каждый месяц использования метода и позволяет определить суммарное число неудач при какой-либо конкретной продолжительности использования метода. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) поясняет, что индекс Перля не учитывает последствия от неудач в использовании метода, которые могут возникать с течением времени [8]. Метод Life Table Analysis, определяющий эффективность средств контрацепции, считается актуарным. Поскольку существует множество факторов, влияющих на использование методов контрацепции, оценка их эффективности может вызывать трудности.

Методы обратимой контрацепции длительного действия (LARC)

- LARC — это обратимые методы, которые действуют в течение длительного времени и не требуют дополнительных действий со стороны пользователя.
- Методы, доступные в США, включают гормональные и медь-содержащие внутриматочные контрацептивы (ВМК) и подкожные гормональные импланты.
- Повышение доступности и использования LARC может привести к значительному снижению частоты незапланированных беременностей в США.

Внутриматочные контрацептивы

Внутриматочные контрацептивы являются обратимым методом регулирования рождаемости, который широко используется во всем мире. Преимущества ВМК заключаются в высоком уровне эффективности и результативности метода, отсутствии сопутствующих метаболических нарушений и возможности длительного использования. Для долгосрочного использования от пользователя необходимо лишь однократное принятие решения. В США в последнее время наблюдается рост использования ВМК [9]. Если данная динамика сохранится, то вполне вероятно, что использование ВМК приведет к снижению показателей незапланированной беременности в США [10]. Основным препятствием для широкого использования данного метода является его стоимость.

В настоящее время на рынке США представлены два вида внутриматочных контрацептивов: медь-содержащие ВМК и левоноргестрел-содержащие ВМК.

Медь-содержащие внутриматочные контрацептивы

В США ВМК Т380А (ParaGard®) является единственным медь-содержащим ВМК на рынке. ВМК Multiload CU375® широко используется в Европе. Каркас ВМК Т380А выполнен из полиэтилена и имеет длину 36 мм по вертикали и 32 мм по горизонтали. Количество меди в ВМК указывается числом в его названии

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 36.2. Доля женщин с незапланированной беременностью в течение первого года типичного и надлежащего применения контрацепции и процент женщин, продолживших применение методов к концу первого года, данные по США

Метод	Типичное применение*	Надлежащее применение**	% женщин, продолживших использование метода к концу первого года***
	Женщины с незапланированной беременностью в течение первого года использования метода, %		
Контрацептивы не применялись[1]	85	85	42
Спермицидные средства[2]	29	15	43
Прерванный половой акт	27	4	51
Периодическое воздержание	25	—	—
Календарный метод	—	9	—
Овуляторный метод	—	3	—
Симптомотермальный метод[3]	—	2	—
Постовуляторный метод	—	1	—
Шеечные колпачки[4]			
Рожавшие женщины	32	26	46
Нерожавшие женщины	16	9	57
Контрацептивная губка			
Рожавшие женщины	32	20	46
Нерожавшие женщины	16	9	57
Диафрагмы[4]	16	6	57
Презервативы[5]			
Женские	21	5	49
Мужские	15	2	53
Комбинированные оральные контрацептивы и мини-таблетки	8	0,3	68
Гормональный пластырь Evra®	8	0,3	68
Влагалищное кольцо NuvaRing®	8	0,3	68
Медроксипрогестерона ацетат Depo-Provera®	3	0,3	56
Ежемесячные инъекционные контрацептивы Lunelle®	3	0,05	56
Внутриматочные контрацептивы			
Progestasert® (прогестаген)	2	1,5	81
Paragard® (Cu)	0,8	0,6	78
Mirena® (ЛНГ)	0,1	0,1	81
Импланты Norplant® и Norplant-2®	0,05	0,05	84
Женская стерилизация	0,5	0,5	100
Мужская стерилизация	0,15	0,1	100

Таблетки для экстренной контрацепции: прием таблеток в течение 72 ч после незащищенного полового акта снижает риск наступления незапланированной беременности как минимум на 75%[6].
Метод лактационной аменореи (МЛА): высокоэффективный временный метод контрацепции[7].

*Процент незапланированных беременностей среди пар, использующих данный метод в течение первого года (необязательно впервые) при типичном применении, при условии, что они не прекращали использовать метод по какой-либо причине; **Процент незапланированных беременностей среди пар, использующих данный метод в течение первого года (необязательно впервые) постоянно и правильно, при условии, что они не прекращали использовать метод по какой-либо причине; ***Процент пар, которые предохраняются от беременности и продолжают использовать метод в течение более одного года.

[1]Процент женщин, у которых наступила беременность, в столбцах 2 и 3 основан на данных, полученных при наблюдении женщин, не использующих или прекративших использование методов контрацепции для того, чтобы забеременеть. В этих популяциях в 89% случаев беременность наступает в течение первого года. Эти данные были немного занижены (до 85%), чтобы показать процент женщин, у которых может наступить беременность в течение одного года после полной отмены обратимой контрацепции.

[2] Пены, кремы, гели, вагинальные суппозитории и пленки.

[3] Метод оценки цервикальной слизи (так называемый овуляторный), применяемый совместно с календарным методом в предовуляторный период и данными о базальной температуре после овуляции.

[4] Со спермицидным кремом или гелем.

[5] Без спермицидов.

[6] Инструкция предписывает прием первой дозы в течение 120 ч после незащищенного полового акта, а второй дозы — через 12 ч после первого приема. Обе дозы таблеток под торговой маркой Plan B® можно принимать одновременно. Таблетки под торговой маркой Plan B® (1 доза — 1 белая таблетка) и Preven® (1 доза — 2 синие таблетки) являются единственными продуктами, специально предназначенными для экстренной контрацепции. FDA в дополнение к вышеперечисленным объявило следующие 17 оральных контрацептивов безопасными и эффективными для экстренной контрацепции: Ogestrel® или Ovral® (1 доза — 2 белые таблетки), Alesse®, Lessina®, или Levlite® (1 доза — 5 розовых таблеток), Levlen® или Nordette® (1 доза — 4 светло-оранжевые таблетки), Cryselle®, Levora®, Low-Ogestrel®, или Lo/Ovral® (1 доза — 4 белые таблетки), Tri-Levlen® или Triphasil® (1 доза — 4 желтые таблетки), Portia® или Trivora® (1 доза — 4 розовые таблетки), Aviane® (1 доза — 5 оранжевых таблеток) и Empresse® (1 доза — 4 оранжевые таблетки).

[7] Однако для поддержания эффективной защиты от незапланированной беременности необходимо сменить метод контрацепции сразу после завершения менструации, при уменьшении частоты и продолжительности грудного вскармливания, при переходе на искусственное вскармливание или по достижении ребенком 6-месячного возраста. ВМК — внутриматочный контрацептив; МЛА — метод лактационной аменореи. (Источник: Trussell J: Chapter 13. In Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, et al, editors: Contraceptive Technology, 18th rev. New York, 2004, Ardent Media.)

и соответствует сроку действия. Поскольку медь со временем растворяется, ВМК необходимо заменить по истечении его срока действия. Количество ежедневно растворяемой меди меньше, чем рекомендованная суточная норма ее потребления. Утвержденный США срок службы медь-содержащего ВМК T380A — 10 лет, однако имеются доказательства, что данный ВМК эффективен в течение минимум 12 лет [11].

MedWorld peace!

При использовании медь-содержащих ВМК наблюдается менее 1% неудач в год, а суммарное число неудач за 10 лет составляет 2–6%. В ходе крупного исследования, проведенного ВОЗ, было установлено, что суммарное число неудач при использовании ВМК T380A за 12 лет составило 2,2%, что составляет в среднем 0,18% в год за период использования ВМК в течение 12 лет [11]. Показатель неудач данного контрацептива равен показателю неудач метода женской стерилизации.

Механизм действия медь-содержащих ВМК является комплексным. Основной принцип действия заключается в сперматотоксичности ионизированной меди при ее попадании во внутриматочную среду, что приводит к снижению подвижности сперматозоидов, подавляет их акросомную реакцию и препятствует оплодотворению яйцеклетки. В качестве дополнительного контрацептивного эффекта выступает деструкция ооцитов и эмбрионов. Воздействие на эндометрий приводит к воспалительной реакции, токсичной для эмбрионов, и снижает способность даже качественных бластоцист к имплантации [12].

У некоторых пользователей медь-содержащих ВМК могут возникать побочные эффекты в виде нерегулярных, обильных или длительных кровотечений, особенно в первые месяцы использования ВМК. Объем кровопотери может вырасти на 74%, а усиление болезненности менструаций заставляет 9% женщин прекратить применение в течение 3 лет использования. Считается, что увеличение обильности кровотечений связано с увеличением концентрации простагландинов в эндометрии. Имеются доказательства эффективности НПВС в профилактике и лечении обильных кровотечений. Также была выявлена эффективность антифибринолитических и антидиуретических препаратов [13].

Гормональные внутриматочные контрацептивы

Доступные на данный момент в США гормональные ВМК представляют собой устройства Т-образной формы, которые содержат левоноргестрел (ЛНГ-ВМК) (Mirena®, Kyleena®) .

ЛНГ-ВМК торговой марки Mirena® размером 32 мм по горизонтали и 32 мм по вертикали имеет силиконовый резервуар, содержащий 52 мг левоноргестрела. В первое время высвобождение левоноргестрела составляет 20 мкг/день, в результате чего его содержание в крови доходит до 150–200 пг/мл [14]. Концентрация левоноргестрела в крови уменьшается с каждым годом использования ВМК. Срок действия ЛНГ-ВМК Mirena® рассчитан по крайней мере на 5 лет [15].

ЛНГ-ВМК торговой марки Kyleena® представляет собой устройство размером 30 мм на 28 мм, содержащее 19,5 мг левоноргестрела. В 2016 г. данное устройство было одобрено FDA для 5-летнего использования. Исследования *in vivo* показали, что ежедневое высвобождение левоноргестрела в данном устройстве составляет 9 мкг/день, при этом количество высвобождаемого гормона уменьшается с течением времени [18].

Механизм действия ЛНГ-ВМК заключается в сгущении цервикальной слизи и изменении слизистой оболочки матки. Густая цервикальная слизь препятствует прохождению сперматозоидов по цервикальному каналу матки. В эндометрии образуется большая концентрация прогестагенов, что позволяет эндометрию оставаться тонким и непролиферативным. Реакция на инородное тело также создает неблагоприятную среду для сперматозоидов и яйцеклетки. Хотя в целом частота овуляций снижается при использовании ЛНГ-ВМК, это не является основным механизмом действия; у женщин на фоне применения ВМК может наблюдаться разнообразный характер овуляций. Восстановление фертильности после удаления ЛНГ-ВМК происходит с той же скоростью, что и при прекращении использования барьерных методов контрацепции [19, 20]. Частота исходов беременностей, наступивших после удаления ЛНГ-ВМК, в том числе родов в срок, самопроизвольных абортов и внематочных беременностей, не отличается от таковой в общей популяции.

Рекомендации по введению внутриматочного контрацептива

Перед введением ВМК следует обсудить с пациенткой следующие вопросы: сроки введения, ожидаемые изменения в характере менструальных кровотечений, возможные побочные эффекты и предполагаемая длительность использования контрацептива. ВМК практически не имеет противопоказаний. Данным методом контрацепции могут пользоваться рожавшие и нерожавшие женщины любого возраста, которые не планируют беременность в долгосрочной перспективе [10].

Введение ВМК в период менструации имеет несколько преимуществ, включая небольшое раскрытие и размягчение шейки матки, уменьшение объема кровотечения после введения ВМК, так как менструация на этот момент уже близка к завершению, и уверенность в том, что женщина не беременна. Тем не менее ВМК можно вводить в любой период цикла, если есть основания полагать, что женщина не беременна. Медь-содержащие ВМК являются эффективным посткоитальным методом контрацепции, поэтому их можно ввести вскоре после незащищенного полового акта и продолжить использовать в течение длительного времени [21, 22].

Характер менструальных кровотечений может изменяться при использовании обоих видов ВМК. В 55% случаев использование T380A приводит к увеличению объема менструальных кровотечений [23]. Наиболее выраженно данные изменения проявляются в первые месяцы использования T380A, поэтому для снижения данного неблагоприятного эффекта некоторым пациентам можно рекомендовать принимать во время менструаций препараты железа и ингибиторы простагландинсинтетазы.

Использование ЛНГ-ВМК, наоборот, приводит к значительному снижению менструальной кровопотери примерно до 5 мл за цикл [24]. Изменения в характере кровотечений при использовании ЛНГ-ВМК непостоянны. Как правило, в течение первых месяцев использования ВМК могут приводить к нерегулярным кровянистым выделениям вследствие неравномерного истончения эндометрия. Со временем, кровотечения становятся менее продолжительными, при этом у 20% женщин при использовании ВМК в течение года возникает аменорея

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

(отсутствие менструальных кровотечений) [15]. У женщин, у которых продолжаются менструальные кровотечения при использовании ЛНГ-ВМК, они становятся менее обильными, длительными и болезненными либо проявляются в виде мажущих кровянистых выделений. Если женщину беспокоит нерегулярный характер кровотечений вследствие введения ЛНГ-ВМК, можно рекомендовать ей прием напроксена для смягчения симптома. Также доказана эффективность малых доз мифепристона, однако соответствующие дозировки этого препарата недоступны в США [13].

К редким, но возможным осложнениям можно отнести экспульсию ВМК, развитие инфекций и перфорацию матки. Наиболее частым из них является экспульсия ВМК, и хотя это не является опасным для здоровья, своевременное выявление экспульсии позволяет женщине вовремя начать использование вспомогательного метода контрацепции и избежать незапланированной беременности. Факторами риска для экспульсии выступают отсутствие родов в анамнезе, меноррагия, уже случавшаяся экспульсия, возраст менее 20 лет, введение ВМК сразу после аборта на втором триместре или введение ВМК вскоре после родов [9, 25, 26]. Риск экспульсии составляет 3–10% в каждый год использования ВМК. Для наиболее раннего обнаружения экспульсии женщине рекомендуется проверять наличие и расположение нитей ВМК каждый месяц и обращать особое внимание на другие возможные признаки.

В течение первых 20 дней после введения ВМК возможно временное увеличение риска развития инфекций [19]. Вероятнее всего, это связано с попаданием бактерий в верхние отделы полового тракта при введении ВМК или при зондировании матки. Однако со временем вероятность развития воспалительного заболевания органов малого таза у женщин с ВМК становиться такой же, как и в популяции в целом. Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) сообщают, что женщинам, которые прошли скрининг на гонококковую и хламидийную инфекцию в соответствии с текущими рекомендациями, нет необходимости проводить дополнительные обследования перед введением ВМК. Если женщина не проходила скрининг, его можно провести непосредственно перед введением ВМК. Если тест дал положительный результат на инфекцию, женщине может быть назначено соответствующее лечение без необходимости удаления ВМК. Наличие гонококковой или хламидийной инфекции, гнойного цервицита или воспаления органов малого таза является противопоказанием к введению ВМК, однако если ВМК уже введен, необходимости в его удалении нет [27, 28]. Как и другим пользователям небарьерных методов контрацепции, пациенткам с ВМК следует объяснить, что данный метод не защищает их от инфекций, передающихся половым путем, поэтому при наличии высокого риска заражения им следует дополнительно использовать презервативы.

Перфорация матки является еще одним возможным, но довольно редким осложнением введения ВМК. Вероятность перфорации составляет 1 на 3000 случаев введения ВМК [29]. Риск появляется вследствие введения устройства в полость матки вслепую. В каждом случае, когда ВМК оказывается вне полости матки, его необходимо удалить, даже если у пациентки отсутствуют какие-либо симптомы. Нахождение медь-содержащих ВМК или ЛНГ-ВМК в брюшной полости связано с развитием таких осложнений, как спаечный процесс в брюшной полости и кишечная непроходимость [30].

Несмотря на то что исключительно грудное вскармливание обеспечивает эффективный контрацептивный эффект в течение первых 6 месяцев после родов, многие кормящие женщины не могут придерживаться необходимого режима или желают использовать дополнительные методы контрацепции. Хотя риск перфорации матки при введении ВМК невысок, у кормящих женщин данный риск в 6–10 раз выше, чем у рожавших женщин, которые не кормят грудью. Однако грудное вскармливание не повышает риск других осложнений, таких как экспульсия, удаление ВМК из-за кровотечений, болей или разрыва шейки матки. Кормящие женщины переносят медь-содержащие ВМК так же хорошо, как и другие негормональные методы контрацепции, и у них наблюдается меньше побочных эффектов, чем у женщин, использующих вагинальные кольца или подкожные импланты. ВМК не влияет на выработку грудного молока, продолжительность грудного вскармливания или развитие ребенка [31].

Поскольку ВМК является достаточно эффективным средством контрацепции, вероятность забеременеть при его использовании очень мала. Однако если женщина все же забеременела и при этом контрацептив не был своевременно удален, то с вероятностью 55% у нее может случиться самопроизвольный аборт, что примерно в 3 раза выше по сравнению с беременностью без использования ВМК. Если женщина хочет сохранить беременность, ВМК необходимо удалить. Удаление ВМК под контролем УЗИ или другого метода визуализации повышает безопасность процедуры и облегчает удаление, не подвергая риску беременность [29, 32].

Помимо профилактики развития рака эндометрия и шейки матки, ЛНГ-ВМК уменьшает выраженность менструальных симптомов, объем кровотечений, боли при аденомиозе и эндометриозе, обеспечивает профилактику гиперплазии эндометрия [33].

Контрацептивные импланты

Импланты обеспечивают длительный контрацептивный эффект. Для их введения не требуется гинекологический осмотр, и возможность их использования не зависит от размера или формы матки. Подкожные импланты были впервые представлены на рынке США в 1990 г. торговой маркой Norplant®, одобренной FDA. Norplant® — это имплант, высвобождающий прогестаген, состоящий из 6 капсул, содержащих в общей сложности 216 мг левоноргестрела. Контрацептивный эффект данного импланта длится более 9 лет. Несмотря на то, что Norplant® более недоступен на рынке США, он широко используется в других странах.

Nexplanon® является единственным подкожным имплантом, доступным на рынке США. Nexplanon® (и его предшественник Implanon®) — это только прогестаген-содержащий имплант, который содержит 68 мг

Monolit pogace!

3-кетодезогестрела (этоногестрел) в одном гибком стержне длиной 4 см. Он высвобождает 60–70 мг этоногестрела в день, при этом количество высвобождаемого гормона со временем уменьшается [34]. Nexplanon® можно вводить в период до 5 дней с начала менструального цикла или при отрицательном результате на ХГЧ, если у женщины в данный момент нет менструальных кровотечений. Данный имплант одобрен FDA для использования в течение 3 лет, однако существуют доказательства его эффективности на протяжении 4 лет [35]. Введение импланта происходит в амбулаторных условиях: стрежень вводят подкожно в верхнюю часть плеча при помощи троакара, который поставляется в комплекте с имплантом. Nexplanon® (но не Implanon®) является рентгеноконтрастным, что позволяет облегчить извлечение, если расположение импланта трудно определить визуально и пальпаторно.

Основной механизм действия подкожного импланта заключается в блокировании овуляции путем подавления выброса ЛГ в середине цикла. Подавление овуляции начинается уже через 8 ч после введения импланта, а прекращается в течение 3–4 недель после его удаления [36]. В результате использования любого пргестаген-содержащего метода происходят сгущение цервикальной слизи и децидуализация эндометрия. Воздействие на слизистую оболочку матки вызывает нерегулярные кровотечения, которые впоследствии могут сталь более скудными или прекратиться вовсе (аменорея). В результате клинических исследований было выявлено, что частота возникновения аменореи вследствие введения импланта с этоногестрелом составляет 50%. Увеличение частоты и интенсивности кровотечений происходили в 20% случаев [37–39].

Исследования показали, что аномальные кровотечения могут стать причиной отказа от метода в течение первых 2 лет использования в 23% случаев. Тем не менее пользователи одностержневого импланта с эторногестрелом чаще сообщают о снижении частоты и интенсивности кровотечений с каждым циклом по сравнению с пользователями Norplant® [39, 40]. Если женщину беспокоят нерегулярные кровотечения на фоне использования импланта с этоноргестрелом, ей можно назначить мефенаминовую кислоту, мифепристон с эстрадиолом или доксициклином, только доксициклин или тамоксифен [13, 41]. Наиболее распространенными побочными эффектами после введения импланта являются акне, болезненность молочных желез и головная боль [38]. В редких случаях возможно отторжение и миграция имплланта, включая миграцию в легочную артерию вследствие ошибочного введения в кровеносный сосуд. Если имплант не пальпируется, необходимо определить место его расположения и удалить [42].

Импланты с этоноргестрелом можно безопасно вводить сразу после родов женщинам, как желающим, так и не желающим кормить грудью. Данный метод имеет самый продолжительный контрацептивный эффект по сравнению с другими методами, используемыми после родов [27, 43]. Он также одобрен для использования сразу после самопроизвольного прерывания беременности или аборта. Как показывают данные, концентрация этоноргестрела позволяет осуществлять эффективную контрацепцию независимо от ИМТ, поэтому Nexplanon® эффективен и безопасен для женщин с любой массой тела [35, 44].

Оральные контрацептивы

- Оральные контрацептивы (ОК) могут содержать два гормона — прогестаген и эстроген — либо только прогестаген. Они действуют по принципу отрицательной обратной связи, подавляющей активность оси гипоталамус–гипофиз — яичники.
- Эстроген, содержащийся в комбинированных гормональных контрацептивах, повышает риск развития тромбоза глубоких вен (ТГВ), инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта.

Впервые гормональные контрацептивы в форме таблеток появились на рынке США в 1960 г. Хотя оральные контрацептивы по-прежнему являются наиболее используемой формой гормональных контрацептивов, стероидные контрацептивы также доступны в виде трансдермального пластыря, вагинального кольца, инъекций, которые вводят раз в 3 месяца, а также импланта и внутриматочного контрацептива (последние два метода описаны выше). Оральные контрацептивы все еще остаются наиболее изученным и понятным методом. Предполагается, что их свойства применимы к другим гормональным методам контрацепции, если не указано иное.

Существует три основных вида оральных гормональных контрацептивов: монофазные комбинированные таблетки, мультифазные комбинированные таблетки и только прогестаген-содержащие таблетки.

Фармакология

Чаще всего в гормональных контрацептивах используется прогестаген, являющийся производным 19-нортестостерона. Он более близок к тестостерону, чем другие производные (21-углеродное соединение ацетоксипрогестерона), которые включают медроксипрогестерона ацетат (МПА) и мегестрола ацетат. Производные 19-нортестостерона эффективны при пероральном приеме и имеют андрогенный и прогестагенный эффекты.

Наиболее широко используются два класса прогестагенов — эстраны и гонаны. Гормоны, которые являются производными 17α-ацетоксипрогестерона, называются прегнанами. Эстрановый ряд прогестагенов — это производные норэтиндрона (*рис. 36.1*), которые включают норэтиндрон, норэтинодрел, норэтиндрона ацетат, этинодиола диацетат, линестренол, норгестрел, норгестимат, дезогестрел и дезоген. Норэтиндрон является активным метаболитом эстрана. Гонановый ряд прогестагенов (норгестреловые прогестагены — *рис. 36.2*) включает дезогестрел, гестоден, норгестимат, левоноргестрел и этоногестрел. Они используются в комбинированных вагинальных кольцах. Дроспиренон — это прогестаген, используемый в комбинированных оральных контрацептивах (КОК), но он не входит в ряд эстранов и гонанов. Он является производным спиронолактона, и хотя дроспиренон обладает

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

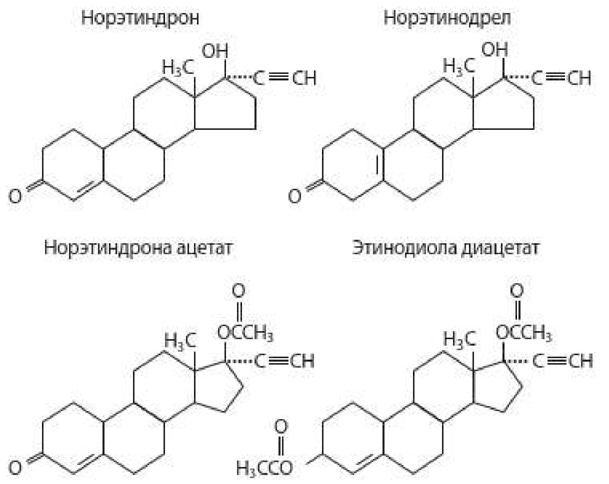


РИС. 36.1. Химическая формула эстранов, используемых в оральных контрацептивах

антиандрогенной и антиминералокортикоидной активностью, считается, что он обладает меньшей андрогенной активностью, чем прогестагены, производные 19-нортестостерона. Тем не менее рандомизированные контролируемые исследования не показали, что данный препарат имеет меньшее количество побочных эффектов, связанных с применением прогестагенов.

Прогестагенный компонент, входящий в состав комбинированных оральных контрацептивов, отвечает за эффективность контрацепции. Поскольку гормоны гонанового ряда обладают большей прогестагенной активностью на единицу веса, чем гормоны эстранового ряда, то для производства эффективных оральных контрацептивов требуется меньшая доза данного компонента.

В комбинированных оральных контрацептивах прогестаген используется в сочетании с одним из двух типов эстрогена (наиболее распространенный из них — этинилэстрадиол) (*рис. 36.3*). Первые оральные контрацептивы содержали 50 мкг местранола и назывались препаратами первого поколения. В настоящий момент эти препараты используются редко, а большинство современных оральных контрацептивов содержат эстроген в дозах 35 мкг или менее и называются низкодозированными. КОК, содержащие 20–35 мкг этинилэстрадиола, относятся к препаратам второго поколения. Препараты третьего поколения состоят из более новых производных левоноргестрела и гонанов, включая дезогестрил, норгестимат и гестоден.

Комбинированные оральные контрацептивы следует принимать непрерывно в течение 3 недель с последующим недельным перерывом. Снижение содержания эстрогенного компонента способствует отторжению эндометрия, что приводит к кровотечению отмены, которое обычно длится 3–4 дня. Объем кровопотери составляет около 25 мл, что меньше средних 35 мл, которые наблюдаются в обычном менструальном цикле. При разработке новых препаратов особое внимание уделяется уменьшению или устранению перерыва в приеме таблеток, чтобы сократить длительность кровотечений или полностью их устранить.

Механизм действия

Прогестагенный компонент комбинированных оральных контрацептивов блокирует овуляцию, ингибируя секрецию гонадотропина. Эстрогенный компонент подавляет секрецию ФСГ. Важно отметить, что даже если фолликулы продолжают развиваться, что обычно наблюдается при приеме КОК 20 мкг или менее, это

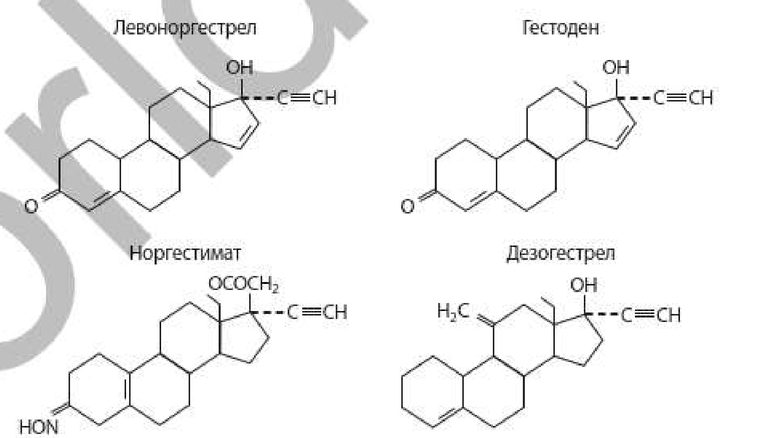


РИС 36.2. Химическая формула гонанов, используемых в оральных контрацептивах

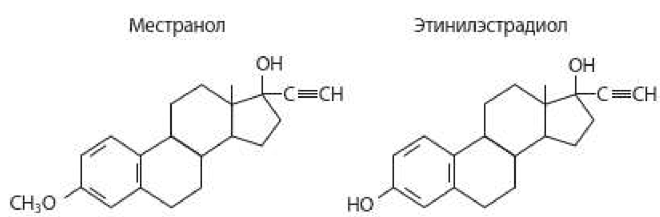


РИС. 36.3. Химическая формула двух эстрогенов, используемых в комбинированных оральных контрацептивах

World peace!

развитие недостаточно; в то же время прогестагенный компонент продолжает подавлять секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ), необходимого для овуляции. Еще одним механизмом действия прогестагенного компонента является сгущение цервикальной слизи и нарушение восприимчивости эндометрия к имплантации. Эндометрий в прогестаген-доминантной среде становится децидуализированным и атрофичным. Данное воздействие на внутренние половые органы само по себе является достаточным для обеспечения эффективной контрацепции. Основной принцип действия многих только прогестаген-содержащих методов контрацепции заключается в сгущении цервикальной слизи и децидуализации эндометрия.

Препарат Белара (Гедеон Рихтер) содержит 30 мкг этинилэстрадиола — эталонного эстрогена в составе КОК. Гестагенный компонент — хлормадинона ацетат (производное натурального прогестерона) — обладает следующими свойствами: прогестагенным, антиэстрогенным, выраженным антиандрогенным и слабым глюкокортикоидным действием.

Антиандрогенные свойства Белары очень актуальны для контрацепции у женщин с проявлениями гиперандрогении: обеспечивается снижение выраженности или полное исчезновение симптомов андрогензависимой дерматопатии — акне, себореи, гирсутизма. Уже через полгода приема Белары более половины пациенток отмечали улучшение состояния кожных покровов и уменьшение роста волос на открытых участках кожи, что способствовало значительному повышению самооценки и качества жизни этих женщин [Anthuber S, Schramm GA, Heskamp ML: Six-month evaluation of the benefits of the low-dose combined oral contraceptive chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0,03 mg in young women: results of the prospective, observational, non-interventional, multicentre TeeNIS study. *Clin Drugs Investig* 30: 211–220, 2010]. Более того, Белара, обладая выраженным антиандрогенным эффектом, позволяет сохранять либидо на прежнем уровне. Анкетирование 21 820 женщин, которые применяли препарат Белара в течение шести циклов, показало, что более чем у 99,9% женщин либидо не менялось, женщины становились привлекательными и не теряли своей сексуальной активности [Schramm G, Steffens D: Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2mg/ethinylestradiol 0,03mg (Belara®). Results of a post-marketing surveillance study. *Clin Drug Invest* 22: 221–231, 2002]. Слабое сродство хлормадинона ацетата к глюкокортикоидным рецепторам дает Беларе уникальные возможности при лечении дисменореи: хлормадинона ацетат обеспечивает блокаду активности фосфолипазы A_2 и ЦОГ-2 с последующим снижением синтеза $PGF_{2\alpha}$ и уменьшением сократительной активности матки и болевого синдрома. В исследованиях более 79% женщин отметили снижение или полное исчезновение симптомов дисменореи.

Побочные эффекты

Несмотря на возможный риск, женщины, у которых имеются противопоказания к применению эстрогена

Табл. 36.3. Метаболические эффекты стероидных гормонов

Стероидный гормон	Химический эффект	Клинический эффект
Эстроген: этинилэстрадиол		
Белки		
Альбумин	↓	Отсутствует
Аминокислоты	↓	Отсутствует
Глобулин	↑	—
Ангиотензиноген	—	↑ Артериальное давление
Факторы свертывания крови	—	Гиперкоагуляция
Белок-носитель (КСГ, ГСПГ, ТСГ, трансферрин, церулоплазмин)	—	Отсутствует
Углеводы		
Уровень инсулина в плазме крови	↑	Отсутствует
Толерантность к глюкозе	↓	Отсутствует
Липиды		
Холестерин	↑	Отсутствует
Триглицериды	↑	Отсутствует
Холестерин ЛПВП	↑	? ↓ Сердечно-сосудистые заболевания
Холестерин ЛПНП	↓	? ↓ Сердечно-сосудистые заболевания
Электролиты		
Экскреция натрия	↓	Задержка жидкости
Витамины	—	Отеки
Комплекс витаминов B	↓	Отсутствует
Аскорбиновая кислота (витамин C)	↓	Отсутствует
Витамин A	↑	Отсутствует
Другое		
Молочные железы	↑	Болезненность молочных желез
Рецепторы стероидных гормонов в эндометрии	↑	Гиперплазия эндометрия
Кожа	↓	↓ Выработка себума
Прогестагены: производные 19-нортестостерона	—	↑ Пигментация на лице
Белки (ГСПГ)	↓	Отсутствует
Углеводы		
Уровень инсулина в плазме крови	↑	Отсутствует
Толерантность к глюкозе	↓	Отсутствует
Липиды		
Холестерин	↓	Отсутствует
Триглицериды	↓	Отсутствует
Холестерин ЛПВП	↓	? ↑ Сердечно-сосудистые заболевания
Холестерин ЛПНП	↑	? ↑ Сердечно-сосудистые заболевания
Другое		
Задержка азота	↑	↑ Изменение веса
Кожа, выработка себума	↑	↑ Акне
Влияние на ЦНС	↑	Нервозность, утомляемость, депрессия
Рецепторы стероидных гормонов в эндометрии	↓	Кровотечение отмены отсутствует

↑ — увеличивает; ↓ — снижает; ? — вызывает сомнение; КСГ — кортизол-связывающий глобулин; ЦНС — центральная нервная система; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны; ТСГ — тироксинсвязывающий глобулин.

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

(2–16% всех женщин репродуктивного возраста), используют КОК так же часто, как и здоровые женщины [52].

Метаболические побочные эффекты

Подавляющее большинство метаболических побочных эффектов синтетических стероидных гормонов, включая влияние на липидный и углеводный обмен и на органы, восприимчивые к гормонам, такие как молочные железы, являются временными и незначительными. Данные побочные эффекты редко приводят к серьезным осложнениям. В *табл. 36.3* показаны химические и клинические эффекты, которые эстрогены и прогестагены оказывают на метаболизм человека.

Венозный тромбоэмболизм

Увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (включая венозный и артериальный тромбоэмболизм) в связи с приемом КОК возникает вследствие изменений свертываемости крови, включая повышение концентраций факторов свертывания крови V, VIII, X и фибриногена, а также вследствие снижения антикоагулянтной активности. Вклад атеросклероза в развитие венозного тромбоэмболизма (ВТЭ), по-видимому, незначителен [53]. Эпидемиологические данные показывают, что риск развития ВТЭ зависит от количества эстрогена в составе оральных контрацептивов [54].

Заболеваемость ВТЭ у женщин репродуктивного возраста составляет 0,8 случая на 10 000 женщин в год [55]. Учитывая тот факт, что случаи симптомного течения ВТЭ весьма редки, а бессимптомное течение ВТЭ практически не регистрируется, реальную заболеваемость определить сложно. В частности, ТГВ в основном протекает бессимптомно и не требует лечения. Это необходимо принимать во внимание в случаях, когда развитие ВТЭ связывают с приемом КОК.

Несколько обсервационных исследований, направленных на определение риска возникновения ВТЭ у пользователей оральных контрацептивов, содержащих менее 50 мкг эстрогена [56–58], показали, что у женщин, использующих оральные контрацептивы, риск возникновения ТГВ примерно в 3–4 раза выше по сравнению с небеременными женщинами, не использующими методы контрацепции. Несколько других исследований показали, что риск возникновения ВТЭ у молодых и здоровых женщин, использующих КОК, является низким (1–13 случаев на 10 000 женщин), а также обозначили, что риск варьируется в зависимости от количества прогестагена, содержащегося в КОК [59–63]. Увеличения риска возникновения заболеваний, связанных с повышением свертываемости крови у женщин, принимающих таблетки, содержащие 35 мкг эстрогена или менее, выявлено не было [64, 65].

Применение КОК может быть противопоказано женщинам с врожденным дефицитом белка S, белка C или антитромбина, так как при приеме КОК вероятность возникновения ВТЭ у данных женщин составляет 3,5–12% за год использования контрацептива [66]. У женщин с мутацией фактора свертывания крови V (Лейдена) риск развития ВТЭ, тромбоза вен и синусов головного мозга при приеме КОК увеличивается в 25 раз [67]. На данный момент неясно, влияет ли тип оральных контрацептивов или продолжительность их применения на риск возникновения ВТЭ у женщин с тромбогенными мутациями [54], поэтому данным женщинам рекомендовано принимать только прогестаген-содержащие оральные контрацептивы или ВМК [27].

Для здоровых женщин, применяющих КОК, риск развития нежелательного тромбообразования на 50% меньше, чем при беременности или в послеродовом периоде [58].

Риск развития ВТЭ для препарата Белара самый низкий и сопоставим с левоноргестрел-содержащими КОК [Schramm G, Steffens D: A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and antiandrogenic properties. *Contraception* 67(4): 305–312, 2003].

Инсульт и инфаркт миокарда

Недавно проведенный Кокрановский обзор показал, что относительный риск инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта у пользователей КОК равен 1,6 по сравнению со здоровыми женщинами, которые не используют гормональные контрацептивы. Риск не зависит от поколения или типа используемого прогестагена, но увеличивается по мере увеличения дозы эстрогена [53]. Частота возникновения сердечно-сосудистых заболеваний не зависит от продолжительности применения оральных контрацептивов [68]. У людей, ранее принимавших оральные контрацептивы, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний не повышен [69].

Курение способствует образованию тромбов, что само по себе является риском ИМ [64, 70]. Прием низкодозированных оральных контрацептивов и выкуривание большого количества сигарет имеют синергический эффект в увеличении риска ИМ. Однако случаи, когда курящая женщина ранее принимала оральные контрацептивы или женщина-пользователь оральных контрацептивов ранее была курильщицей, как правило, не связаны с повышением риска ИМ [64]. Риск возникновения ИМ у пользователей оральных контрацептивов также зависит от наличия гипертензии. Исследования показали увеличение риска развития этих осложнений у женщин с гипертензией в несколько раз [68].

Потенциальный риск инсульта при приеме КОК определить труднее, чем риск ИМ или ТГВ, а полученные данные часто противоречат друг другу [53, 71, 72]. Ранние исследования высокодозированных КОК действительно показали возможную связь между приемом КОК и инсультом. Однако данные тех исследований также были противоречивыми, и их нельзя отнести к современным препаратам. Риск инсульта у женщины, принимающей КОК, наиболее высок, если у нее есть другие факторы риска. Значительно высок риск инсульта, если у женщины случаются мигренозные головные боли, сопровождающиеся аурой, если женщина старше 35 лет и курит 15 или более сигарет в день, имеет множество факторов риска развития атеросклероза, сложную форму порока сердца, высокое

артериальное давление (> 160/> 100 мм рт. ст.), ранее у нее уже случался инсульт, имеет генетическую тромбофилию или системную красную волчанку с наличием антифосфолипидных антител [27].

Поскольку многие из этих состояний создают дополнительный риск во время беременности, крайне важно сообщать пациенткам во время консультации о безопасных и эффективных методах контрацепции. Такие методы LARC, как ЛНГ-ВМК, медь-содержащие ВМК и импланты с этоноргестрелом, безопасны для женщин, имеющих различные сердечно-сосудистые и тромботические заболевания, в том числе врожденный порок сердца [27, 73].

Изменения настроения

Производные 19-нортестостерона и эстроген действительно влияют на центральную нервную систему. Было высказано предположение, что высокие дозы синтетических эстрогенов могут способствовать депрессивному настроению в лютеиновой фазе цикла. Однако на сегодняшний день ни одно исследование не показало увеличения симптомов депрессии вследствие приема эстрогена в дозировках, используемых в современных КОК [74, 75]. Но с воздействием прогестагена может быть связано повышение раздражительности, усталости и депрессии.

Белки, синтезируемые в печени

Синтетические эстрогены, используемые в оральных контрацептивах, индуцируют синтез некоторых белков, включая глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), и глобулины, участвующие в свертывании крови (факторы V, VIII, X и фибриноген) [76]. Прогестерон и прогестаген снижают синтез ГСПГ. Баланс между этими эффектами делает препарат более подходящим для использования, например для женщин с гиперандрогенией, вызванной СПКЯ.

Повышенный уровень ангиотензина может стать причиной повышения артериального давления. Данный эффект связывают с эстрогеном, поскольку у женщин, принимающих КОК, повышается средний уровень артериального давления, однако он все равно ниже, чем у женщин, принимающих препараты с 30–35 мкг этинилэстрадиола. Женщины, применяющие КОК, имеют более высокий риск развития гипертензии. Одно исследование показало, что у пользователей низкодозированых КОК гипертензия развивалась на 0,4% чаще. У женщин, использующих прогестагенсодержащие контрацептивы без эстрогенного компонента, артериальное давление с течением времени не повышается [77].

Неконтрацептивные эффекты гормональных контрацептивов

Помимо снижения риска развития рака, гормональные контрацептивы способствуют уменьшению объема кровотечения, снижают выраженность болей при дисменорее, обеспечивают профилактику анемии, ослабляют выраженность предменструальных симптомов и симптомов предменструального дисфорического расстройства, уменьшают интенсивность угревых высыпаний и снижают вероятность возникновения внематочной беременности [129, 33]. У женщин, страдающих эндометриозом, прием КОК снижает частоту возникновения тазовых болей, дисменореи и эндометриоидных кист [33].

Оральные контрацептивы для женщин, страдающих ожирением

Число людей, страдающих ожирением и сопутствующими ему заболеваниями, стремительно растет во всем мире. Беременность у женщин, страдающих ожирением, сопровождается высоким риском акушерских и неонатальных осложнений, включая мертворождение, неонатальную смерть, кесарево сечение, эндометрит и тромбоэмболизм. Женщинам, страдающим ожирением, необходима соответствующая контрацепция для сокращения риска наступления незапланированной беременности и минимизации связанных с этих осложнений.

Хотя ожирение, предположительно, может влиять на всасывание, распределение, метаболизм и выведение гормональных контрацептивов, большинство исследований не показали клинически значимых различий эффективности гормональных контрацептивов для женщин с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с женщинами с нормальным весом [78, 79]. Оральные контрацептивы не следует принимать женщинам, перенесшим бариатрические хирургические вмешательства, например шунтирование желудка по методу Roux-en-Y или билиопанкреатическое шунтирование [27].

Некоторые исследования выявили увеличение во времени достижения стационарной концентрации активных веществ КОК у женщин, страдающих ожирением, что может привести к недостаточному уровню гормонов для подавления овуляции после начала приема контрацептива или после недельного перерыва в приеме. Непрерывный прием контрацептивов или уменьшение количества дней без приема гормонов до 4 может снизить различия в эффективности контрацептивов между женщинами, страдающими ожирением, и женщинами с нормальным весом [79, 80]. На данный момент данные исследований являются недостаточными [79].

Также ожирение может повлиять на безопасность применения гормональных контрацептивов. Неясно влияние гормональных контрацептивов на риск ИМ, инсульта и тромбоза вен головного мозга при ожирении, поскольку имеющиеся данные противоречивы. Однако прием КОК при ожирении увеличивает риск развития ВТЭ в сравнении с приемом КОК в отсутствие ожирения, а также в сравнении с неприемом КОК [81]. Несколько исследований, в которых принимали участие женщины с ИМТ > 35 кг/м^2, не смогли объяснить связь между увеличением ИМТ и риском возникновения заболеваний. Оральные контрацептивы тем не менее считаются безопасным и эффективным методом контрацепции для женщин с любой массой тела [27].

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Посткоитальная контрацепция

- Таблетки, содержащие левоноргестрел или улипристала ацетат, а также медь-содержащие ВМК — это методы посткоитальной контрацепции, доступные в США.
- Все эти методы наиболее эффективны в течение 24 ч после незащищенного полового акта; медь-содержащий ВМК окажет эффективный контрацептивный эффект, если его ввести в течение 5 дней после незащищенного полового акта.
- Эффективность метода зависит от массы тела пациента. При этом медь-содержащие ВМК доказали свою эффективность независимо от массы тела женщины.

Посткоитальная контрацепция, также известная как экстренная контрацепция, или «таблетка на следующее утро», является методом, используемым после незащищенных половых актов. Если у женщины был незащищенный половой акт (метод контрацепции не использовался или использовался неправильно, либо при подозрении на разрыв или соскальзывание барьерного метода контрацепции), посткоитальная контрацепция предоставляет еще один шанс предотвратить незапланированную беременность. Оба вида гормональных таблеток и медь-содержащий ВМК можно использовать в качестве эффективной посткоитальной контрацепции.

В настоящее время к доступным методам экстренной контрацепции можно отнести левоноргестрел, улипристала ацетат и медь-содержащие ВМК. Все три контрацептива безопасны для большинства женщин, а также не наносят вред здоровью при многократном применении [27].

Левоноргестрел

Первый выпущенный продукт содержал две таблетки по 0,75 мг левоноргестрела, которые следовало принимать с интервалом в 12 ч. Рандомизированные исследования показали, что одновременный прием обеих таблеток обеспечивает такую же эффективность, что и прием таблеток с интервалом в 12 ч, при этом это не увеличивая риск возникновения побочных эффектов [85, 86]. Препарат теперь выпускается в виде одной таблетки, содержащей 1,5 мг левоноргестрела.

Наибольшая эффективность любого метода посткоитальной контрацепции достигается при приеме препарата в течение 24 ч после незащищенного полового акта; при приеме препарата в течение 48 ч эффективность метода снижается. Хотя первые исследования проверяли действенность препаратов при их приеме в течение 72 ч после незащищенного полового акта, недавние исследования показали, что данные методы также надежны при приеме препарата в период до 4 дней после незащищенного полового акта; на 5-й день надежность метода снижается [89]. Пациенткам следует рекомендовать прием экстренных контрацептивов в пределах 120 ч после незащищенного полового акта, при этом чем раньше будет принят препарат, тем выше будет его эффективность. Хотя многие исследования в настоящее время изучают эффективность экстренных контрацептивов после однократного незащищенного полового акта, многие женщины применяют экстренную контрацепцию после двух или более незащищенных половых актов, которые произошли в течение одного менструального цикла [90]. Рекомендаций по режиму приема в этих случаях пока не существует.

Прием экстренных контрацептивов, содержащих левоноргестрел, до овуляции подавляет секрецию ЛГ, рост фолликулов и задерживает выход яйцеклетки, что блокирует овуляцию. После овуляции прием левоноргестрела неэффективен, поскольку он не воздействует на эндометрий или на оплодотворенную яйцеклетку. Если женщина забеременеет, несмотря на прием экстренных контрацептивов, содержащих левоноргестрел, то это не повысит риск выкидыша и не создаст риска для плода [12, 91].

В некоторых исследованиях выдвигалось предположение, что у женщин, страдающих ожирением, риск наступления незапланированной беременности после приема левоноргестрела в качестве средства экстренной контрацепции в 4 раза выше по сравнению с женщинами с нормальным весом. Данный анализ показывает, что метод неэффективен для женщин с массой тела более 80 кг [92]. Женщинам с избыточной массой тела или ожирением в качестве эффективного метода экстренной контрацепции рекомендуется использовать медь-содержащие ВМК. Однако центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), Американский конгресс акушеров и гинекологов (ACOG) и FDA сообщают о необходимости в проведении дополнительных исследований, прежде чем не рекомендовать женщинам, страдающим ожирением, использовать в качестве метода экстренной контрацепции препараты с левоноргестрелом [27, 93, 94].

Целесообразным может быть назначение препаратов экстренной контрацепции девушкам-подросткам, использующим барьерные методы контрацепции или методы, требующие ежедневного приема. Работникам служб по охране репродуктивного здоровья следует обсуждать доступность посткоитальной контрацепции со всеми пациентами, желающими предохраняться от незапланированной беременности, особенно если они не используют методы пролонгированной контрацепции.

Медь-содержащие внутриматочные контрацептивы

Введение медь-содержащего ВМК в период до 5 дней после незащищенного полового акта в середине цикла является эффективным методом предохранения от беременности [99, 100]. При введении медь-содержащего ВМК после незащищенного полового акта вероятность наступления беременности составляет 1 случай на 1000, поэтому данный метод может считаться эффективным средством посткоитальной контрацепции. Этот метод может быть эффективен и при введении ВМК в течение 10 дней после незащищенного полового акта, произошедшего в середине цикла [101]. Механизм действия медь-содержащих ВМК при введении после незащищенного полового акта схож с его действием при профилактическом

World peace!

применении: сначала происходит иммобилизация сперматозоидов, затем деструкция ооцитов и эмбрионов и возникновение реакции на инородное тело [12].

Медь-содержащие ВМК являются хорошим выбором для женщин, заинтересованных в длительной контрацепции. Одно исследование показало высокую эффективность метода в течение года использования после введения ВМК в качестве экстренной контрацепции. У женщин, которые ввели ВМК в качестве посткоитального метода контрацепции, беременность в течение года наступала в 2 раза реже по сравнению с женщинами, использовавшими левоноргестрел-содержащие средства экстренной контрацепции [102].

Основным препятствием для начала использования медь-содержащих ВМК после незащищенного полового акта являются недостаточные знания медицинского работника. Исследования показали, что лишь малая доля акушеров-гинекологов знают, что медь-содержащие ВМК могут использоваться в качестве экстренной контрацепции. Еще меньшее число врачей предлагают данный метод своим пациентам, нуждающимся в экстренной контрацепции. Только половина клиник по планированию семьи предлагают медь-содержащие ВМК в качестве метода посткоитальной контрацепции [103]. Медицинские работники первичной медико-санитарной помощи, педиатры и врачи неотложной помощи обладают еще более ограниченными ресурсами и знаниями в данной области [104]. У многих медицинских работников есть свои представления о том, кто является подходящим кандидатом для введения ВМК, что иногда не соответствует существующим научно-обоснованным рекомендациям, поэтому они с меньшей вероятностью предложат медь-содержащие ВМК в качестве экстренной контрацепции [105].

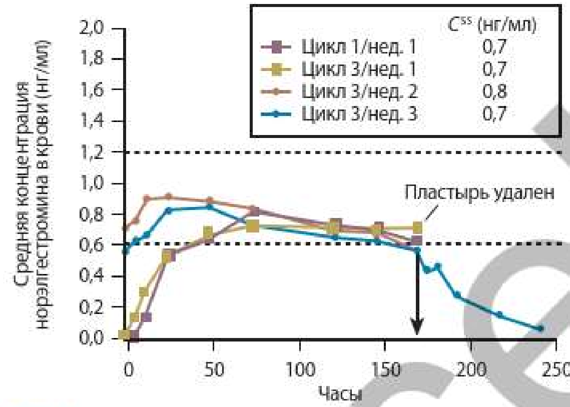


РИС. 36.4. Средняя концентрация норэлгестромина в крови в зависимости от времени (часы), прошедшего после наложения пластыря на ягодицу, в течение трех последовательных циклов использования. *Горизонтальные пунктирные линии* обозначают референсные значения. Css — стационарная концентрация (Из: Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, Wong FA, Lasseter KC: Multiple-dose pharmacokinetics of a contraceptive patch in healthy women participants. *Contraception* 64:287–294, 2001)

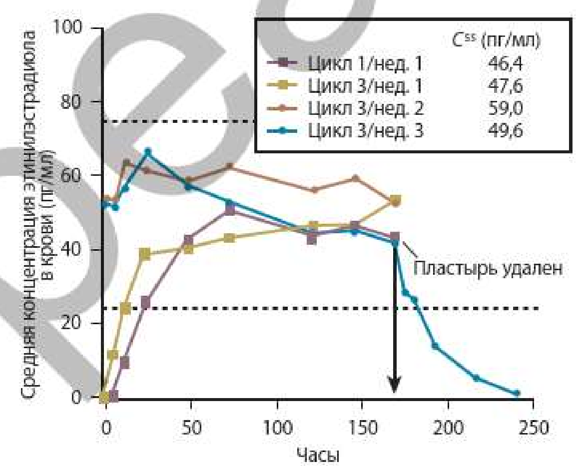


РИС. 36.5. Средняя концентрация этинилэстрадиола в крови в зависимости от времени (часы), прошедшего после наложения пластыря на ягодицу, в течение трех последовательных циклов использования. *Горизонтальные пунктирные линии* обозначают референсные значения. Css — стационарная концентрация (Из: Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, Wong FA, Lasseter KC: Multiple-dose pharmacokinetics of a contraceptive patch in healthy women participants. *Contraception* 64:287–294, 2001)

Трансдермальная контрацептивная система

- Контрацептивная эффективность и профиль побочных эффектов трансдермальной контрацептиваной системы (ТКС) схожи по показателям с оральными контрацептивами.

Одобренная для использования в США в 2001 г. ТКС представляет собой трехслойный перфорированный пластырь бежевого цвета размером 20 см на 20 см. Пластырь имеет три тонких перфорированных слоя: наружный защитный слой из полиэстера, средний слой — адгезивная основа, содержащая 150 мкг норэлгестромина (активный метаболит норгестимата) и 20 мкг этинилэстрадиола и внутренний слой из полиэстера, который удаляют непосредственно перед креплением пластыря на кожу. Активные вещества из пластыря непрерывно высвобождаются в кровоток [106].

Пластырь приклеивают на кожу живота, ягодиц, плеча или верхней части торса (кроме груди), а спустя 1 неделю удаляют. Каждую неделю в течение 3 недель пластырь размещают в новой области тела. На 4-й неделе пластырь не используют, чтобы вызвать кровотечение отмены. Это кровотечение имеет такую же продолжительность, что и при прекращении приема оральных контрацептивов, и обычно начинается через 2–3 дня после удаления пластыря.

В отличие от возникающих подъемов и спадов уровня стероидов при приеме оральных контрацептивов, уровень стероидов в крови при использовании пластыря остается практически неизменным в течение 9 дней (*рис. 36.4, 36.5*) [107]. В фармакокинетическом исследовании было обнаружено, что стационарная концентрация каждого стероида была достигнута при использовании пластыря в течение 3 циклов. С 1-й недели первого цикла использования до 3-й недели третьего цикла наблюдались лишь небольшие подъемы концентрации стероидов, что свидетельствует о минимальном накоплении веществ в организме [106]. Пока пластырь остается на месте, уровень циркулирующего

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

в крови норэлгестромина достаточен для подавления овуляции.

Контрацептивная эффективность ТКС схожа по показателям с оральными контрацептивами: на 100 женщин, использующих метод в течение года, приходится 0,88 случаев незапланированной беременности. Некоторые исследования показали, что ТКС действуют менее эффективно у женщин с массой тела 90 кг и более [88]. Частота надлежащего применения ТКС выше, чем у оральных контрацептивов, и составляет 88,2% за цикл, что значительно лучше, чем 77,7% за цикл у оральных контрацептивов [108]. Скорее всего это связано с удобством использования пластыря, что может повилять на более высокие показатели эффективности при типичном применении по сравнению с оральными контрацептивами. Вероятность отклеивания пластыря низкая — 1,8% для полного отклеивания и 2,9% для частичного отклеивания [109]. Физические упражнения, высокая температура и влажность не влияют на вероятность отклеивания пластыря, как и на усилие, необходимое для его отклеивания [110].

Частота возникновения межменструальных выделений и болезненности молочных желез при использовании пластыря в течение первых двух циклов выше по сравнению с использованием оральных контрацептивов; при дальнейшем использовании пластыря интенсивность данных симптомов уменьшается [108]. Около 20% женщин, применяющих ТКС, отмечают появление межменструальных выделений и дискомфорта в области молочных желез во время первого цикла использования пластыря. В 20% случаев возникает раздражение кожи в месте крепления пластыря. Частота возникновения таких побочных эффектов, как головная боль и тошнота, при использовании пластыря аналогична таковой при использовании КОК [108].

Риск развития венозного тромбоэмболизма

В 2006 г. инструкция по применению ТКС в США была пересмотрена и стала включать предупреждение о том, что ТКС обладает более высокой стационарной концентрацией этинилэстрадиола, чем оральные контрацептивы, и имеет более низкие пиковые уровни гормона. Стационарная концентрация у ТКС примерно на 60% выше, чем у низкодозированных оральных контрацептивов, при этом пиковый уровень этинилэстрадиола у ТКС на 25% ниже, чем при приеме оральных контрацептивов [113].

Остается неясным, влияют ли эти фармакокинетические различия на риск развития серьезных побочных эффектов, таких как ВТЭ. Результаты одного исследования не показали статистически значимой разницы в риске развития ВТЭ при использовании ТКС, КОК, содержащих 35 мкг этинилэстрадиола, или только прогестаген-содержащих таблеток [114]. Другое исследование показало, что риск развития ВТЭ при использовании ТКС в 2 раза выше по сравнению с вышеперечисленными препаратами [115]. В данном исследовании также рассматривался риск возникновения острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта, однако количество рассмотренных случаев было недостаточным, чтобы сделать определенные заключения. Тем не менее риск развития ВТЭ как при использовании трансдермальных систем, так и при приеме КОК остается ниже, чем при беременности. Если пациент и медицинский работник сходятся во мнении, что ТКС — наилучший метод для предохранения от беременности в конкретном случае, то его использование является оправданным.

Непрерывное или пролонгированное использование

ТКС была также исследована на возможность прологированного использования с целью отсрочки или предотвращения менструального кровотечения. Проведенное исследование было направлено на оценку характера кровотечений и удовлетворенности от непрерывного использования метода. Для этого было проведено сравнение между двумя группами: 1-я группа включала 158 женщин, использующих прологированную схему применения (еженедельная смена пластыря в течение 12 недель, 1 неделя перерыва, а затем еще 3 недели с еженедельной заменой пластыря), а 2-я группа включала 81 женщину, которые придерживались цикличного использования метода (еженедельная замена пластыря в течение 3 недель, 1 неделя перерыва, всего 4 цикла). Схема пролонгированного применения метода привела к уменьшению общего количества дней с кровотечением и отсрочке кровотечения в среднем на 54 дня. Женщины из обоих групп были одинаково удовлетворены схемой применения метода [116]. Недавно полученные данные показали, что пролонгированное использование метода может иметь меньшую частоту неудач по сравнению с традиционным применением метода по схеме 21 + 7 [117].

Комбинированное вагинальное кольцо

- Вагинальное кольцо обеспечивает аналогичный контрацептивный эффект, что и оральные контрацептивы, высвобождая при этом меньшее количество эстрогена.
- Женщины, использующие вагинальные кольца, помимо системных побочных эффектов могут испытывать местные побочные реакции.

Комбинированное вагинальное кольцо состоит из этинилвинилацетата, из которого высвобождается этинилэстрадиол и прогестаген третьего поколения — этоноргестрел. Кольцо, которое на данный момент доступно на рынке, представляет собой мягкое и гибкое устройство с внешним диаметром 54 мм, диаметр поперечного сечения — 4 мм. Выпускается кольцо только в одном размере. Данное кольцо было одобрено FDA в 2001 г. Вагинальное кольцо является высокоэффективным средством контрацепции, его индекс Перля равен 1,18, а эффективность составляет 99,1%. Кольцо помещается во влагалище на 3 недели, затем извлекается на неделю, чтобы вызвать кровотечение отмены. По желанию возможно временное извлечение кольца на срок до 3 ч (без снижения эффективности метода).

Вагинальное кольцо обеспечивает аналогичный контрацептивный эффект, что и оральные контрацептивы.

World Peace!

Вагинальное кольцо столь же эффективно подавляет овуляцию и имеет сравнимую частоту возникновения побочных эффектов в виде болезненности молочных желез, головной боли и тошноты. Вагинальное кольцо вследствие особенностей его введения связывают с более частым возникновением местных побочных реакций, таких как лейкорея, дискомфорт во влагалище, вагинит, ощущение инородного тела, экспульсия кольца и проблемы во время полового акта, которые повышают вероятность отказа от применения метода. Однако в целом оба метода (вагинальное кольцо и оральные контрацептивы) улучшают сексуальные отношения и являются весьма приемлемыми способами контрацепции. К преимуществам кольца относятся более низкие дозы ежедневно высвобождающегося эстрадиола (на 50% по сравнению с низкодозированными оральными контрацептивами) и более низкая частота возникновения нерегулярных кровотечений и мажущих выделений [118].

Инъекционные контрацептивы

- ДМПА — это инъекции, которые вводят 1 раз в 3 месяца. Механизм действия контрацептива заключается в блокировании овуляции путем подавления выброса ЛГ.
- ДМПА приводит к временному снижению плотности костной ткани. Данный эффект пропадает после отмены метода.
- Комбинированные инъекционные контрацептивы доступны за пределами США.

Инъекционные контрацептивы используются во всем мире. Существует несколько видов инъекционных препаратов: ДМПА, норэтистерона энантат (НЭТ-ЭН) и комбинированные инъекционные контрацептивы, включающие различные комбинации эстрогенов и прогестагенов, которые вводят ежемесячно. ДМПА является единственным доступным в настоящее время инъекционным контрацептивом в США. Его используют примерно 3% женщин репродуктивного возраста.

Медроксипрогестерона ацетат

Медроксипрогестерона ацетат (МПА) является соединением 17-ацетоксипрогестерона. В отличие от большинства других синтетических прогестагенов, МПА структурно более похож на прогестерон, чем на тестостерон, и обладает меньшей андрогенной активностью. МПА быстро метаболизируется в организме человека в прогестерон. Доза инъекционного контрацептива, вводимого 1 раз в 3 месяца, составляет 150 мг. Препарат вводится внутримышечно в дельтовидную или ягодичную мышцу и затем медленно поступает в кровь. Инъекционный контрацептив МПА для подкожного введения (рассчитанный на введение 1 раз в 3 месяца) также доступен в дозе 104 мг.

МПА является очень эффективным методом контрацепции. Вероятность забеременеть при его использовании в течение года составляет 0,1%, в течение 2 лет — 0,4%. Основной механизм действия данного контрацептива заключается в подавлении овуляции, однако он также дополнительно сгущает цервикальную слизь и вызывает препятствующие оплодотворению прогестационные изменения эндометрия.

Механизмы действия

При постоянном использовании ДМПА обеспечивает высокую контрацептивную эффективность и имеет частоту неудач, равную 0,4%, как показало одно клиническое исследование, проведенное ВОЗ [119]. ДМПА требуется вводить внутримышечно каждые 3 месяца. Необходимая для противозачаточного эффекта концентрация препарата сохраняется не менее 14 недель и может метаболизироваться у разных женщин по-разному. В ДМПА для внутримышечного введения доза рассчитана с запасом, чтобы избежать снижения эффективности при запоздалом введении очередной дозы. В отличие от других низкодозированных только прогестаген-содержащих контрацептивов, механизм действия ДМПА заключается в подавлении выброса ЛГ и овуляции. Только прогестаген-содержащие контрацептивы, как правило, не подавляют уровень ФСГ. Уровень эстрогена при использовании данного метода сравним с его уровнем на ранней фолликулярной фазе у женщин, не использующих гормональную контрацепцию. Вследствие этого такие симптомы дефицита эстрогенов, как вазомоторные симптомы или вагинальная атрофия, при использовании данного метода отсутствуют. Для подавления овуляции в первом цикле ДМПА следует вводить в течение нескольких дней после начала менструальных кровотечений [120]. Исследования показали, что если ДМПА вводить через 9 дней после начала менструальных кровотечений, то у 2 из 13 женщин может произойти овуляция [121]. Поэтому в инструкции по применению рекомендовано, что первую дозу следует вводить в один из первых 5 дней после начала менструальных кровотечений. Имеющиеся доказательства подтверждают, что ДМПА следует вводить не позднее 7 дней от начала менструальных кровотечений.

Фармакокинетика

ДМПА достигает терапевтического уровня в течение 20 минут после внутримышечной инъекции [122]. Уровень в крови, необходимый для эффективной контрацепции, обеспечивается при показателях более чем 0,5 нг/мл; данный уровень достигается в течение 24 ч после инъекции. Данные по клиренсу МПА несколько отличаются в зависимости от теста. МПА достигает плато на уровне от 1 до 1,5 нг/мл. Данный уровень сохраняется в течение 3 месяцев, после чего концентрация начинает снижаться. У некоторых пациенток МПА в крови можно обнаружить в течение 7–9 месяцев после первой инъекции. Уровень эстрадиола у данных пациенток в данный промежуток времени находится на уровне показателей во время ранней фолликулярной фазы. Однако другие исследования показали, что уровень МПА снижается до 0,5 нг/мл через 4–6 месяцев, а одно исследование выявило снижение уровня МПА в крови на 13-й неделе после введения препарата [123].

Фармакодинамика МПА может варьироваться в зависимости от индивидуальных особенностей

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

метаболизма или от используемого в исследовании метода анализа, поэтому для большего понимания этого процесса следует провести дополнительные исследования. Однако ни одно исследование не показало метаболический клиренс терапевтического уровня препарата в течение 12 недель после первой инъекции, что подтверждает достоверность информации, содержащейся в инструкции по применению препарата.

Восстановление фертильности

Задержка в выведении МПА из организма приводит к задержке возобновления овуляций [124]. Данное свойство считается побочным эффектом инъекционного введения контрацептивов. Следует предупредить женщин, использующих МПА, что для восстановления фертильности потребуется дополнительное время. Данный эффект является временным: 90% женщин, использующих МПА, могут забеременеть в течение 18 месяцев после последней инъекции.

Побочные эффекты медроксипрогестерона ацетата

В первые месяцы использования МПА у многих женщин наблюдаются нерегулярные кровотечения. Очень важно объяснить женщине, что появление прорывных кровотечений при использовании МПА — это понятный и хорошо изученный побочный эффект. Еще одним побочным эффектом является прибавка в весе. Исследования показали, что женщина может набрать от 1,5 до 4 кг в первый год использования МПА [37]. Связанная с применением МПА прибавка в весе может также зависеть от индивидуальных факторов риска, таких как предрасположенность к набору лишнего веса и этническая принадлежность. Одно исследование показало статистически значимое увеличение веса у женщин племени навахо, которые принимали МПА, по сравнению с теми, кто принимал комбинированные оральные контрацептивы. Метаболический эффект МПА на набор веса неясен, поэтому следует оценивать вес и физические нагрузки у всех женщин, обеспокоенных набором веса из-за приема МПА, перед тем как его использование будет прекращено.

На данный момент не было проведено рандомизированных контролируемых исследований, которые оценили бы влияние ДМПА на настроение. Однако несколько обсервационных исследований показали, что клинически значимые изменения настроения при приеме МПА случаются достаточно редко [125].

Головные боли — наиболее распространенная причина прекращения использования МПА в течение первого года. Нет достаточных оснований полагать, что использование ДМПА увеличивает тяжесть мигренозных болей. Головные боли не являются противопоказанием для начала или продолжения использования МПА. Однако, если женщина замечает, что эпизоды головной боли учащаются или головная боль усиливается при использовании данного метода, следует обсудить с ней возможность перехода к другому методу контрацепции.

Еще одним недостатком данного метода является необходимость повторного посещения медицинского работника каждые 3 месяца. Самостоятельное выполнение инъекции может увеличить приверженность методу, а использование систем для подкожного введения облегчить процесс введения препарата. Хотя самостоятельное введение контрацептива пока широко не распространено, недавнее крупное исследование показало, что каждая пятая женщина, обращающаяся за услугами по планированию семьи, заинтересована именно в таком формате [126].

Метаболические эффекты депо-медроксипрогестерона ацетата

В отличие от эстрогенного компонента комбинированных гормональных контрацептивов, ДМПА не влияет так же сильно на синтез белков в печени. Нет доказательств того, что при использовании ДМПА происходит повышение факторов свертывания крови. Исследование ВОЗ не показало изменений артериального давления у пользователей ДМПА в течение 2 лет использования метода [127]. Применение только прогестагенсодержащих инъекционных контрацептивов не повышает риск развития ВТЭ, ИМ или инсульта, что делает данный метод наиболее приемлемым для женщин с сопутствующими заболеваниями, возрастных и женщин, склонных к ожирению, поскольку они могут иметь другие факторы риска развития венозных или артериальных тромбоэмболических осложнений.

Минеральная плотность костной ткани

В 2004 г. FDA обязало производителя поместить на упаковку МПА предупреждение о том, что при длительном применении МПА приводит к снижению минеральной плотности костной ткани. Многие исследования подтвердили факт того, что плотность костной ткани у женщин при использовании МПА снижается [128–130]. Однако ни одно исследование не показало, что пользователи МПА подвергаются повышенному риску перелома костей [129, 131]. Кроме того, данные, полученные при ДРА (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия — метод, оценивающий минеральную плотность костной ткани), могут быть недостаточно достоверными у женщин в период перименопаузы. Исследования также показывают, что снижение плотности кости, скорее всего, полностью обратимо, и данный эффект пропадет после прекращения применения МПА. Данное биологическое влияние прогестаген-доминантной среды на минеральную плотность костной ткани можно сравнить с похожим эффектом, возникающим у кормящей женщины, у которой также происходит временное снижение минеральной плотности костей в период грудного вскармливания, однако после его прекращения данный эффект пропадает. Женщинам, которые успешно применяют МПА в течение длительного времени, рекомендуется продолжать использование данного метода до тех пор, пока они испытывают необходимость в контрацепции. Не рекомендуется прекращать использование метода только из-за снижения минеральной плотности костной

Mobil peace!

ткани. Женщины в перименопаузе могут без опасений использовать данный метод до наступления менопаузы. У женщин в постменопаузе, ранее применявших МПА, не было обнаружено статистически значимых различий в минеральной плотности костной ткани. Женщинам и подросткам, использующим МПА в качестве метода контрацепции или средства лечения меноррагии, рекомендуется придерживаться диеты с повышенным содержанием кальция или при необходимости принимать кальцийсодержащие добавки. Нет необходимости в регулярном назначении ДРА женщинам, использующим ДМПА в качестве метода контрацепции.

Рекомендации перед началом использования медроксипрогестерона ацетата

Перед началом использования метода женщинам следует сообщить о необходимости повторного посещения медицинского работника каждые 3 месяца для очередной инъекции, а также об основном побочном эффекте: нарушении характера менструальных кровотечений после первых 1–2 инъекций, после чего с высокой вероятностью может наступить аменорея. Если для пациентки такие изменения приемлемы, то МПА является подходящим ей методом контрацепции. Первую инъекцию рекомендуется сделать в течение 5 дней после начала менструации, затем нет необходимости использовать вспомогательный метод контрацепции. Женщина также может получить инъекцию МПА в течение первых 5 дней после родов. Данный метод можно начать использовать сразу после прерывания беременности (искусственный или самопроизвольный аборт). Женщины, использующие лактационную аменорею в качестве метода контрацепции, могут переключиться на МПА в любое время, если анализ на ХГЧ показал отрицательный результат. Если после последней инъекции прошло более 13 недель, то очередную дозу ДМПА можно вводить при условии, что у женщины сохраняется аменорея, а тест на ХГЧ показал отрицательный результат. При опасении по поводу беременности следует помнить, что ДМПА не влияет на внутриутробное развитие плода и не приводит к неблагоприятным исходам беременности.

Спермициды и барьерные методы контрацепции

- Барьерные методы контрацепции следует использовать при каждом половом акте.
- Мужские и женские презервативы предохраняют не только от беременности, но и от передачи инфекций, передающихся половым путем, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

Спермициды

Спермициды — безрецептурный барьерный метод обратимой контрацепции. Все спермициды содержат активное вещество (обычно ноноксинол-9 — N-9), которое иммобилизует или убивает сперматозоиды при контакте. Воздействие спермицидов также обеспечивает дополнительный механический барьер. Контрацептивная эффективность спермицидов составляет 75–85%, тем не менее их можно использовать в комбинации с другими барьерными методами, такими как презервативы или диафрагмы [134]. Эффективность спермицидов находится в прямой зависимости от возраста пользователя и аналогична эффективности диафрагмы в группах всех возрастов и уровней дохода [135].

Хотя ранее считалось, что N-9 может предохранять от ВИЧ и других инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), клинические исследования доказали неэффективность данного метода в этом отношении. На данный момент принято считать, что нарушение вагинальной микрофлоры может увеличить риск заражения ВИЧ [136]. Данный побочный эффект зависит от дозы: было установлено, что использование низких доз не способствовало инфицированию ВИЧ, а также не нарушало нормобиоз влагалища [137]. Скорее всего N-9 не влияет на риск заражения другими ИППП.

Микробициды

Микробициды — это препараты, которые разрабатываются для снижения риска заболевания ВИЧ и другими ИППП. Многие из микробицидов также могут быть

Табл. 36.4. Компоненты разрабатываемых микробицидов

Группа микробицидов	Механизм действия	Примеры
Поверхностно-активные вещества (детергенты)	Проникают в цервикальную слизь, разрушают вирусные оболочки, покрывают поверхность вирусов, вызывающих ЗППП	Ноноксинол-9, октоксинол-9, бензалкония хлорид, менфегол, n-докозанол
Сульфатированные компоненты	Связываются с рецепторами вируса или клетки-хозяина и блокируют распространение вируса	Сульфат декстрина, сульфат декстрана-2, каррагинан, полистиролсульфонат, гепаринсульфат: желчная кислота, сульфат целлюлозы, PC-515, нафталинсульфонат (PRO 2000)
Анти-ВИЧ-соединения	Антиретровирусные препараты, которые предотвращают репликацию вируса	Тенофовир (антиретровирусный препарат, содержащий аденин), ингибитор сериновой протеиназы, новые арилфосфатные производные АЗТ, гель или крем с невирапином, циановирин-N
Природные компоненты	Усиливают естественную защиту организма от ИППП, поддерживая нормальный уровень pH влагалища в случае попадания спермы. Содержат лактобациллы, которые продуцируют перекись водорода, вызывающую гибель ВИЧ и ЗППП	Суппозитории с лактобациллами, гель с буферным раствором, кислый гель (ACIDFORM)

АЗТ — азидотимидин; ЗППП — заболевания, передающиеся половым путем.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

потенциально эффективными контрацептивами. Разработка микробицидов является актуальной задачей, так как риск заражения ВИЧ и ИППП наиболее высок у женщин репродуктивного возраста [138]. В настоящее время единственным проверенным способом защиты от передачи ВИЧ половым путем являются мужские презервативы. Данный способ не всегда быть доступен или приемлем для всех женщин, поскольку требует участия мужчин. Микробициды могут обеспечивать дополнительную защиту при использовании вместе с презервативом или быть основным методом контрацепции при отсутствии желания или возможности использовать презервативы при каждом половом акте.

Некоторые компоненты разрабатываемых спермицидов указаны в *табл. 36.4*. Идут разработки вагинальных колец, которые будут высвобождать микробициды и осуществлять тем самым профилактику ВИЧ; некоторые из них также высвобождают левоноргестрел для обеспечения дополнительной контрацепции [136, 139].

Барьерные методы контрацепции

Диафрагмы

Диафрагма представляет собой мягкий латексный или силиконовый колпачок, который закрывает шейку матки. Контрацепция обеспечивается механическим блокированием проникновения сперматозоидов в полость матки. Диафрагмы можно использовать в сочетании со спермицидами или микробицидами, что повышает их противозачаточный эффект и обеспечивает профилактику ВИЧ и других ИППП. Процент неудач при типичном применении составляет примерно 18% [140].

Большинство диафрагм должны подбираться медицинским работником. Следует выбирать наибольший размер, который при этом не будет вызывать дискомфорт или оказывать чрезмерное давление на стенку влагалища. После подбора и установки диафрагмы женщина должна удалить диафрагму и ввести ее самостоятельно. Затем необходимо провести осмотр и убедиться, что диафрагма покрывает шейку матки. Диафрагму следует использовать в сочетании со спермицидными средствами и не удалять ее в течение минимум 8 ч после последнего полового акта. При повторном половом акте или если половой акт происходит спустя 8 ч после введения диафрагмы, следует использовать дополнительные спермицидные средства. Хотя диафрагмы рекомендуется использовать в сочетании со спермицидами, не было доказано, что риск беременности при использовании диафрагм без спермицидов выше [140].

В 2014 г. FDA одобрило силиконовую диафрагму под торговой маркой Caya® (во время разработки носила название SILCS), которая имеет один универсальный размер. Считается, что диафрагма Caya® так же эффективно предохраняет от беременности, как и диафрагма, подбираемая медицинским работником, но имеет меньше побочных эффектов со стороны мочеполовой системы, что может значительно увеличить доступность метода [141].

Диафрагмы являются хорошим выбором для женщин, желающих использовать негормональные методы контрацепции. К преимуществам диафрагм можно отнести незамедлительный контрацептивный эффект и незамедлительную обратимость метода. Использование данного метода полностью контролируется женщиной, и поскольку диафрагма практически не ощущается обоими партнерами, данный метод походит женщинам, которые хотят скрыть использование контрацепции. К недостаткам метода можно отнести необходимость подбора диафрагмы медицинским работником, подбора новой диафрагмы после родов или после операции на органах таза, необходимость правильного введения пользователем, а также неукоснительного использования при каждом половом акте. Использование диафрагмы также увеличивает риск развития инфекций мочевых путей, вероятно возникающих вследствие механической обструкции оттока мочи диафрагмой [140].

Шеечные колпачки

Шеечный колпачок представляет собой пластмассовое или резиновое изделие в форме чашечки, которое плотно охватывает шейку матки. FemCap® — это единственный шеечный колпачок, одобренный FDA для использования в США. Шеечный колпачок FemCap® сделан из силикона и доступен в трех разных размерах, который должен подбираться врачом в зависимости от потребности и акушерского анамнеза пациентки [142]. FemCap® следует использовать только женщинам с антефлексией матки. Колпачок может находиться во влагалище не более 48 ч; перед введением колпачка следует всегда наносить в его углубление спермицид. У нерожавших женщин частота неудач при использовании шеечных колпачков аналогична частоте неудач при использовании диафрагм, однако у рожавших женщин частота неудач при использовании шеечных колпачков в 2 раза выше [143].

Мужские презервативы

Мужской презерватив является единственным методом контрацепции, который действительно предохраняет от передачи и инфицироания ИППП, включая ВИЧ, поэтому он рекомендован к применению лицам, подверженным риску заражения, независимо от используемого метода контрацепции. Преимуществом метода является создание физического барьера, препятствующего взаимодействию сперматозоида с яйцеклеткой. Презерватив следует надевать так, чтобы между его куполом и головкой полового члена оставался зазор примерно 1 см для эякулята. Нужно аккуратно снимать презерватив, чтобы не пролить семенную жидкость. Презервативы предназначены только для одноразового использования.

При правильном и неукоснительном использовании мужской презерватив является очень эффективным методом. При типичном применении частота неудач составляет 15%, однако около 40% пар используют презерватив неправильно или не при каждом половом акте [144]. Недавние исследования показали, что подростки предпочитают презервативы в качестве метода контрацепции, а 68–80% используют презерватив при первом половом акте [145, 146].

Mobile peace!

Женские презервативы

Женский презерватив был одобрен для продажи в США в 1994 г. Он представляет собой мягкую, свободно располагающуюся внутри влагалища пленку с двумя гибкими полиуретановыми кольцами. Кольцо на закрытом конце презерватива, размещаемое во влагалище, служит для его введения во влагалище и удерживает презерватив внутри. Наружное кольцо остается вне влагалища, обеспечивая защиту половых губ и основания полового члена во время полового акта. Женские презервативы могут также использоваться для профилактики ИППП во время анального полового акта, для этого следует удалить внутреннее гибкое кольцо. Женский презерватив выпускается с уже нанесенным внутрь лубрикантом и предназначен только для одноразового использования. Нет необходимости в посещении медицинского работника для подбора подходящего презерватива.

По сравнению с мужским презервативом, женский можно вводить заблаговременно перед предполагаемым половым актом, а также он не требует незамедлительного извлечения из влагалища после эякуляции. Поскольку женский презерватив покрывает также и наружные половые органы, он обеспечивает более надежную защиту от некоторых ИППП, особенно генитального герпеса. Ввиду того что женский презерватив сделан из полиуретана, а не из латекса, в отличие от мужских презервативов, он менее подвержен разрыву и может использоваться людьми с аллергией на латекс.

Частота неудач при надлежащем применении женского презерватива в течение 6 месяцев составляет 2,6%. Частота неудач при типичном применении составляет 21%. Эффективность женского презерватива при надлежащем применении сравнима с использованием диафрагмы и шеечного колпачка, однако частота неудач при типичном применении женского презерватива выше, чем при использовании диафрагмы [2, 147]. На данный момент не было проведено проспективных клинических исследований, сравнивающих эффективность женских и мужских презервативов, а также оценивающих эффективность женских презервативов в предохранении от ИППП. Однако, поскольку полиуретан препятствует проникновению вируса, он может снизить риск заражения вирусом иммунодефицита человека среди женщин.

Контрацепция и злокачественные опухоли

- Использование КОК связано с уменьшением риска развития рака яичников и рака эндометрия и повышением риска развития рака молочной железы и рака шейки матки.
- Прогестаген-содержащие контрацептивы защищают от гиперплазии эндометрия и рака эндометрия.

Рак яичников и доброкачественные опухоли яичников

В большинстве исследований, посвященных изучению связи между приемом оральных контрацептивов и развитием рака яичников, было выявлено снижение риска развития наиболее распространенных видов эпителиального рака яичников (*рис. 36.6*). Согласно результатам метаанализа, относительный риск равен 0,64. Вероятнее всего, на снижение риска влияет продолжительность приема оральных контрацептивов. Эффект наступает через 10 лет после начала приема оральных контрацептивов и продолжается в течение минимум 20 лет после завершения использования метода [148, 149]. Недавний анализ Консорциума по изучению рака яичников (Ovarian Cancer Cohort Consortium) выявил более сильное влияние оральных контрацептивов на риск развития рака яичников. У женщин, которые когда-либо принимали оральные контрацептивы, относительный риск развития любого вида эпителиального рака яичников равен 0,84. Наибольший профилактический эффект наблюдался в отношении светлоклеточных опухолей (относительный риск [ОР] 0,72); профилактический эффект в отношении эндометриоидных и муцинозных опухолей был незначительным [150].

Вероятно, оральные контрацептивы также значительно снижают частоту возникновения доброкачественных опухолей яичников, включая серозные и муцинозные цистаденомы, кистозные тератомы, фибромы и эндометриомы (отношение шансов [ОШ] 0,79) [149]. Более частое посещение медицинских работников вследствие приема оральных контрацептивов также может способствовать раннему обнаружению опухолей яичников.

У женщин с мутацией гена *BRCA1* риск развития рака яичников снижается на 33–80%, если они принимают оральные контрацептивы. Наибольший эффект достигается при приеме оральных контрацептивов более 5 лет. У женщин с мутацией гена *BRCA2* риск развития рака яичников снижается на 58–63% [151].

Одно исследование показало снижение риска развития рака яичников у пользователей ЛНГ-ВМК

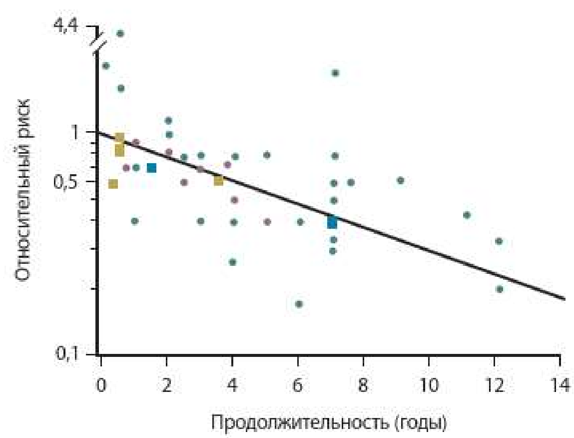


РИС. 36.6. Относительный риск развития рака яичников, связанный с различной продолжительностью приема оральных контрацептивов: результаты 15 исследований. Категории исследования с указанием веса категории от наименьшего (25% нижнего диапазона) до наибольшего (25% верхнего диапазона): квадрат *песочного* цвета — 1 (наименьший вес), квадрат *синего* цвета — 2, точка *фиолетового* цвета — 3, точка *зеленого* цвета 4 (наибольший вес) (Из: Hankinson SE, Colditz CA, Hunter DJ, Spencer TL, Rosner B, Stampfer MJ: A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 80:708–714, 1992)

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

(стандартизированное отношение заболеваемости (СОЗ) 0,59); хотя риск варьировался в зависимости от гистологического типа опухоли, данные различия не были статистически значимыми. Исследование также выявило снижение риска развития пограничных опухолей яичников (СОЗ 0,76), однако статистически значимых различий в возникновении первичного рака маточной трубы обнаружено не было. В данном исследовании не учитывались факторы наличия родов в анамнезе или предшествующего приема оральных контрацептивов [152]. Другое исследование показало, что у женщин, использующих в качестве контрацепции ДМПА, риск развития эпителиального рака яичников снижается на 39% по сравнению с тем, кто не использует данный метод. Значительное снижение риска достигается через 3 года использования метода (ОШ 0,17) [153].

Рак эндометрия

Большое количество исследований предполагает наличие связи между приемом оральных контрацептивов и снижением риска развития рака эндометрия [154–156]. У женщин 40–55 лет, которые принимают оральные контрацептивы не менее 1 года, относительный риск возникновения рака эндометрия, учитывая поправку на возраст, равен 0,5 по сравнению с женщинами, не принимающими оральные контрацептивы. Эффективность снижения риска зависит от продолжительности приема оральных контрацептивов: при приеме в течение 1 года риск снизется на 20%, при приеме в течение 2 лет — на 40%, а при приеме в течение 4 лет — на 60%. Проспективное когортное исследование, продолжавшееся почти 30 лет, показало, что у пользователей оральных контрацептивов риск возникновения рака эндометрия примерно на 65% ниже, чем у тех, кто не принимает оральные контрацептивы. Также у пользователей ОК риск летального исхода от рака матки на 65% ниже по сравнению с женщинами того же возраста, которые не принимали ОК [157, 158].

У женщин, которые когда-либо использовали ДМПА, относительный риск развития рака эндометрия равен 0,44 [159]. Использование ЛНГ-ВМК также снижает риск развития рака эндометрия (ОР 0,50). Вероятно, это связано со свойством прогестерона уменьшать количество рецепторов эстрогена и прогестерона в эндометрии и тем самым снижать пролиферацию клеток эндометрия. Сниженный риск развития рака эндометрия также наблюдается у пользователей медьсодержащих ВМК, хотя этот механизм действия еще не изучен [33, 160].

Рак молочной железы

Крупное международное исследование выявило небольшое увеличение относительного риска развития рака молочной железы у пользователей оральных контрацептивов (ОР 1,24) и женщин, которые принимали оральные контрацептивы в течение последних 10 лет (ОР 1,07–1,16). Давность использования метода была единственным фактором, влияющим на риск развития рака. Однако ни время начала, ни продолжительность приема ОК, ни репродуктивный анамнез никак не влияли на относительный риск. Опухоль с меньшей вероятностью возникает у женщин, которые когда-либо принимали оральные контрацептивы (ОР 0,88) [161]. Исследование здоровья медицинских сестер (Nurses' Health Study) показало, что у пользователей более старых препаратов ОК и препаратов с высоким содержанием эстрогенов риск развития рака груди на 50% выше, а у пользователей препаратов, назначенных в 1990-х годах, — на 33% выше. Данное увеличение риска наблюдалось только у пользователей метода и не было замечено в отношении женщин, которые использовали ОК ранее [162]. Другое исследование выявило положительную корреляцию между продолжительностью приема оральных контрацептивов и риском развития рака молочной железы [163].

У женщин со случаями рака молочной железы в семейном анамнезе прием оральных контрацептивов существенно не влияет на риск развития рака, за исключением случаев приема таблеток с высоким содержанием эстрогенов, которые в большей степени влияют на риск развития рака молочной железы, чем случаи рака в семейном анамнезе [163]. Результаты большинства исследований показывают, что оральные контрацептивы не увеличивают риск развития рака молочной железы у женщин с мутацией генов *BRCA* и могут положительно влиять на здоровье, так как обеспечивают профилактику рака яичников [151, 164].

Эстроген уже долгое время считается фактором, влияющим на риск развития рака молочной железы, однако прогестаген в настоящее время также рассматривается как возможный фактор. Тем не менее на данный момент очень мало исследований посвящено изучению только прогестаген-содержащих методов контрацепции. Одно крупное исследование показало, что пользователи ЛНГ-ВМК имеют увеличенный риск развития протокового (ОР 1,20) и долькового рака молочной железы (ОР 1,33) по сравнению с женщинами, не использующими гормональные методы контрацепции [165]. Однако большинство исследований не выявили связи между использованием прогестаген-содержащих ВМК и риском развития рака молочной железы [166]. Несмотря на то что одно исследование обнаружило связь между использованием ДМПА и частотой возникновения рака молочной железы (ОР 2,2), 167 других исследований не выявили непосредственную связь между использованием ДМПА или прогестаген-содержащих имплантов и риском развития рака [166]. Прием только прогестаген-содержащих оральных контрацептивов также, скорее всего, не влияет на риск развития рака молочной железы [166]. Также не было выявлено связи между развитием рака молочной железы и типом прогестагена, используемого в КОК [168].

Рак шейки матки

Результаты большинства исследований не показали связи между использованием медь-содержащих ВМК или ЛНГ-ВМК и риском развития рака шейки матки, а некоторые исследования показали профилактический эффект препаратов в отношении этого заболевания [33, 160]. Одно недавно проведенное ретроспективное

World peace!

исследование показало, что пользователи ЛНГ-ВМК меньше подвержены заражению вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска по сравнению с пользователями медь-содержащих ВМК. Считается, что это связано с провоспалительным эффектом медь-содержащих ВМК, в отличие от ЛНГ-ВМК, которые обладают противовоспалительным эффектом. Также у пользователей прогестаген-содержащих ВМК было обнаружено четырехкратное увеличение риска заражения новыми ВПЧ по сравнению с пользователями медь-содержащих ВМК, однако полученные данные не были статистически значимыми. В данном исследовании не проводился анализ сексуального поведения, а также не рассматривались в качестве контрольной группы женщины, не использующие ВМК [169].

Некоторые данные свидетельствуют о том, что использование гормональных контрацептивов повышает риск развития рака шейки матки (ОР 1,6–4,0) [170]. Одно исследование показало, что риск развития рака шейки матки у женщин, которые принимали оральные контрацептивы более 8 лет, увеличился в 6 раз [148]. Предполагаемая причина — усиленная экспрессия онкогенов E6 и E7 под влиянием эстрогена и прогестерона.

Систематический обзор долгосрочных исследований показал, что постоянные пользователи презервативов имеют меньшую вероятность заражения ВПЧ и бóльшую вероятность элиминации вируса, а также регрессии дисплазии шейки матки [171].

Контрацепция для особых групп населения

- У женщин с хроническими заболеваниями повышен риск незапланированной беременности, а также риск осложнений беременности.
- ВОЗ и центры по контролю и профилактике заболеваний США предоставляют рекомендации по безопасному использованию методов контрацепции женщинами с различными заболеваниями и особенностями здоровья.

Использование гормональных методов контрацепции для женщин с хроническими заболеваниями не всегда безопасно для здоровья, а при использовании барьерных методов риски, связанные с беременностью, могут быть недопустимо высокими. У данных женщин, риск наступления незапланированной беременности в 1,5 раза выше по сравнению с их здоровыми сверстницами. Данная группа также имеет повышенный риск материнской и младенческой заболеваемости и смертности [172]. Многих неблагоприятных исходов можно избежать, если женщина сможет прогнозировать и планировать беременность.

Врачи могут чувствовать себя некомфортно, выписывая контрацептивы пациентам с сопутствующими заболеваниями, даже несмотря на то, что для данных женщин использование контрацептивов в большинстве случаев безопаснее, чем беременность [172]. Американское издание руководства «Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции», разработанного центрами по контролю и профилактике заболеваний США под руководством ВОЗ, включает научно обоснованные рекомендации по безопасному и эффективному использованию методов контрацепции женщинами с различными заболеваниями и особенностями здоровья [27].

Многообразие высокоэффективных и доступных методов контрацепции способствовало недавнему увеличению числа запланированных беременностей в США [1]. Ключевым фактором является правильное сочетание методов. В настоящее время идет разработка новых методов контрацепции (https://pipeline.ctiexchange.org/). Особого внимания требует разработка новых высокоэффективных методов контрацепции, которые не будут включать стероидные гормоны, а также контрацептивов для мужчин.

Основная библиография

Berry-Bibee EN, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al: The safety of intrauterine devices in breastfeeding women: a systematic review. *Contraception* 94: 725–738, 2016.

Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al: U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 65 (3): 1–103, 2016.

Finer LB, Zolna MR: Declines in unintended pregnancy in the United States, 2008–2011. *N Engl J Med* 374 (9): 843–852, 2016.

Friedlander E: Therapeutic options for unscheduled bleeding associated with long-acting reversible contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am* 42 (4): 593–603, 2015.

Horton LG, Simmons KB, Curtis KM: Combined hormonal contraceptive use among obese women and risk for cardiovascular events: a systematic review. *Contraception* 94: 590–604, 2016.

Hubacher D, Finer LB, Espey E: Renewed interest in intrauterine contraception in the United States: evidence and explanation. *Contraception* 83 (4): 291–294, 2011.

Jatlaoui TC, Curtis KM: Safety and effectiveness data for emergency contraceptive pills among women with obesity: a systematic review. *Contraception* 94: 605–661, 2016.

Jatlaoui TC, Simmons KB, Curtis KM: The safety of intrauterine contraception initiation among women with current asymptomatic cervical infections or at increased risk of sexually transmitted infections. *Contraception* 94: 701–771, 2016.

McNicholas C, Madden T, Secura G, et al: The contraceptive CHOICE project round up: what we did and what we learned. *Clin Obstet Gynecol* 57 (4): 635–643, 2014.

McNicholas C, Msci D, Maddipati R, et al: Use of the etonogestrel implant and levonorgestrel intrauterine device beyond the U.S. Food and Drug Administration–approved duration. *Obstet Gynecol* 125 (3): 599–604, 2015.

Полная библиография

Полную библиографию см. на сайте **ExpertConsult.com**

World read!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Предметный указатель*

β-киназа гликогенсинтазы (GSKβ), 264
11β-гидроксилаза, 109
11-гидроксилазы дефицит, 734
 дефицит, 109, 513
11β-гидроксистероиддегидрогеназа
 изоформа, 155
 регулирующая глюкокортикоидную активность, 112
1,25-гидроксивитамин D, 836
17α-гидроксилаза/17,20-лиаза
 CYP17A1 и, 487
 дефицит, 456т–458т, 465р, 466, 538
 описание, 106–107, 107р
17β-гидроксистероиддегидрогеназа, 112–113, 113р
 дефицит, 466–467, 539
 диагностика, 466
 проявления, 466
 тактика ведения пациентов, 467
 тип 3, 456т–458т
 превращение эстрадиола в эстроген, 260
 ферменты, 488
17,20-лиаза, описание, 106–107, 107р
20α-гидроксистероиддегидрогеназная активность, 114
20,22-дигидроксихолестерин, 106
21-гидроксилаза
 дефицит, 513, 669, 731–734, 732т, 732р, 840
 описание, 109–110, 110р
22-гидроксихолестерин, 106
27-гидроксихолестерол, 96
3α-гидроксистероиддегидрогеназа, 113
3β-гидроксистероиддегидрогеназа, 97, 110, 111, 125
 дефицит, 456т-458т, 466, 513
3МС3-синдром, 454т
5α-редуктаза
 изоформы, 359
 ингибиторы, 125, 125р
 как регулятор действия андрогенов, 154, 155
 описание, 114
Acvr1, 176
AIRE-ген, 391, 392, 398, 532т, 537
Amh, 168р, 169т, 176, 177т, 183
Amhr2, 176, 177т
Ang-1, 271, 797
Ang-2, 271, 300р, 797
ANOS1 (ранее KAL1), 8, 28, 116, 186, 352, 455т, 491–493, 519–524, 526, 542, 580–582, 584, 586, 714т, 715
Bmp15, 167–169, 171–175, 209т, 211р, 215, 225
BMP15, 168, 171, 173, 174, 214–216, 219, 224, 225, 233р, 247, 472, 532т, 537, 649р, 660, 700
BMP2, 74, 164, 165р, 167, 168, 170, 179р, 180, 207, 262, 297р, 300р
Bmpr1a, 168р, 171, 176
Bmpr1b, 168р, 171, 174, 175т
BMPR1B, 173, 174, 215
Bmp-Smad ген, 207
b-клетки, 291, 292, 372–374, 377–380
 незрелые, 378, 379
CCDC141, 492р, 493, 520т, 523
CD140b, 269, 749р
CD146, 269, 748, 749р
CD3+ T-клетки, 291, 292, 381, 749р
CD56+ маточные клетки естественные киллеры, 292, 293, 373т, 381, 387
CGA ген
 регуляции на уровне транскрипции, 39, 40
 спонтанные естественные мутации, 37, 38
Chlamydia trachomatis, 696, 1121т, 1148
COUP-TFII, 178–180, 262, 263р, 300р
CREB1, 236, 238
CREM, 236
CYP11A1, 118, 119, 174, 249, 464, 465, 473, 487р, 735
CYP11B1, 102т, 103р, 109, 465р, 473, 474, 487р, 503т, 512, 513, 734
CYP11B2, 102т, 103р, 109, 119, 487р
CYP17A, 97, 357, 359
CYP17A1, 97, 102т, 103р, 106, 107, 119, 120, 230, 461, 466, 468, 487, 519т, 532т, 538, 544, 655, 734, 881, 884
CYP19, 204, 357–359, 781
CYP19A1, 54, 102т, 103р, 108, 109, 119, 120, 211р, 465р, 474, 487р, 503т, 510т, 519т, 532т, 539, 754р
CYP1A1, 116
CYP1A2, 116
CYP21A2 ген, 102т, 109, 110р, 119, 487р, 840
CYP21A2, 109, 465р, 470, 473, 474, 503т, 512, 513, 729, 731, 732, 1081
CYP27B1, 118, 119р
CysLT2, 133
C-реактивный белок, 416
Desert hedgehog, 219, 452
Dppa3, 165, 214
Emx2, 175, 208, 209т
EMX2, 256
Fancl, 207
FDX1 (ген), 106
FEZF1 (ген), 524, 494
FGF8 (ген), 352, 492р, 523
FGFR1 (ген), 491, 492р, 523, 524, 542
Filia, 214
FOXA1, 874
FOXL2, 168, 248
FOXO1, 263
FOXO3, 225, 239
Foxo3a, 167, 168
FSHB (ген),
 полиморфизмы, 38–39
 спонтанные мутации, 38
GalNAc-4-сульфотрансфераза, 33
GATA2, 461
GATA3, 306
GATA6, 115
Gclm, 214
GDF9, 168, 169, 170
Gdf9, 169, 169т,
Gja4 (ген), 216
GLUT-1, 803
GLUT-4, 803
GNAS1 (ген), 615
GNRH1 (ген), 525
GPA2, 34
GPB5, 34
GPR30, 161
HESX1 (ген), 527
HOX (гены), 255р, 256
HS6ST1 (ген), 582
HSD11B1, 111, 111р
HSD17B1, 112
HSD17B2, 110
HSD17B3, 113
HSD17B5, 113
HSD17B6, 113
IFITM1, 207
IFITM3, 207
IGF-1 (ИФР-1) и клетки Сертоли, 368
IGF-связывающие белки, при синдроме поликистозных яичников, 660
IGSF10, 494, 524
IL-11, 284–286
Implanon, 1159
Indian hedgehog, 178
Inha, 169, 170
Inhba, 167, 168р, 169т, 170
Inhbb, 167, 169т, 170
Interceed, 699
JAK-2, 309
KAL1 (ген), 8, 116, 493, 523, 580т
KAL2 (ген), 580т, 581–582
KISS1 (ген), 12, 13, 197
Kiss1 (ген), 12, 13, 197
KISS1 нейроны, экспрессия в них ядерных прогестероновых рецепторов, 359
KISS1R (ген), 12, 13, 525
Kiss1r (ген), 197
Kit-лиганд, 207, 220, 661
Kit-рецептор тирозинкиназы, 207
Kyleena (система), 1157
LEOPARD-синдром, 455т
LHB (ген)
 мутации, 37, 531
 полиморфизмы в, 38–39
LHCGR, 169
LHX1, 207
LHX3, 583
LIN28, 207
Lipe (ген), 100
LOX15, 268
MAGE-11, 263
Mapk1, 232
Mapk3, 232
MEN1 (ген), 615
Mir290–295, 208
MRgFUS, 788, 794
mTOR, 225
MUC1 (ген), 220
MURCS-ассоциация, 455т
NELF (ген), 580, 582
Nexplanon, 1158
Nexplanon, 1159
Nlrp2, 214
Nlrp5, 214
Nopp140, 267
Norplant, 1158
NPC2 (ген), 98
NPR2, 235, 236
NRIP1, 174 , 233
NSMF-мутации, 522–523
N-метил-D-аспартатергический рецептор (NMDA), 161
N-связанные гликаны, 33
P450
 влияние противоэпилептических средств на, 594
 в метаболизме арахидоновой кислоты, 127–128
P450aro, 108–109
P450c11AS, 109
P450c11β, 109
P450c17

* Буквами «р», «т» и «в» после номера страницы обозначены ссылки на рисунки, таблицы и вставки соответственно.

World peace!

ингибиторы, 124
описание, 106
определение, 106
посттрансляционная модификация, 107, 107р
субстраты для, 116
фосфорилирование, 107
P450c21
дефицит, 336р, 339
описание, 109–110
P450scc
дефицит, 106
ингибиторы, 124
описание, 106
P450-ароматазы дефицит, 458т, 480т
диагностика, 474
проявления, 474
P450-оксидоредуктазы дефицит, 457т, 465р, 466, 474
диагностика, 466
проявления, 466
фертильность у больных с, 480т
PALM-COEIN, 1114–1124, 1114р
Patched-1, 180, 262
PDH1A, 224
PDK1, 225
pH культуральной среды, 969
POLG (ген), 248
Pparg (ген), 233
Prdm1 (ген), 207
PRDM1, 207
PRHE Университета Калифорнии в Сан-Франциско, 575т
PRL (ген), 75
PROK2, 352, 492, 493, 494, 520т
PROMISE-GIM6 клиническое испытание, 1046
PROP1 (ген), 583
PTEN, 165, 225
Pten, 168
PTTG, 615, 616, 618
Ras-подобный регулируемый эстрогенами ингибитор роста, 757, 757р
RF-амид-родственные пептиды, 16, 188, 489
RIP140, 174
R-spondin 1 (Rspo1), 166
RU486, 275
SafetyNest, 575т
SARM, 358
SMAD, универсальный регуляторный фактор, 40, 164, 165
SMAD1, 164
SMAD2, 168, 170
SMAD3, 168, 170
SMAD4, 164, 171
SMAD5, 164
SMAD8, 176
SOX10, 522
SOX3, 463
SOX9, 166, 176, 364, 463
Sox9, 168
SRD5A1, 114
SRD5A2, 114
STAT3, 182
STATS
JAK-2 активация, 309
описание, 160
SULT1E1, 115
SULT2B1 (ген), 115
T4, 338
TAC3 (ген), 186, 187, 519т
Tgfbr1, 165т, 166
Th0-клетка, 376, 376р
Th-17-клетки, 292
Th1-хелперный ответ, 376, 376р
Th2-хелперный ответ, 376, 376р
Tie-2, 271
TKCR-синдром, 454т
T-MAS, 237
TRK-B, 221, 222
TSC1, 225
TSC2, 225
Tubb3, 524
Т-клетки, 372, 373
CD3+, 381
CD4+, 372, 381
CD8+, 372, 381
характеристики, 373т
Т-клетки естественные киллеры, 383
Т-клеточный рецептор, 376
Т-регуляторные клетки, 292
VEGF-A, 270, 271, 301, 328
VEGFR2, 270, 271
WDR11, 186, 492р, 519т, 520т, 524, 528, 581, 582
Wnt 7a, 784
Wnt семейство
Wnt4 ген, 256
WNT4, 166, 167, 177, 178
Wnt5a ген, 256
WNT7A, 177, 178
XX-дисгенезия гонад, 248, 458т, 477т, 519т, 535
X-хромосома, 8, 115, 176, 209, 212, 244, 246, 247, 330, 352, 360, 364, 397, 398, 452, 455, 458, 459, 472, 537, 700, 947
Zar1, 214
Zfx, 209т, 211, 247
ZP1, 213, 214, 700, 708, 943
ZP2, 213, 214, 943, 944
ZP3, 171т, 213, 214, 939, 943, 944
Δ4-5-редуктазы, 114–115
роль в развитии женской репродуктивной системы, 255–257
сигнальные пути в менструальном цикле, 265р

А

Абдоминальная миомэктомия, 786
Абляция с помощью ^{131}I, 740
Агенезия, 248, 257, 303, 455т, 522, 523, 541, 581, 584, 586, 711, 814, 833, 858, 1128, 1129, 1131
Агонист рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона, 507
Агути-родственный белок (AGRP), 551, 609
Аддисона болезнь, 392, 393, 537, 596, 838, 839
Аддисонический криз, 839
Аденогипофиз, 4–5, см. также Передняя доля гипофиза
Аденомиоз, 300–301, 303, 698, 748, 768, 785, 792–794, 796, 951, 959т, 1100, 1114–1116, 1118р, 1122, 1138, 1139, 1149, 1152, 1158
очаговый, 1115
трансвагинальное УЗИ, 1115
двумерное, 1115, 1116
трехмерное, 1116
Аденомиомэктомия, 794
Аденомы
гипофиза, 616–628
гиперплазия щитовидной железы, 627–628
гонадотропные, 616–617
Кушинга синдром, см. Кушинга синдром
несекретирующие, 616–617
при множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН 1), 615
при синдроме Нельсона, 627
пролактин-секретирующие, 617–618
секретирующие адренокортикотропный гормон, 621–627
секретирующие гормон роста, 618–621
тиреотрофические, 627–628
при множественной эндокринной неоплазии типа 1, 628–629
токсические, 607
Аденомы гипофиза, 616–628
гонадотропные, 616–617
Кушинга синдром, см. Кушинга синдром
множественная эндокринная неоплазия типа 1, 615
Нельсона синдром, 627
опухоли, секретирующие тиреотропный гормон, 627–628, 628т
пролактин-секретирующие, 617–618
секретирующие адренокортикотропный гормон, 621–627
секретирующие гормон роста, 618–621
тиреотрофические, 627
функционально неактивные, 616
Адипокины, 313, 320т, 329, 547, 550, 551, 1087
Адипонектин, 217, 320т, 329, 436, 501, 551, 662, 673, 806, 869, 1087, 1089
Адипоциты, 269, 308, 313, 329, 358, 497, 550, 600, 648, 662, 665, 802–804, 806, 807, 818, 864, 1089
Адренархе, 107, 108, 115, 462, 467, 482
активация, 498, 499
временные параметры, 498, 499
наступление, 499, 500
определение, 482
преждевременное, 502, 504т
Адренокортикотропный гормон (АКТГ), 6, 14, 15р, 27, 87, 97, 99, 100, 107, 109, 110, 112, 252, 320т, 322–324, 331р–336, 339, 344, 346, 347, 392, 403, 407, 457т, 465, 474, 476р, 477р, 486, 487, 499, 504т, 512–518, 528, 544, 588, 590, 592, 597, 601, 609, 611, 612р, 615, 616, 621, 623–627, 629, 632, 662, 663, 669, 671, 688, 723–725, 728, 729–731, 733, 734, 806, 818–821, 823, 838–840, 851, 1072, 1081, 1094–1098
в плазме крови, 1095
гипофизарный, стимуляция продукции, 323, 324
избыточная секреция, 621
уровень при беременности, 819–821
Азооспермия, 38, 210, 361, 367, 369, 461, 470–472, 479т, 530, 531, 535, 536, 539, 541, 558, 678, 680, 693, 709, 711, 713–717, 719, 721т, 740, 949, 967, 1000, 1038, 1048–1050, 1065р
бесплодие и, 678, 680, 693, 709, 717
необструктивная, 713, 714, 949, 967, 1049, 1050, 1058
обструктивная, 714, 716, 719, 1049
эффективность извлечения спермы при микроTESE, 714т
Аквапорины, 226, 359т, 631
Акне, 484–486р, 507, 512, 624, 641, 644, 645, 666, 670, 673, 732, 773, 860, 1080, 1159, 1161
Акросомная реакция, 943р
Аксон, 2–9, 15, 78, 186, 491–494, 522–524, 580, 742р
АКТГ, см. Адренокортикотропный гормон
Активатор плазминогена тканевого типа, 268
Активатор плазминогена урокиназного типа, 182, 268
Активатор РНК стероидного рецептора, 531–532
Активирующая мейоз субстанция фолликулярной жидкости, 236
Актиномицин D, 161, 710т
Акупунктура, 433
Акушерская онкология, 1055
Алкилирующие агенты, 710т
Альвеолы молочной железы, 80, 305–307, 309
Альдо-кеторедуктаза (АКР), фермент, 110, 113–115, 129р
Альфа-субъединица гонадотропинов, 32, 32р
Альфа-фетопротеин, 517р
Альцгеймера болезнь, 42, 406, 407т, 409, 785
Амбулаторная гистероскопия в диагностике полипов эндометрия, 795
Аменорея, 13, 25–28, 38, 65, 68, 69, 71, 82, 83, 87, 150, 187, 232, 247, 303, 310–313, 392, 397, 400р, 411, 434, 455т, 458, 459, 461, 462, 464, 466–469, 472, 474, 501, 523, 524, 526, 527, 529–531, 535, 537–541, 543, 547, 550, 579, 582–584, 590, 592, 593, 595–600, 602, 603, 605–619, 624, 628, 634, 636, 670, 678, 682, 684, 687, 691, 725, 726, 729, 735, 738, 769, 771, 773, 787–791, 794, 798, 799, 827, 899, 902, 903, 906–908, 932, 950, 1047, 1076, 1085, 1098–1100, 1106, 1119, 1124, 1129, 1135р, 1156т, 1157, 1159, 1169
«спортивная», 605–611
галакторея и, 313
гиперпролактинемия и, 615, 725
гипертиреоз и, 738, 827р

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

гипоталамическая, 13, 26–28, 187, 523, 524, 526, 527, 547, 550, 582, 593, 600, 611, 612, 614, 684, 950, 1085, 1106
грудное вскармливание и, 310
лактационная, 28, 310, 595, 598, 1156т, 1169
нервная анорексия и, 28
послеродовая, 83, 595
«спортивная», 605–611
функциональная, 526
Американское общество клинической онкологии (АОКО), 886
Американское общество репродуктивной медицины, 709
Аминоглутетимид, 887т
Аминофиллин, 854т
Анализ сцепления генов, 751
Ангиогенез, 42, 60, 143, 150, 152, 217, 239, 240, 270, 271, 288, 290, 300, 301, 318, 322, 327, 328, 385, 51, 698, 744, 782, 792, 796–798, 846, 1118
Ангиогенетический фактор, 318
Ангиогенин, 270, 271
Ангиопоэтин (Ang), 270, 271, 300р, 318, 797
Ангиотензин, 320т, 337, 1163
Ангиотензин II, 75, 109, 323, 337, 805
Андроген(ы)
нарушения биосинтеза, 464–469
Андрогенные рецепторы (АР), 109, 144, 149, 220, 231, 263, 354, 360
описание, 149
Андрогенов избыток
внутриутробное развитие и, 473
материнская этиология, 474, 475
Андроген-связывающий белок, 362
Андроген-секретирующие опухоли, 515
Андростаны, 95, 97, 102т
Андростендион, 102т, 114, 117р
Анемия, 207, 268, 388, 440, 441р, 444, 445, 527, 537, 600, 632, 736, 790, 791, 827р, 830т, 838т, 852т, 1034, 1120, 1121р, 1163
Аннексин V-отрицательный, 999
Ановуляторное кровотечение, 303, 796, 797, 1119
Ановуляция, 306, 310, 391, 465, 512, 548, 556, 596, 599, 605, 614, 635–637, 641, 644, 648, 658, 658, 664р, 666, 669, 672, 675, 676, 680, 682–692, 733, 734, 773, 797, 822, 823, 844, 890, 891, 897, 898, 900, 902, 906–917, 932, 933, 959, 1046, 1053, 1078, 1084р, 1106, 1122, 1134
агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона и, 916, 917
агонисты допамина и, 916
адъювантная терапия и, 916, 917
антагонисты опиоидов и, 915, 916
антиэстрогены и, 907–909
гиперпролактинемия и, 692
гонадотропины и, 900, 911–914
дексаметазон и, 916
киссепептин и, 916
классификация, 907
кломифен и, 686–690
лекарства, повышающии чувствительность к инсулину, и, 909, 910
ожирение и, 548, 683, 890, 917
препараты для лечения, 907
причины, 683, 907
пульсовой режим гонадотропин-рилизинг-гормона, 691, 692, 914, 915
синдром поликистозных яичников и, 950
Аномальное маточное кровотечение, 796–801, 1114, 1116р, 1120,
заболеваемость, 1120
коагулопатия (АМК-К), 1119
лабораторные исследования, 1121
лейомиома, 1117, 1118
малигнизация и гиперплазия (АМК-М), 118, 119
нарушение овуляции (АМК-О), 1119, 1120
нарушения функции тромбоцитов и, 1120
неклассифицированное (АМК-Н), 1120
овуляторное, 797
острое, 1120–1124
гормональное лечение при, 1122
ультразвуковое исследование при, 1122
хирургическое лечение при, 1123–1124
полип (АМК-П), 1114
транексамовая кислота в лечении, 1120
ультразвуковое исследование, 1122
эндометрий (АМК-Э), 1120
ятрогенное (АМК-Я), 1120
Анорексия нервная, 24, 26–28, 490, 519т, 526, 599–603, 1106
аменорея при, 600, 603, 610
нарушения менструального цикла при, 600
у мужчин, 603
Аносмин-1, 8, 352, 491, 493, 581
Аносмический идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм, см. Каллмана синдром
Антиген
иммунологические исследования, 1067–1072
меченый, 1067–1070, 1072
определение, 1069
получение антител, 1068, 1070
Антиген–антитело комплекс, 76, 375, 1067, 1072
Антиглиадиновые антитела (АГА), 394
Антидиуретический гормон (АДГ), 499, 631, 824
Антимюллеров гормон (АМГ), 218, 250, 400р, 490, 953, 1083–1085
измерение, 1083–1085
описание, 250, 251
Антитела
потери беременности и, 389, 390
Антитела к тиреоидным рецепторам (TRAB), 739
Антителозависимая клеточная цитотоксичность, 373, 375
Антитиреоидные антитела (АТА), 833
Антифосфолипидные антитела, 388–390
бесплодие и, 390
Антиэстрогены, применение при ановуляции, 897, 898, 907–909
Антиядерные антитела, 394, 395
Антральные фолликулы, 226, 250, 251, 483, 637, 638р, 651, 655, 1048, 1132
образование, 226, 227
Апоплексия гипофиза, 90, 630, 631
Апоптоз, 63, 75, 135, 141, 143, 152, 153, 162, 166, 171, 177т, 178, 182, 208р–210, 220, 223, 231, 238, 239, 242–244, 246, 248, 249, 258, 267, 268, 275, 278, 289, 299, 306, 319, 328, 335, 341, 356, 359, 361–364, 368, 369, 378, 379, 381, 383, 386, 407т, 411, 425, 431, 522, 649, 750, 758, 760р, 761, 781, 815, 850, 855, 880, 898, 974, 999, 1011, 1057
важность, 238
фетальных клеток Лейдига, 356
Арахидоновая кислота, 75, 126–128, 130–132, 273, 290, 756р, 762
Аргинин-вазопрессин, АВП (антидиуретический гормон, АДГ), 6, 27, 334, 352т, 368, 499, 824
Ароматаза
активность, 22, 554, 596, 600, 642, 643, 657, 660, 661, 686, 748р, 756, 759, 779, 793, 794, 912
дефицит, 20, 102т, 108, 192, 332, 412, 450р, 466, 474, 519, 539
ингибиторы, 22, 124, 125, 230, 363, 509, 515, 675, 685, 717, 744р, 755–757, 764, 770т, 772–774, 791, 851, 867, 875, 878, 893, 898, 904, 910, 911, 919, 936, 957, 1046, 1078
описание, 108
яичниковая, 108, 204
Ароматаза Р450, 154, 300, 458т, 474, 477, 480, 487, 488, 781
Ароматазы ингибиторы, 22, 124, 124, 230, 363, 509, 515, 675, 685, 717, 744р, 755–757, 764, 770т, 772–774, 791, 851, 867, 875, 878, 893, 898, 904, 910, 911, 919, 936, 957, 1046, 1078
для лечения миом матки, 791
для лечения эндометриоза, 772, 773
клинические исходы, 910, 911
неблагоприятные эффекты и осложнения, 911
Арренобластомы, 504т, 844
Аспирин, 130р, 132, 135, 139, 141, 290, 347, 389т, 390, 394, 418т, 422, 428, 832т, 977, 978, 1109
Артериальный проток, 135
ремоделирование, эйкозаноиды, 140
Аспирация спермы из яичек, 1000
Астеноспермия, 394, 681т, 713, 714, 717
Атеросклероз, 313, 406, 415–419, 421, 423, 443, 622т, 667, 668, 1162
Атрезия фолликулов, 210, 532
Аутоантитела, 51, 77, 388, 393, 395, 398, 537, 628т, 631, 830т, 833т, 1071, 1094
антиглиадиновые антитела, 394
описание, 388
Аутоиммунитет, 248, 372, 388–395, 398, 737, 830
репродукция и, 388–395
яичниковая недостаточность, 392, 393
Аутоиммунная яичниковая недостаточность, 388, 391–393
Ауторансплантация, 693, 1034, 1057, 1058
Аутосомные гены, 247–249
Аутофагия, 167р, 223, 242, 268
Ацинусы молочной железы, 305–307, 309

Б

Базальная децидуальная оболочка, 318
Базальный слой, 1108
Бариатрическая хирургия, влияние на репродуктивную функцию, 559
Барьерные методы контрацепции
диафрагмы, 1170
женские презервативы, 1171
мужские презервативы, 1170
спермициды, 1169
шеечные колпачки, 1170
Белки люминальной поверхности, 282р
Белки плазмы, связывающие стероидные гормоны, 122–123, 123т
Белки-шапероны, 360
Белковая инженерия, 35–36
Беловатое тело, 206р, 570р
Белок Gq/11, связывающий гуанозинтрифосфат, 11
Белок сурфактанта-А, 345
Белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 1, 275
Белочная оболочка, 364
Беременность
аллоиммунные влияния на, 386–387
болезнь Кушинга при, 823
введение диэтилстильбэстрола при, 1106
влияние химических соединений окружающей среды на, 567
врожденная гиперплазия надпочечников, 840–841
гиперпаратиреоз при, 837
гиперпролактинемия при, 819
гипопаратиреоз при, 837–838
гипотиреоз при, 832–834, 833в
гипотиреоз у матери при, 832–834
гипофизарная недостаточность при, 823–825
гонадотропин-рилизинг-гормон при, 322
гонадотропины при, 821
децидуальная оболочка при, 281р, 317
зоб при, 835, 835в
изменения эндометрия в ходе, 274–294
иммуномодуляция и, 386
имплантация эмбриона, 316–317
инсулинорезистентность после, 802, 803р
концентрация триглицеридов во время, 808р
лимфоцитарный гипофизит при, 824
лютеинизирующий гормон при, 819
матка во время, 274
метаболизм глюкозы у матери при, 802–808
метаболизм липидов при, 804р
метаболизм углеводов при, 808р
нарушения метаболизма кальция при, 836–838
несахарный диабет при, 824–825
неэтерифицированные жирные кислоты при, 803–804

World peace!

ожирение и, 817–818
опухоли гипофиза при, 821–823
опухоли яичников при, 843–844
переношенная беременность, 856–857
плацентарные контррегуляторные гормоны при, 805р
плацентарный гормон роста при, 804–806
повторные невынашивания, 387–388
в сочетании с антитиреоидными антителами, 391
в сочетании с антифосфолипидными антителами, 388–389
влияние аутоиммунных реакций на, 387–388
заболевания щитовидной железы на фоне, 825–836
короткая шейка матки при, 855–856
наглядная схема, 680р
обусловленные ими нарушения течения беременности, 826т
скрининг, 829
стандарты диагностики и лечения, 389т
тиреотоксикоз, 829–830
при акромегалии, 823
прогестерон при, 341
продукция инсулина во время, 802–804
пролактиномы при, 92–94, 92р, 92т, 822–823
развитие молочных желез при, 305
роль человеческого плацентарного гормона роста при, 326
роль человеческого плацентарного лактогена (чПЛ), 321р, 325–327, 325р
с точки зрения эволюции, 349
синдром Кушинга при, 823
тиреоидная функция у матери во время, 827–828, 827р, 827р
тиреоидный шторм (тиреотоксический криз) при, 832, 832в
тиреотропный гормон при, 820–821, 821р
трансплацентарный транспорт глюкозы, 811
узлы в щитовидной железе при, 835, 835в
уровни адренокортикотропного гормона при, 806, 820, 820, 820р
уровни гормона роста при, 820, 821р
уровни пролактина при, 78, 309, 819–820, 819р
факторы роста при, 284–289
феохромоцитома при, 841–843
фолликулостимулирующий гормон в течение, 819
функция щитовидной железы при
изменения, 826т
матери, 827–828, 827р, 827р
нормальная, 825
плода, 828–829
человеческий хорионический гонадотропин при, 321, 321р
чувствительность эндометрия, 316
эктопическая, 985–986
эндокринные опухоли яичников при, 843–844
Бесплодие
ановуляция и, 391
антитиреоидные антитела и, 390–391
антифосфолипидные антитела и, 388–389
влияние противоракового лечения на, 695
генетические причины, 700
гиперпролактинемия и, 692
женское, см. Женское бесплодие
заболевания, сочетающиеся с, 680–681
карцинома эндометрия и, 891
лечение
исходы беременности и, 706
противопоказания, 705–706
маточный фактор, 699
мужское, см. Мужское бесплодие
неясного генеза, 700–705
наращивание интенсивности лечения, 705
эмпирическое лечение, 701–705, 701р
определение, 678
оценка результатов биопсии эндометрия, 682
первичная диагностика, 681–682, 681в
причины, 680, 680р, 709
психосоциальные аспекты, 707
синдром поликистозных яичников и, 641
социальные и этические вопросы, 707
статистические модели, 678–679, 679т
страхование в зависимости от возраста, 707–708
тесты на, 681, 681в
трубный фактор, 695, 947–948
усыновление и, 706
факторы, окружающей среды, влияющие на, 705
хирургические методы лечения, 697, 698
шеечный фактор, 700
эндометриоз и, 776–777
стадии I и II, 776
стадии III и IV, 776
Бета-катенин, 297т, 301
Бета-клетки поджелудочной железы при синдроме поликистозных яичников, 663–664
Биопсия
на стадии бластоциста, 1019–1020
на стадии дробления, 1017–1018, 1019р
ошибки в ходе митоза, 1018
полярного тела, 1016–1017
процедура выполнения, 1017, 1018
эмбриона, см. Эмбриона биопсия
эндометрия, 278, 295, 296, 683, 787, 789
Бисфенол А, 150т
Бластомеры, 944, 971–973, 1009–1012, 1014–1019, 1022
Бластоцист
имплантация, 155, 284, 315–318, 385р, 568р, 945, 946, 972т, 1109, 1157
описание, 316
перенос, 974, 975, 985, 1012
трофэктодерма, 212р, 277, 945, 1010т, 1013т, 1015р, 1024р
Бластоциста, биопсия, 1019, 1020
Блестящая оболочка (*zona pellucida*), 211р, 213, 215, 216, 219р, 224, 231р, 236р, 287, 316, 317, 649р, 942–945, 994–996р, 1001, 1014–1020
описание, 939, 943, 994
Блокаторы кальциевых каналов, 84, 710т, 848, 854т
Богатые лейцином повторы, 44
Большие зернистые лимфоциты, 383
Бромокриптин
беременность, 92–94
галакторея, 313
подавление лактации, 81, 311
пролактиномы, 88, 727, 822, 823
снижение секреции пролактина, 81, 82
Брюшина, 750
Булимия нервная, 526, 600р, 603

В

Вагинальное комбинированное кольцо, 1166, 1167
Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), 75, 78–80, 320т
Вазовазотомия, 591, 591р
Вазопрессина гипоталамическая нейросекреция, 1
Вазоэпидидимостомия, 719, 720
Вальпроевая кислота, 578, 593, 594, 710т
Васкуляризованная ткань матки, 748
Ведущая единица, содержащая домен-1, 467
Венозные тромбоэмболичекие осложнения (ВТЭО); риск на фоне применения некоторых лекарств, 863
Венозный тромбоэмболизм
оральные контрацептивы и, 1162
трансдермальные системы и, 1166
Версикан, 174, 233
Верхняя гипофизарная артерия, 5
Вес тела
ановуляция и, 683–685
дисфункция гипоталамуса и, 683
олигоовуляция и, 683, 684
потеря, влияние на репродуктивную функцию, 559
Вещества, нарушающие работу эндокринной системы, 562, 565т–566т
Вибрационная стимуляция полового члена, 1048
Визуализация органов малого таза, 1102–1153
при синдроме поликистозных яичников, 1102
Вирилизация, опухоли яичников и, 843–844
Вирилизирующие врожденные гиперплазии надпочечников, 512–513
Вирилизирующие расстройства, 512
Виртуальная магнитно-резонансная гистеросальпингография, 1128
Витамин D
метаболизм, 118–119
описание, 95
синтез, 118–119
Витамин D_3, 118–119
Витрификация, 708, 975, 978, 979, 1020, 1026–1030, 1045, 1050, 1051
Влияние питания на нейроэндокринные компоненты репродуктивной системы, 598–605
Влияние сна на секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона, 188–189, 189р
Вневорсинчатые цитотрофобласты, 181–182
Вневорсинчатый трофобласт, 384
Внеклеточные, регулируемые сигналами киназы, 161–162
Внеклеточный матрикс
молекулы адгезии, 523
ремоделирование, 271–273
Внетрубная внематочная беременность, 1150–1151
Внутридецидуальный признак, 1146
Внутриматочная беременность неопределенной жизнеспособности, 1151
Внутриматочная контрацепция, 1155–1158
гормональные, 1157
медьсодержащие, 1155–1156
осложнения, 1158
посткоитальные противозачаточные средства и, 1164–1165
риск перфорации матки, 1158
типичные причины кровотечений при, 1158
установка, 1157–1158
устройства, высвобождающие прогестин, 1158
Внутриматочная спираль, высвобождающая прогестин, 1158
Внутриматочное оплодотворение, 702–703
кломифен и, 703–704, 704р
Внутриматочные повреждения
выявление путем соногистерографии, 1113р
количественная оценка, 1108
Внутриматочные спайки (синехии), 798–800, 799р, 951
Внутриматочные спирали, 311, 1122т
Внутриполостная жидкость
анэхогенная, 1110
количественная оценка, 1108, 1108р
Внутричерепные новообразования, 528–529
Воздействие экзогенных гормонов, 511–512
Вольмана болезнь, 98
Вольфов проток, 114, 152, 175–178, 211, 256, 356, 364, 366р, 451р–453, 467, 535
Воротная система гипофиза, 5, 5р
Воротные клетки, 220
Ворсина хориона, 320
Воспалительные заболевания органов малого таза, 696
Воспалительные цитокины, 551
Восполнение дефицита эстрогенов, 544–545
Врожденная гиперплазия надпочечников (ВГН), 465, 466, 473, 474, 478–480, 488, 498, 503, 504т, 512–518, 528, 545, 642, 653, 669, 731–735, 840–842, 856, 1081
вирилизация, 473, 503, 512, 514
дефицит 11-гидроксилазы, 513

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

дефицит 21-гидроксилазы, 731–734, 840
диагностика, 465, 473, 474, 669
лечение, 841
неклассическая, 512, 513
описание, 840
при беременности, 842р, 856
проявления, 473, 474
фертильность, 479т, 480т
Врожденная липоидная гиперплазия надпочечников, 464, 465
диагностика, 464, 465
лечение, 465
симптомы, 464, 465
Врожденные лимфоидные клетки, 293, 373
Врожденный иммунитет, 371, 371т, 375
Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), 469, 558, 585, 706, 713р, 715, 717, 718, 720, 769, 893, 898, 903, 935, 936, 938–991, 1035, 1041т–1043т, 1045, 1047, 1053, 1109
при мужском факторе бесплодия, 713р, 720, 949
Вторичная надпочечниковая недостаточность, 838
Вторичная половая дифференцировка, 175
Вторичный гемохроматоз, 632
Вторичный иммунный ответ, 374–375
Вторичный ооцит, 236
Вторичный синдром пустого турецкого седла, 631
Выкидыш, 1151, 1152р
диагностические критерии, 1153т
Выражения гендерной принадлежности, 859т
Высокоэффективные воздушные фильтры для улавливания частиц, 991

Г

Газовая хроматография и масс-спектрометрия, 1074
Галактоземия, 537
Галакторея, 81, 313, 725
Гаметогенез *in vitro*, 1059
Гаметы, 939–943
методы исследования *de novo* образованных, 1059
образование в ходе мейоза, 940р, 939
ооцит, см. Ооцит
сперматозоид, см. Сперматозоид
типы, 939
Ганиреликс, 925
Гексозо-6-фосфатдегидрогеназа, 110
ген, 110
Гематоэнцефалический барьер, 5
Гемохориальная плацентация, 320
Гемохроматоз, 729
гипофизарный, 632
Гендерная дисфория, 858, 859т
Гендерная идентичность, 858, 859т
Гендерная неконформность
виды, 859т
определение, 858
Гендерная принадлежность
аспекты, 859т
необычная, 859т
Гендерное несоответствие
аспекты, 859т
диагностика, 859
определение, 858
Генетические маркеры, 251
Ген, кодирующий белок, связывающий витамин D, 123
Геномный импринтинг, 212р, 213
Гены гомеобокса, 148
роль в развитии женской репродуктивной системы, 255–256
Гены «материнского эффекта», 214
Гепарансульфат-6-O-сульфотрансфераза-1, 523
Гепарин-связывающие ростовые факторы, 784
Герминоматозная герминогенная опухоль, 589
Гестационный сахарный диабет, 808–814
глибурид в лечении, 812
заболеваемость, 808
инсулинорезистентность и, 809
лечение в дородовом периоде, 812–814
макросомия плода при, 811
метформин при, 812
нагрузочный тест с глюкозой в диагностике, 808
одноэтапный подход к диагностике, 810
осложнения, 811
пероральные сахароснижающие средства в лечении, 812–813
препараты сульфонилмочевины в лечении, 812
скрининг, 809–810
тест толерантности к глюкозе в диагностике, 808, 809т
пероральный, 809
Гетеросексуальность, определение, 504
Гетеротопическая беременность, 986, 1151
Гетеротопическая трансплантация, 1047
Гетерофагия, 268
Гетерофильные антитела, 76
Гиалуронат натрия с карбоксиметилцеллюлозой (Seprafilm), 699
Гиалурон-связывающий протеогликан версикан, 233
Гиалуронсинтаза (*Has2*), 233
Гибридома, 1069
Гигантские ооциты, 996, 996р
Гидроксистероиддегидрогеназа, 110
11β-, см. 11β-гидроксистероиддегидрогеназа
Гинекомастия, 541
Гиперандрогенемия, 647
Гипергликемия, 810в
Гипергонадотропный гипогонадизм, 529
Гиперинсулинемия, 643
Гиперкетонемия, 806
Гиперкортизолемия, 601, 602, 820
Гиперкортизолизм, см. Кушинга синдром
Гиперпаратиреоз, 837
Гиперплазия
гипофизарная, 628
тиреотропная, 628
Гиперпролактинемия, 29, 532, 596, 597, 692, 725–727
влияние на секрецию гонадотропинов, 81, 81р
генные мутации при, 85
гипофизарная, 84
диагностика, 85
идиопатическая, 85
как причина галактореи, 313
лечение каберголином, 726, 727
лечение, 822
медикаментозная, 83–84
при беременности, 819
причины, 83, 83в, 725т
репродуктивная дисфункция при, 725
системная, 84
уровни пролактина при, 77
физиологическая, 83
Гипертекоз яичников, 669
Гипертензивные расстройства и оплодотворение экстракорпоральное, 987
Гипертензия артериальная
индуцированная беременностью, эйкозаноиды и, 141
синдром поликистозных яичников и, 668–669
Гипертиреоз
аменорея при, 597
беременных, 829
клинические проявления, 736т
лечение метимазолом, 740
медикаментозное лечение, 830, 831
субклиническая форма, 832
хирургическое лечение, 740
Гипоандрогенемия, 369
Гипогонадизм
влияние на либидо, 444
гипогонадотропный, см. Гипогонадотропный гипогонадизм
негативное влияние на минеральную плотность костной ткани, 442
позднее наступление, 369
препараты тестостерона в лечении, 444, 445т
Гипогонадотропный гипогонадизм
в послеродовом периоде, 595–596
врожденный, 579
идиопатический,
аносмический, 581–582
в сочетании с надпочечниковой недостаточностью, 583–584
гены и, 580т
диагностика, 584
мутации *GPR54*, 583
мутации гена ГнРГ, ассоциированные с, 582
мутации рецепторов ГнРГ, ассоциированные с, 582–583
мутации факторов транскрипции аденогипофиза, 583
нормосмический, 582–584
прогноз, 586
синдромы ожирения и, 584
тактика ведения пациентов, 584–586, 585р
у взрослых, 584
инфекционные болезни как причина, 592в
медикаментозный, 615
моногенные поражения, сочетающиеся с, 520т
нарушения секреции тиреоидного гормона, кортизола и пролактина при, 596–598
патологический, 596–598
при ожирении, 557–558
с аносмией или без нее, 455т
физиологические аспекты, 594–596
физические нагрузки как причина, 605–615
Гипопаратиреоз, 837–838
Гипопитуитаризм
как причина саркоидоза, 729
как следствие черепно-мозговой травмы, 592
причины, 728
Гипоплазия матки, 1129
Гипоталамическая дисфункция, 580
как причина ановуляции, 683
Гипоталамические опухоли
гамартомы, 504, 506
герминогенные опухоли, 588–589
киста кармана Ратке, 589
краниофарингиома, 586–588
Гипоталамический генератор импульсов секреции ГнРГ, 489
Гипоталамический гипогонадизм, 521–522, 521р, 527–530
мутации ассоциированных генов, 525
Гипоталамо-гипофизарная ось,
анатомия, 3–6
влияние лучевой терапии на, 592–593
влияние стресса на, 611–614
участие гистиоцитоза клеток Лангерганса, 590–591
Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось, 1035
влияние физических нагрузок на, 609
схематическое изображение, 580р
Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, 851
Гипоталамо-гипофизарно-тестикулярная сеть, физиология, 362–363, 363р
Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось, 735–736, 826т
Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось
адипонектин и, 551
воспалительные цитокины и, 551
грелин и, 551
действие лептина на, 550
нейропептид Y (NPY) и, 551
созревание, 550–551
Гипоталамус
активность, видовые различия, 197–198
анатомические патологии, 586–593
анатомия, 3–4, 3р, 4р, 5р
влияние лучевой терапии на, 592–593
влияние травм головы на, 592

World peace!

врожденные заболевания, 579–586
инфекционные поражения, 591–592
инфильтративные заболевания
гистиоцитоз клеток Лангерганса, 590–591, 591р
саркоидоз, 589–590, 590р
участие в генезе судорожных припадков, 593–594
функциональные изменения и расстройства, 594–615
яичниковая петля обратной связи в, 192–196
Гипотеза о целомической метаплазии, 746
Гипотиреоз, 511, 736–737
гиперпролактинемия и, 84
диагностика, 737
заболеваемость, 736
клинические проявления, 736т
лечение, 738
материнский, 832–834
субклинический, 737–738
тиреоидит Хашимото как причина, 737
Гипофиз (питуитарная железа), 3р, 5–6
аномалии развития, 527–528
гонадотропин-продуцирующие клетки, 189–190
задний
анатомия, 5
функции, 723
изменения, связанные с беременностью, 819–820, 819т
нормальный, 726р
передний
анатомия, 5–6
передняя доля, 5–6, 724р
промежуточная доля, 5–6
функции, 723
Гипофизарно-надпочечниковая ось, 335–336
Гипофизарно-подобные гормоны, 320т
Гипофизарные лактотрофы, синтез пролактина в них, 74
Гипофизарный гипогонадизм, 492р, 530–531
Гипофосфатемический рахит, 509
Гипоэстрогения, 600
осложнения, 610–611
Гирсутизм
оценка гормонального статуса при, 1082, 1082р
при синдроме поликистозных яичников, 636–637, 637р, 655
Гистеросальпингография, 681, 696, 697, 799
Гистероскопия, 302–303
Гистерэктомия
как метод лечения миом, 785
как метод лечения при аденомиозе, 792, 794, 1115
у трансгендерных мужчин, 862т
Гистиоцитоз X (гистиоцитоз из клеток Лангерганса), 529, 590–591, 591р
Главный комплекс гистосовместимости, 376–378, 377р
Гликоген, 274
Гликоделин, 274, 274р
Гликозилирование
гонадотропинов, 33, 34р
рецептора фолликулостимулирующего гормона, 57
Гликозилированный гемоглобин, HbA1c , 1087
Гликопротеиновые гормональные рецепторы
C-концы, 53
внеклеточные петли, 51–52
внеклеточный домен, 44–51
трансмембранные домены, 52–53
Гликопротеиновые гормоны, 32
внеклеточный домен, 44–51
одноцепочечная конверсия, 35
Глиомы зрительного нерва, 507
Глицирризовая кислота, 623
Глобулин, связывающий половые гормоны, 488, 917
мужская гонадная ось и, 359–362
наступление пубертата и, 553
ожирение и, 646–647
при гипотиреозе, 737
сайты гликозилирования, 361
Глубокий инфильтративный эндометриоз, 767р, 774, 775, 1139т
Глутамат, 9, 19, 352т
Глюкокортикоид(ы)
влияние на половое поведение, 161
влияние на созревание плода, 339
влияние на транспорт натрия и водорода, 162
как гормоны стресса, 152
метаболизм в плаценте, 332
оценка секреции корой надпочечников, 1094–1097
Глюкокортикоид-реактивные элементы, 148–149
Глюкокортикоидные рецепторы
аминокислотная последовательность, 149р
взаимодействие между ЯФ-кВ, 160
изоформа, 153
описание, 153
фосфорилирование, 158
Глюконеогенез, 806
Гозерелин, 507, 771, 884, 1047
Голодание, 598–599, 599р
Гонад недостаточность, первичная, 616
Гонадархе, 482–546
активация, 488–490
нейробиология, 491–498
определение, 482
прогрессирующее преждевременное, 504–507
сроки наступления, предполагаемые системы физиологического контроля, 497–498
Гонадный стероидогенез, 357
Гонадотропинзависимый рекрутинг, 898
Гонадотропин-рилизинг-гормона независимое действие при преждевременном наступлении пубертата, 504
Гонадотропин-рилизинг-гормона рецептора антагонист, 885
Гонадотропин(ы), 31, 320, 321, 322, 651
аутокринная регуляция секреции, 191
белки, созданные методами генной инженерии, 35
в мужской гонадной оси, 354–356
в форме для инъекций, 704
влияние прогестерона на, 193
влияние пролактина на секрецию, 81
влияние эстрогенов на, 192–193
возрастное снижение секреции, 438–440
гены субъединиц, 36–37
гликозилирование, 33, 34р
гомологичные белки, 34
единственная цепь, 35
и внутриматочное оплодотворение, 704, 704р
изучение структуры и функции, 34–36
искусственный синтез белка, 35–36
сайт-ориентированный направленный мутагенез, 35
клинические результаты применения, 913–914, 920
лютеинизирующий гормон, см. Лютеинизирующий гормон (ЛГ)
место в репродуктивной оси, 186
методы определения в биологических средах, 1076
неблагоприятные эффекты, 914, 920
определение радиоиммунным методом, 1072–1073
осложнения введения, 914
ответ яичников на введение, 913
паракринная регуляция секреции, 191
повышение уровня в крови, 405
препараты и схемы введения, 912, 919–920
при функциональной гипоталамической аменорее, 611, 612
применение в диагностике, 42–43
применение для индукции овуляции, 690, 690р, 691р
применение при ановуляции, 911–914
применение при экстракорпоральном оплодотворении, 922–924
регуляция ингибинами А и В, 193–194
регуляция секреции, 41–42
рекомбинантные, 912
терапевтическое применение, 42–43
транскрипты, 55
транскрипты субъединиц, 37
уровни в препубертате, 1090
уровни при беременности, 821
фактор, ослабляющий гонадотропиновый всплеск, 196–197
фолликулостимулирующий гормон, см. Фолликулостимулирующий гормон
частота многоплодных беременностей при назначении, 912
экспрессия
посттрансляционная регуляция, 40–41, 41р
регуляция транскрипции, 39
секреция и, 39–43
Гонадотропиновые рецепторы, 31–73
белки, 43–53
внеклеточный домен, 44–51
внутриклеточные домены, 44, 57р
гены, 65–71
гомологичные рецепторы, 71
полиморфизмы, 70–71
спонтанные мутации, 65–70, 67т
инактивирующие мутации, 65
исследования методом коиммунопреципитации, 58
карбоксильный конец, 53
мутации, приводящие к потере функции, 65
опосредуемые рецептором сигнальные пути
канонические и новые пути, 62–64
предпочтительный агонизм, 65
транскрипты, 55
трансмембранные домены, 52–53
экспрессия
гены, 53
конформация, созревание и транспорт, 56–60
олигомеризация, 49р, 61–62
посттранскрипционная регуляция, 55–56
регуляция транскрипции, 53–54
транскрипты, 55
экстрагонадная, 60–61
Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), 6–12, 190–191
агонист, 862, 916, 1046–1047
в лечении лейомиом, 790
в сравнении с протоколом применения антагонистов, 960–961
единственный триггер, 964
при эндометриозе, 771–772
применение для стимуляции яичников, 958–959, 958р
протокол импульсного лечения «микродозами», 962–963, 963р
совместное применение, 924–925
схемы медикаментозного подавления секреции, 958–959, 958р
триггер, двойной, 964–965
аминокислотная последовательность, 186т
структура, 6, 7р
антагонист
в лечении лейомиом, 791
применение для стимуляции яичников, 959–960, 959т, 960р
применение при эндометриозе, 772
протокол для инициации действия эстрадиола, 961–962, 961р
совместное лечение, 925, 927р
сравнение с протоколом применения агонистов, 960–961
влияние на действие фоллистатина, 191
влияние прогестерона на секрецию, 193
зависимость преждевременного полового развития, 504–507

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

генератор импульсов, развитие у плода, 491–495, 492р
импульсная секреция, 9, 10р, 187, 187р, 194р, 200р, 202р
влияние на секрецию лютеинизирующего гормона, 352
генератор, 16–17
формирование в постнатальном периоде, 495, 495р
частота, 578
использование для стимуляции яичников, 900–901
как гипоталамический гормон, 333
лечение: длительность и дозы, 901
лютеинизирующий гормон и, 11, 11р
множественность, 352, 352т
мутации, 582
независимое преждевременное половое развитие, 508–509
нейрогенез, 522
нейромодуляторы секреции, 187–188
образование в плаценте, 322
пик секреции в середине менструального цикла, 21
пульс-терапия, 691–692, 692р
клинические результаты, 915
при ановуляции, 914–915
флебиты и, 915
рецептор 1-го типа, 10
роль в функционировании мужской гонадной оси, 351
связывание, 39
секреция, 9–10
влияние динорфина на, 187–188
влияние нейрокинина В, 187
влияние сна на, 29–30, 188–189, 189р
влияние феромонов, 30
влияние циркадных ритмов, 29, 188–189
влияние эндогенных опиоидов на, 187–188
влияние эстрадиола на, 20
влияющие факторы, 6
действие эстрогенов по механизму отрицательной обратной связи, 192–193
длительная, 9, 10р
изменения в ходе развития, 18
импульсная секреция, 9, 10р
регуляция по механизму обратной связи с участием кисспептина, 24р, 187
регуляция по механизму обратной связи, 19–24
у женщин, 188–189
эффекты влияния прогестерона, 20, 193
эффекты яичников по механизму обратной связи, 192–196
стимуляция гонадотропных клеток, 10–11
структура, 6, 10р, 902р
Гонадотропные аденомы, 616–617
Гонадотропные гормоны, 31–73
свойства, 31–33
Гонадотропы
высвобождение активина, 191
их стимуляция ГнРГ, 10–11
под влиянием ГнРГ, 10
секреция фолликулостимулирующего гормона, 190–192
экспрессия ядерных прогестероновых рецепторов, 359
Гонады, 31
«полосчатые», 462
продукция половых стероидов в, 146
развитие, 206–208
сигналы обратной связи, 1
функция человеческого хорионического гонадотропина, 42–43
Гонаны, 95
Гомологичные белки, 34
Гордона Холмса синдром, 525
Гормон гонадотропин-ингибирующий (GnIH), 16, 188, 489
Гормон, подавляющий развитие мюллерова протока, 490, см. также Антимюллеров гормон
Гормон роста
в гипофизе плода, 338
в лечении лейомиом, 791
дефицит, 1090
избыточная продукция, диагностика, 1091
измерение содержания, 1090–1091
плацентарный, 804–806
уровни при беременности, 820, 821р
Гормональная контрацепция, см. также Пероральные контрацептивные средства
влияние на печеночные белки, 1163
влияние ожирения на, 1163
длительный циклический прием пероральных контрацептивов, 1160
доброкачественная неоплазия яичников и, 1171
злокачественные новообразования и, 1171–1173
инфаркт миокарда и, 1162
история появления, 1159
как причина колебаний настроения, 1163
комбинированная, 1159
метаболический эффект, 1162, 1161т
механизм действия, 1160–1161
неконтрацептивные эффекты гормональных контрацептивов, 1163
острое нарушение мозгового кровообращения и, 1162
побочные эффекты, 1161–1163
рак молочной железы и, 1172
рак шейки матки и, 1172
рак эндометрия и, 1172
рак яичников и, 1171
риск венозной тромбоэмболии на фоне, 1162
фармакологические свойства, 1159–1160, 1160р
Гормональная терапия
влияние на сердечно-сосудистую систему, 420т, 422р
критерии назначения, 859
проведение у трансгендерных женщин (смена мужского пола на женский), 861–862, 861в
проведение у трансгендерных мужчин (смена женского пола на мужской), 860–861, 860в
рак молочной железы и, 424–427
риск острого нарушения мозгового кровообращения, 422–423
соотношение риска и пользы, 428
схемы назначения гормонов, 431–434, 431т
учет рисков, 864
Гормональный профиль, оценка, 1067–1101
Гормон-стимулируемая липаза, 99
Гормон-чувствительные злокачественные новообразования, 867–895
Граафов пузырек, гистология, 211р
Гранулезные клетки, 167, 168, 216–218, 401, 402, 912
в продукции антимюллерова гормона, 218
влияние фолликулостимулирующего гормона, 97
конвергенция множества сигнальных путей, 217
кубовидные, 223, 224
олигоклональное происхождение, 216
ооцит и, межклеточное взаимодействие между ними, 216
при синдроме поликистозных яичников, 657–660, 658р, 659р
уплощенные, 223, 224
факторы, вызывающие апоптоз, 238р
фенотипическая гетерогенность, 218–219, 218р
циклооксигеназа-2 в, 232
щелевые контакты, 216
эндокринная терапия, 217
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, 782
Грейвса болезнь, см. Гипертиреоз
Грелин, 550, 601, 609, 611, 613, 614
Гремлин, 220
Грудное вскармливание, 308–313, см. также Лактация
аменорея и, 210, см. также Лактационная аменорея
атеросклероз и, 312
влияние стероидной контрацепции, 310, 311
рак молочной железы и, 312
риск заболевания сахарным диабетом и, 312, 313
риск сердечно-сосудистых заболеваний и, 312, 313
Грудное молоко
описание, 308, 309
Губчатый слой, 1108
Гуморальный иммунитет, 374
Гутмахера синдром, 256
Гэйла модель, 872
Гэйла прогностическая модель, 869

Д

Давление кислорода над культурой *in vitro*, 970
Даназол, 314, 770, 771, 773, 793, 794, 894т
циклическая мастодиния, 314
эндометриоз, 771
Дауна синдром, 538
Девочки, см. также Женщины
алиментарное ожирение, 553–554
задержка полового созревания у, 543р
половое созревание у, 548–549
синдром Тернера, 458
Дефект области, 871
Дефекты нервной трубки, 817
Дефицит 5α-редуктазы, 539
типа 2, 456т-458т, 467
диагностика, 467
проявления, 467
тактика ведения, 467
Двурогая матка, 1130
Дегидроэпиандростерон (ДГЭА), 97, 102, 103р, 107р, 113р, 231, 252, 330, 357, 435т, 436, 465р, 482, 487р, 552, 570р, 656р, 661р, 850р, 924
Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С), 323, 330, 336, 398, 404р, 435т, 436, 482, 487р, 516р, 517р, 599, 601, 606, 636, 724р, 732р, 845т, 850р, 879, 916
Дексаметазон, 161, 252, 404, 470, 474, 514–516, 623, 624, 662, 664, 669, 671, 688, 730, 733, 734, 735, 832т, 840, 841, 842р, 916, 1079, 1094–1097
врожденная гиперплазия надпочечников, 840, 841
кломифен и, 688
Дендритные клетки (ДК), 292, 372, 373, 380р, 395, 529
Дендриты, 2
Дендрон, 2, 3, 5р, 7, 491
Деполяризация, 2, 358, 943р, 944
Десмопрессин, 1122
Десмостеролоз, 99
Дефицит фермента 17β-гидроксистероиддегидрогеназа-2, 758р, 759
Децидуализация, 137, 138, 143, 149, 153, 155, 180–182, 240, 259, 260, 262, 263, 267, 275–277, 279, 281, 285–287, 289, 291, 292, 297т, 317, 318, 322, 381, 750, 753, 754р, 760, 1141, 1159, 1161
эндометрия, 240, 260, 275, 317, 318, 322, 760, 1161
Децидуальная оболочка, 181р, 181т, 279, 281р, 284, 317, 318, 322, 383, 385р
беременности, 281р, 318
Децидуальные клетки, 179р, 180, 254, 280, 292, 383, 829
Диабетическая эмбриопатия, 815

World peace!

Диаметр фолликулов, определение с помощью УЗИ, 914
Диафрагма (метод контрацепции), 1154т, 1156т, 1170
Дигидротестостерон, 358
инактивация, 357р
превращение тестостерона в, 356, 357р, 358р
Диеногест, 771
Динорфины, 12, 14–18
в модуляции секреции гонадотропин-рилизинг-гормона, 187
Дисгенезия гонад, 532
диагностика, 462–463
описание, 450т
патофизиология, 462
проявления, 462–463
с кариотипом 46,XY, 461–464, 479т
с кариотипом XX, 458т
смешанная, 456т, 462–463
тактика ведения, 463–464
формы, 535
частичная, 456т, 462–463
чистая/полная, 462
этиология, 461–462
Дислипидемия при синдроме поликистозных яичников, 648, 664р
Дисменорея
замещающая и альтернативная терапия, 800–801
лечение нестероидными противовоспалительными средствами, 773, 800
первичная, 800
при аденомиозе, 793, 1115
при эндометриозе, 764, 765, 766, 1139т
сокращения матки при, 800
судороги при, 800
эйкозаноиды и, 135, 138
Диспареуния, глубокая, 765
Дисфункциональное маточное кровотечение, 796, 797, 1114
Дисфункция яичников как причина ановуляций, 683
Диффузионно-тензорная томография, 859
Дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ), 566
Диэтилстильбэстрол, 150, 150т, 564, 1106, 1131
ДНК
взаимодействие со стероидным рецептором, 144
метилирование при эндометриозе, 752р, 753р, 753
ядерные рецепторы и, 753–755, 754р
ДНК-связывающий домен, 146–149
Доксициклин, оплодотворение экстракорпоральное и, 978
Домашний мониторинг активности матки, 853в
Доминантность, 228
Доминирующие сосуды, 1110
Донатор окиси азота, 854т
Донорские свежие ооциты, 980, 980р
Допамин, 75, 78, 84
и пролактин, 74–79
эффекты перед зачатием и во время беременности, 93
Допамина агонисты, 85, 88, 916
при пролактиноме, 86, 89, 90
применение при ановуляции, 916
применение при галакторее, 313
Доплерография эндометрия, 1110, 1111р
Дриллинг, 1002, 1014, 1017, 1019р, 1020
Дроспиренон, 1159
Дубовица синдром, 454т

Е

Европейское общество репродукции человека и эмбриологии/Европейское общество гинекологической эндоскопии, 1134

Ж

Железы Монгомери, 305
Желтое тело, 63, 99, 137, 172, 198, 203, 206р, 220, 221, 223, 228, 239–243, 320–322, 570р, 864, 926
образование, 239–241
прогестерон, 241
регресс, 239
функция, 239–241
хорионический гонадотропин, 320–322
эйкозаноиды, 137
Женская атлетическая триада, 610р
Женская нейроэндокринная ось, 1035
Женская репродуктивная система
влияние лизофосфатидной кислоты на, 141–142
половая дифференцировка, 176р
Женская репродуктивная способность
влияние ожирения на, 556–557
влияние противоракового лечения на, 1035, 1036р, 1037т
Женский презерватив, 1171
Женский репродуктивный тракт
Wnt семейство в, 255–256
антиген-презентирующие клетки в, 381
гомеобоксовые гены в, 255–256
иммунная система слизистых оболочек, 379–381, 380р
клеточный состав, 381
секреция иммуноглобулинов в, 381
структура и функции, 254–263
цитокины в, 381
эндометрий, см. Эндометрий
Женское бесплодие, 678–708
ановуляторное, 683
биопсия эндометрия, как диагностический метод при, 683
важные анатомические особенности, 695–700
данные физикального исследования, 681т
заболевания, ассоциированные с, 680–681
иммунологические факторы при, 700
индукция овуляции при, см. Индукция овуляции
истощение пула фолликулов как причина, 682
нарушения оогенеза, 682–695
нарушения функции ооцита как причина, 682
олигоовуляция, 682
определение, 678
первичная диагностика, 681–682
привычные выкидыши при, 700
причины, связанные с фаллопиевыми трубами, 695–698
сбор анамнеза при, 681т
Женщины, см. также Девочки
ожирение у, 556–558
предшественники андрогенов у, 1081
пролактиномы у, 92–94
секреция гонадотропин-рилизинг-гормона у; влияние циркадных ритмов, 188, 189
уровень андрогенов у, 1080–1081
Жидкостная хроматография и масс-спектрометрия, 1074–1075
Жизнеспособная эктопическая беременность, 1149

З

Заболевания гипофиза, 723–729
акромегалия, 727–728
болезнь Кушинга, 728
влияние на репродукцию, 615
гиперпролактинемия, 725–727, см. также Гиперпролактинемия
гранулематозные заболевания, 729
как причина ановуляции, 683
лимфоцитарный гипофизит, 729, 824
макроаденомы, 728
обзор, 723–725
пролактинома, 725–727
Заболевания матки, доброкачественные, 779–801
аденомиоз, 792–794
аномальное маточное кровотечение, см. Аномальное маточное кровотечение
внутриматочные спайки, 798–800
лейомиомы, см. Лейомиомы матки
Заболевания молочной железы
доброкачественные, 314
фиброаденома, 314
циклическая мастодиния, 314
Заболевания надпочечников, 729, 838–840
дефицит 21-гидроксилазы, 731–734
Кушинга синдром, см. Кушинга синдром
Задержка натрия, 154
Задний отдел, 1144
Задний отдел гипофиза
анатомия, 6
функции, 723
Заместительная гормональная терапия в менопаузе, 869
Заместительная терапия тестостероном, 478, 545
Зародышевые клетки
апоптоз, 152
в оогониях, 210
в развитии гонад, 206–208
развитие, 212
Защита фертильности, 1057
Защита яичек, 1048
Зигота, 38, 178, 214, 458, 938, 942, 944–945р, 959, 968–970, 973, 979, 982, 1007–1009, 1015р, 1017, 1030
Зоб, 835, 835в
Зукломифена изомер 686

И

Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм
аносмический, 581–582, см. также Каллмана синдром
в сочетании с мутациями гена ГнРГ, 582
в сочетании с мутациями рецепторов к ГнРГ, 582–583
в сочетании с надпочечниковой недостаточностью, 583–584
диагностика, 584
лечение, 584–586
мутации *GPR54*, 583
мутации фактора транскрипции аденогипофиза, 583
нормосмический, 582–584
прогноз, 586
с наступлением у взрослого человека, 584
синдромы ожирения и, 584
Идиопатическое бесплодие и экстракорпоральное оплодотворение, 949–950
Избыточное питание, 603–605, 604р, 606р
Изолированная семейная соматотропинома, 615
Изолированное преждевременное менархе, 510
Изосексуальность, определение, 504
Иммунитет
врожденный, 371
гуморальный, 374, 375
приобретенный, 372
Иммунная система
клетки, 371
B-клетки, 371т
T-клетки, 372, 373, 373т
дендритные клетки, 373
клетки естественные киллеры, 373т
макрофаги, 373
моноциты, 373
подтипы, 383
секреторная, 382, 382т
системная, 382
слизистых оболочек
женского репродуктивного тракта, 379–381, 380р
общая, 379
специфичность, 376–378
Иммунное фенотипирование, 387
Иммунные ответы
ассоциированные с эндометриозом, 395
в месте контакта материнского и фетального компартментов, 383–384

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

вторичные, 374–375
клеточные эффекторы, 374
материнские, во время беременности, 386
первичные, 374–375
растворимые компоненты, 374–376
цитокины, 375–376
Иммунные эффекторы, 383–384
Иммуноглобулины, 374, 374р
A, 374, 381
D, 374
E, 374
G, 381
M, 374
в секреции женского полового тракта, 381
изотипы, 374
структуры, 374р
Иммунологические методы
автоматизированные, 1070
валидация, 1073–1074
гонадотропины, 1072–1073, 1076
используемые стандарты, 1072–1073
компоненты, 1069–1070
антиген, 1069–1070
антитело, 1069
меченые антигены, 1070
лютеинизирующий гормон, 1076
масс-спектрометрия, 1074–1075
определение содержания гормона при избытке антигена, 1067–1068, 1068р
определение содержания гормона при избытке антител, 1068, 1068р, 1069р
определение, 1067
определения белков, 1071–1072
пептидные гормоны, 1071–1072
принципы, 1067–1069
прямое определение стероидов, 1070–1071
референсные интервалы, 1075–1076
специфичность, 1073
стандартизация, 1075
точность, 1073
фолликулостимулирующий гормон, 1076
человеческий хорионический гонадотропин, 1072, 1073
чувствительность, 1073
Иммунологическое бесплодие, 718
Иммунометрические методы, 1068
Иммунохемилюминесцентный метод, 1069
Имплантация
временной ход, 278, 278р
глобальные закономерности экспрессии генов при, 297–301
исходные клетки при, 279р
оплодотворение экстракорпоральное и, 946
подготовка эндометрия, 277–278
события раннего этапа, 278–284
стадии, 277р
эйкозаноиды и, 137–138
Инвазивная карцинома протоков, 872, 873
Ингибин
A
описание, 193–196
регуляция секреции, 193–194
роль в регуляции по механизму отрицательной обратной связи, 195–196
роль в регуляции по механизму положительной обратной связи, 197
уровень в пубертатном периоде, 489
антагонист активина, 169
B
как маркер яичникового резерва, 953
описание, 193–196, 489
предсказание яичникового резерва с помощью, 250
регуляция секреции, 193–194
роль в регуляции по механизму отрицательной обратной связи, 195–196, 490
уровни в пубертатном периоде, 489
уровни при синдроме поликистозных яичников, 661
измерение, 1085, 1085р
описание, 489
опухоль из клеток Сертоли и, 183
состав, 192, 489
участие в регуляции гонадотропинов, 192
Ингибин альфа, 167, 169
Ингибитор активатора плазминогена типа 1, 267, 271
Ингибиторы
Δ5,4-изомеразы, 125
механизма действия стероидов, 124, 125р
простагландинов, 854т
Индекс массы тела, 418т, 425т, 681т, 683
Индекс пульсационный, 301
Индоламин-2,3-диоксигеназа, 383
Индометацин, 854т
Индукция овуляции, 897
и внутриматочная инсеминация, 777
назначение кломифена цитрата для, см. Кломифена цитрат
при синдроме поликистозных яичников, 914, 915р
принципы, 906–907
результаты, 902–903
текущие проблемы, связанные с, 907в
терапевтические подходы, 918–919
у женщин с ановуляторными циклами, 906–907
хирургические методы, 690–691
цель, 906
«Инициатива во имя здоровья женщин», 152, 409, 418, 420, 870–872
клиническое испытание, 340, 341т, 343р, 343т, 351р
Инозитолтрифосфат, 162
Инсулин
и ответ на введение глюкозы, 803р
измерение содержания в сыворотке крови, 1088
период полувыведения, 803
уровень секреции во время беременности, 802–804
Инсулиноподобный фактор 3 (ИПФ-3), 490
Инсулиноподобные факторы роста, 229, 229р, 230, 327, 784
Инсулиноподобный фактор роста 1, 327
влияние эстрогенов на экспрессию в матке, 261–262
при акромегалии, 728
роль в повреждении стромальных клеток эндометрия, 261
Инсулиноподобный фактор роста 2
измерение концентрации, 1091
происходящий из трофобласта, 181–182
роль в повреждении стромальных клеток эндометрия, 262
Инсулинорезистентность
гестационный сахарный диабет и, 803, 806
оценка, 1088–1089, 1088р
после беременности, 802
при синдроме поликистозных яичников, 640, 664–665
Интенсивные физические нагрузки в пубертате, 526–527
Интерлейкин-8, 784
Интерстициальная внематочная беременность, 1151р
Интрафолликулярное паракринное взаимодействие при синдроме поликистозных яичников, 660–661, 661р
Интрацитоплазматическое введение сперматозоидов
в лечении мужского бесплодия, 709, 949
дробление эмбриона после, 1010р
описание, 942, 1003–1006, 1004р
преимущества и недостатки, 1002т
результаты оплодотворения, 1005т
сперматозоиды
влияние пентоксифиллина на, 999–1000
гипоосмотический тест на набухание, 1006
исследование морфологии органелл подвижных сперматозоидов, 1005
отбор сперматозоидов с помощью гиалуроновой кислоты, 1006
сбор, 1001
селекция, 1002т, 1005–1006
Инфекции гипоталамуса, 591–592
Инфузионная гелевая соногистерография, 1112
Иономицин, 1008
Иссечение тазового эндометриоза, 775
Исследование
гормонов, принципы, 1067–1076
морфологии органелл подвижных сперматозоидов, 1005
ночного содержания кортизола в слюне, 1095
профилактики эстрогенами (KEEPS), 422р
Истинная децидуальная оболочка, 318
Истощение пула фолликулов, 682
Йохансона–Близзарда синдром, 455т

К

Каберголин
беременность и, 92, 93
галакторея, 313, 727
гиперпролактинемия, 532, 692
макропролактиномы, 727, 823
подавление избыточной секреции пролактина, 82
пролактиномы, 88, 89, 93, 726, 819, 822, 823
синдром гиперстимуляции яичников, 984, 985
Кабуки синдром, 511
Каллмана синдром
X-сцепленный, 8
генные мутации, сочетающиеся с, 186
дефекты единичных генов, сочетающиеся с, 8
нейроэмбриональный фактор ЛГнРГ как причина синдрома, 352
описание, 8
Кальциевые ионофоры, 1008
Капсулярная децидуальная оболочка, 318
Карцинома гипофиза, 629
Карцинома эндометрия, 888–895, 889р
доплерографическая диагностика, 1125, 1141
классификация, 889т, 891
лечение, 892–893
альтернативные методы, 893
для сохранения фертильности, 892
методы визуализации, 1126р
подсчет прогестероновых рецепторов, польза, 892
при синдроме поликистозных яичников, 637, 666
прогестагенные средства, 893, 894т
рецидивирующее течение, лечение в этом случае, 893–894
рутинный скрининг, 1125
трехмерное ультразвуковое исследование, 1125, 1126р
факторы риска, 889–890
генетические факторы, 890
длительный прием эстрогенов, 890
несбалансированный прием эстрогенов, 889
ожирение, 890
экологические факторы и факторы образа жизни, 890
эпидемиологические данные, специфичные для молодых женщин, 890–892
эпидемиология, 889
эффекты, опосредуемые рецепторами, 892
Каскад комплемента, 375
Катехоламин, 221, 334, 368, 407, 578, 609, 662, 841, 843
Катехоламин-секретирующие опухоли, 841
Катехол-О-метилтрансфераза, 600
Катехол-эстрогены, 116, 117
Кетоконазол, 625
Кетоновые тела, 806

World peace!

- Кинаголид, 90
- Кисспептин
 - *GPR54* и, 583
 - влияние на секрецию ГнРГ, 12–13, 12р, 187
 - как медиатор петли обратной связи половых стероидов, 22–23, 23р
 - половой диморфизм, 13
 - при ановуляции, 916
 - триггер секреции, 965
 - участие в регуляции по механизму положительной обратной связи, 197
- Клайнфельтера синдром, 536, 1034
 - ведение пациентов с, 461
 - диагностика, 460–461
 - классификация, 450т, 460–461
 - симптомы, 460–461, 460р
 - фертильность у больных с, 479т
- Клетки гипофиза, 6
- Клетки естественные киллеры
 - CD56+, 387
 - в децидуальной оболочке, 383
 - маточные, 267, 292–293
 - периферические, 383
 - характеристики, 373т
- Клетки обонятельной выстилки, 522–523
- Клетки памяти, 372
- Клетки эндометрия
 - рецепторы прогестерона, 258р
 - рецепторы эстрогенов, 258р
- Клеточное тело, 2р
- Климакс, 391, 396, 1048
 - взаимодействие, 156, 158–160
 - определение, 156
- Клиническое испытание дутастерида как средства, снижающего заболеваемость раком предстательной железы, 882
- Клиническое испытание методов профилактики рака предстательной железы, 882
- Кломифена цитрат
 - антиэстрогенное действие, 908
 - бесплодие, 675, 681
 - внутриматочная инсеминация и, 703, 704
 - глюкокортикоиды и, 688
 - дозировка, 687
 - как средство стимуляции яичников, 899, 900, 919
 - клинические исходы, 908
 - метформин и, 909
 - монотерапия, 703
 - неблагоприятные эффекты, 919
 - неклассическая форма гиперплазии надпочечников и, 689
 - осложнения, 908
 - период полураспада, 686
 - побочные эффекты, 908, 909
 - предварительное лечение эстроген-прогестиновыми контрацептивами, 688, 689
 - препараты и схемы лечения, 908
 - ралоксифен как альтернатива, 690
 - тамоксифен как альтернатива, 690
 - устойчивость к, 688
 - характеристики, 686
 - частота выкидышей, 908
- Клонально-селекционная теория, 372
- Клубочковая зона, 97, 107, 109, 336, 486, 487, 838
- Коактиватор-1 стероидных рецепторов, 160, 260
- Коактиватор-2 стероидных рецепторов, 260
- Коактиватор-3 стероидных рецепторов, 260
- Коактиваторы, 151, 154, 156–160, 210, 226, 248, 257, 258, 260, 263, 306, 358, 488, 693, 758, 874, 877, 879
- Количественная в режиме реального времени полимеразная цепная реакция, 1021
- Коллаген, 166, 235, 265, 267, 272, 273, 280, 287, 317, 406, 409, 410, 412, 413т, 781, 782, 794, 797, 1092, 1093т
- Колониестимулирующий фактор 1, 182, 293
- Комплекс мембраноатакующий, 375
- Коннексины, 216, 217, 340, 345, 347
- Консорциум по онкофертильности, 1061, 1062, 1062т
- Контрацептивы инъекционные, 1167–1169
 - восстановление фертильности, 1168
 - медроксипрогестерона ацетат, 1168, 1169
 - механизм действия, 1167
 - фармакокинетика, 1167–1168
- Контрацепция, 20, 65, 93, 275, 295р, 296р, 303, 310, 311, 314, 358, 361, 363, 368, 369, 596, 673, 678, 687р, 709, 756р, 770, 787, 831, 846т, 914, 1039, 1056, 1065, 1154–1173
 - барьерные методы, 1169–1171
 - диафрагмы, 1170
 - женские презервативы, 1171
 - мужские презервативы, 1170
 - спермициды, 1169
 - шеечные колпачки, 1170
 - внутриматочная, 1155–1158
 - введение, 1157, 1158
 - гормональные, 1157
 - для особых групп населения, 1173
 - комбинированное вагинальное кольцо, 1166, 1167
 - медь-содержащие контрацептивы, 1155–1157
 - методы, 1155–1159
 - обратимая, 1155–1159
 - осложнения, 1158
 - посткоитальная, 1164, 1165
 - риск перфорации матки, 1158
 - спермициды, 1169
 - трансдермальная система, 1165, 1166
 - характер менструальных кровотечений, 1157, 1158
 - импланты, 1158, 1159
 - инъекционная, 1167–1169
 - восстановление фертильности, 1168
 - медроксипрогестерона ацетат, 1167–1169
 - механизмы действия, 1167
 - фармакокинетика, 1167, 1168
 - история, 1154т
 - оральная, 1159–1163, см. также Пероральные контрацептивные средства
 - белки, синтезируемые в печени, 1163
 - венозный тромбоэмболизм, 1162, 1166
 - для женщин, страдающих ожирением, 1163
 - доброкачественные опухоли яичников, 1171, 1172
 - злокачественные опухоли и, 1171–1173
 - изменения настроения, 1163
 - инсульт, 1162, 1163
 - инфаркт миокарда и, 1162, 1163
 - комбинированная, 1159–1161
 - метаболические побочные эффекты, 1162
 - механизм действия, 1160, 1161
 - неконтрацептивные эффекты, 1163
 - побочные эффекты, 1161–1163
 - рак молочной железы, 1172
 - рак шейки матки, 1172, 1173
 - рак эндометрия, 1172
 - рак яичников и, 1171, 1172
 - фармакология, 1159, 1160
 - эффективность, 1155
- Контрацепция исключительно прогестинами
 - лактация и, 310
 - посткоитальная контрацепция и, 1164–1165
- Контролируемая стимуляция яичников (КСЯ), 938, 946, 949, 957, 981, 985, 986, 1040, 1044–1046, 1052т
- Конъюгированные лошадиные эстрогены (КЛЭ), 418–421, 423, 425, 426, 429–431, 434
 - рак молочной железы и, 425, 426, 430
- Кора надпочечников, 97, 335, 336, 341, 403, 486
 - дефинитивная зона, 335, 336
 - переходная зона, 336р
 - плода
 - рецепторы ангиотензина II в, 337
 - фетальная, 335, 336
- Корегуляторы стероидных рецепторов, 758, 758р
- Корепрессоры, 151, 158–160, 257, 306, 342, 358, 488, 892
 - взаимодействие, 159, 160
 - ядерный рецептор, 159
- Корифоллитропин-альфа, 912, 923
- Кортизолсвязывающий глобулин, 123т, 820, 1161т
- Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), 2, 26, 27, 320т, 322–324, 333т, 334, 346, 347, 352т, 435т, 499, 504т, 551, 578, 597, 602, 624, 724р, 730, 731, 802, 820, 839, 840, 850р, 851, 853т, 1094, 1097, 1098
 - в материнской крови, 346
 - гипоталамический, 323, 333т
 - плацентарный, 320т, 323, 324, 333, 334, 346, 347, 851, 853т
 - экстрагипоталамический источник, 346
- Кортикотропная опухоль, 730т
- Костная масса
 - генетические влияния, 412
 - двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, 412
 - эстрогены, 411
- Костный возраст, 497, 516р, 517р, 544, 554
- Костный морфогенетический белок, 15, 175т, 215, 216, 219, 233, 317, 537, 649р, 660
 - гранулезные клетки и, 216
 - женская фертильность и, 660
- Коудена болезнь, 783, 784
- Край переходной зоны, 1104, 1104р
- Краниофарингиома, 87, 504т, 528, 586–589, 598, 1098т
- Криобиология, 1062
- Криоконсервация, 479т, 481, 593, 695, 707, 708, 713, 740, 865, 920, 929, 930, 936, 946, 953, 956, 970, 973, 976т, 978–980, 985, 993, 999, 1009, 1018, 1020, 1026–1034, 1036р, 1038–1048, 1050–1052, 1054–1057, 1059, 1062т, 1065т
- Криоконсервация тестикулярной ткани, 1033, 1050
- Криоконсервация яйцеклеток, 1026–1030
- Кровотечения в постменопаузе, 1124–1127
 - влияние менопаузы на, 410
 - влияние эстрогена на, 409, 410
 - обследование женщин с, 1124, 1125р
 - тамоксифен при с контролем методами визуализации, 1127р
 - толщина эндометрия по данным эхографии, 1125р
 - трансвагинальная сонография матки при, 1127р
- Круппелеподобный транскрипционный фактор, 781
- Ксенотрансплантация, 1042т, 1043т, 1044р, 1055, 1058, 1059
 - концепция, 1026, 1027
 - методы, 1027–1030
 - ооцитов, 695, 707, 708, 865, 956, 1026–1031, 1033, 1034, 1046, 1052т, 1062т
 - сперматозоидов, 713, 1026–1031, 1038, 1039, 1041, 1044р, 1048, 1050, 1054
 - ткани яичек, 1050, 1056
 - ткани яичника, 708, 1029, 1033, 1034, 1039, 1057
 - эмбрионов, 593, 707, 708, 920, 929, 930, 936, 946, 956, 976т, 978–980, 985, 1009, 1018, 1026–1033, 1039–1041, 1044–1046, 1052т, 1054, 1065т
 - яйцеклеток, 481, 708, 1032, 1036р, 1039–1041, 1044–1046, 1050, 1054, 1065т
- Кубовидные гранулезные клетки, 223
- Купера связки, 305
- Курение табака; роль в возникновении ановуляторных циклов, 917
- Кушинга синдром, 504т, 621, 623, 669, 683, 728, 730т, 731, 823, 838, 839, 1096р
- Кушингоидные стигмы, 517р

Л

- Лабораторные исследования и тесты

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

гормонов, регулирующих уровень кальция в крови, 1092–1093, 1093в
гормоны жировой ткани, 1089–1090
дефицита костной ткани, 1093
оценка объема жира тела, 1089–1090, 1090т
при надпочечниковой недостаточности, 1097
секреции глюкокортикоидов корой надпочечников, 1094–1097
Лактационная аменорея, 310, 310р
Лактация, 24, 308–313, см. также Молочная железа; Грудное вскармливание
влияние бромокриптина на, 311
влияние стероидной контрацепции на, 310–311
высвобождение окситоцина на фоне, 309
индукция, 311
использование метоклопрамида для индукции, 311
подавление, 311
пролактин и, 80–81, 311
риск рака молочной железы и, 312р
Лактогенез, 309
Лактоза, 309
Лактотропы, 819
Лактотрофные клетки, 74
Лакуны, 318
Лапароскопическая абляция; сравнение с хирургическим иссечением тазового эндометриоза, 775
Лапароскопическая множественная перфорация яичников, 676
Лапароскопия, 696, 775
при эндометриозе, 768, 768р, 775
Лапаротомия, 775
Левоноргестрел, 1164
Левоноргестрел-содержащая внутриматочная система, 771
Левотироксин, 834
Лейдига клетки, 220
биосинтез тестостерона в, 357р
гипоплазия, 456т–458т
диагностика, 469
проявления, 469
опухоли из, 515
повреждение, 1038
продукция тестостерона в, 152
фетальные, 356
Лейкемический ингибирующий фактор (LIF), 207, 284–286
роль при имплантации бластоцисты, 383
Лейкодистрофия с яичниковой недостаточностью, 454т
Лейкотриены, 129–130, 130р
Лейкоциты, 221
в яичниках, 221
иммунная функция, 372
Лейомиомы матки, 779–784, 1117р
ангиогенез при, 782
аномальные маточные кровотечения при, 1118
влияние репродуктивных факторов, 779–780
генетические влияния, 783
диета, предрасполагающая к, 780
индекс массы тела и, 780
лечение, 784–792
агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, 790
андрогенами, 791
антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, 791
антиангиогенными средствами, 791
гормоном роста, 791
ингибиторами ароматазы, 791
модуляторами прогестерона, 789–790
селективными модуляторами эстрогенных рецепторов, 791
фармакологическая терапия, 789
ФУЗ-абляция, 788–789
хирургическое лечение, 785–787
эмболизацией маточной артерии, 787–788
механизмы возникновения, 1117
молекулярная генетика, 782–783
патофизиология, 781
прогестерон и, 781
прогестероновый рецептор, 781
фактор роста, 791
факторы риска, 780
фиброзирующий фактор, 780, 781р
цитогенетика, 782–783
эпидемиология, 779–781, 779р
эстрогенный рецептор, 781
эстрогены, 781
Лейпролида ацетат, 965, 1077
Лекарства, снижающие уровень инсулина, 674
Ленца–Маевского гиперостозная карликовость, 454т
Лептин, 497, 613р, 1089
влияние гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, 550
влияние на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, 551
гипоталамическая аменорея и, 684
ожирение и, 818
описание, 550
рецептор, 497
уровень в детском возрасте, 550
Лептинзависимое ожирение, 527
Лептотеновые сперматоциты, 367
Летрозол, 919
в стимуляции яичников, 919
кломифена цитрат и, 910–911, 911р
назначение при ановуляторном бесплодии, 685
период полувыведения, 911
протоколы и схемы лечения, 1046
Леттерера–Сиве болезнь, 590, см. также Гистиоцитоз из клеток Лангерганса
Лечение тестостероном, 444–446
анемия и, 445
влияние на настроение, 445
изменения в предстательной железе на фоне, 446
когнитивные способности и, 445
минеральная плотность костей и, 445
повышение мышечной силы, 445
половая функция и, 444
при мужском гипогонадизме, 444
риск сердечно-сосудистых заболеваний на фоне, 446
сонное апноэ и, 446
состав тканей тела, 444
улучшение физических функций, 445
энергия и, 445
эритроцитоз как следствие, 446
Либидо, влияние гипогонадизма на, 444
Лизофосфатидная кислота, 141–142
в репродуктивной функции, 142–143
Лимфоидные клетки, врожденные, 373
Лимфокины, 221
Лимфоцитарный гипофизит, 631–632, 729, 824
Лимфоциты, 291–292, см. также Т-клетки
обучение, 378–379
подклассы, 372, 373
Линча синдром, 1125
Липидные медиаторы
лизофосфатидная кислота, 141–142
сфингозин-1-фосфат, 141–142, 142р
эйкозаноиды, см. Эйкозаноид(ы)
Липоидная врожденная гиперплазия надпочечников, 734–735
Липоксин А4, 268
Липоксины, 134
Липопротеины высокой плотности (ЛПВП), 98, 99
Литический пептид, 43
Лобковое оволосение, 484, 484р, 484т
Лучевая терапия
гипоталамо-гипофизарная дисфункция, вызванная лучевой терапией, 592
при раке, 541
Лютеальная гиперреакция, 244
Лютеально-плацентарный сдвиг, 321
Лютеинизация, 231–232, 231р, 239
Лютеинизирующий гормон (ЛГ), 217р, 218, 354, 488, 489
активация острого регуляторного белка, 357
Альцгеймера болезнь и, 42
аминокислотная последовательность молекулы, 32, 32р
влияние индекса массы тела на, 190
влияние механизма отрицательной обратной связи, 354
влияние на биосинтез эстрогенов в яичнике, 923
влияние на текальные клетки, 97
возрастное снижение секреции, 439
время полужизни, 191т
гонадотропная секреция, 187, 188–189
дифференциальный контроль секреции, 190–192, 191р, 191т
закономерности, 595р
изоформы, 188–189
иммунологические методы определения, 1076
импульсная секреция под влиянием ГнРГ, 352
импульсы высвобождения, 16, 16р
концентрация в плазме крови, 602р
открытие, 186
перед овуляцией, 232
пик секреции в середине цикла, 235
при синдроме поликистозных яичников, 646р, 652р, 653р, 654р
профиль импульсной секреции, 608р
рекомбинантный, 926
референсные образцы, 1072
роль, 42, 240–241, 241р
секреция
дифференциальный контроль, 354
подавление по механизму обратной связи, 362
регуляция, 41–42
снижение экспрессии мРНК эстрогенных рецепторов бета под влиянием, 155
созревание в цитоплазме, 237
созревание ооцита и, 925, 926
спонтанно возникающие мутации, 67т
структура, 901р
три гонадотропина, 31
уровень в сыворотке крови, 606р
уровни, 190
участие в созревании ооцитов, 914
экзогенный, 923
Лютеолиз, 221, 241–243
и эйкозаноиды, 137
Лютеомы, 844
во время беременности, 244
Лютропина рецепторы, 53

М

М-клетки, 379
Магнитно-резонансная томография
при гистиоцитозе из клеток Лангерганса, 591р
при краниофарингиомах, 586, 586р
при эндометриозе, 767, 768р
Магния сульфат, 848, 854т
Майера–Рокитанского–Кустера–Хаузера синдром, 212, 256, 455т, 304, 519т, 540–541, 1128
Маккьюна–Олбрайта синдром, 508
Маккьюсика–Кауфмана синдром, 456т
Макроаденома
гормонально неактивная, 616
при беременности, 822
свойства, 725т, 728
эпидемиология, 85–86
Макропролактин, 77
Макропролактинемия, 77, 617
Макропролактинома, 726р
Макросомия плода, 811
Макрофаги
в яичниках, 221
свойства, 373

World peace!

Мальчики
 задержка полового созревания, 483
Маммографическая плотность, рак молочной железы и, 869, 869р
Масса жира и обусловленный жиром транскрипт, 556
Масс-спектрометрические методы исследования, 1074
Мастурбация, 1048
Материнский аллель, 505
Матка, см. также Эндометрий
 во время беременности, 274
 восприимчивость, 178–179
 двурогая, 1130
 диагностика состояния, 1103–1107
 длина, 1104
 доза эстрогенов для стимуляции роста матки, 257
 кровоток в, 271
 лейомиомы, см. Лейомиомы матки
 общее развитие, 1106р
 однорогая, 1129
 онтогенез, 255
 перегородка, 1130–1131
 при синдроме Тернера, 1106
 примордиальная, 255
 продольная проекция, 1104р, 1113р
 синехии в, 269
 удвоение матки, 1129, 1130
 ультразвуковое томографическое изображение, 1104р, 1113р
 факторы роста и, 178–182
 эстрадиол как трофический гормон, 257
Маточные клетки естественные киллеры (NK), 267, 270, 372, 373т, 383, 760
 в эндометрии, 383
Матриксные металлопротеиназы, 235
 влияние прогестерона на, 271
 контроль отслойки эндометрия, 254
 определение, 271
 секреция трофобластом, 181
 экспрессия в ходе менструального цикла, 271–272, 272р
Маточно-крестцовые связки, 1144
Маточно-пузырная область, 1143–1144
Мевалонаткиназа, 56
Мегестрола ацетат, 1159
Медикаментозный гипогонадотропный гипогонадизм, 615
Медленное замораживание, 1027, 1028р, 1028т
Медроксипрогестерона ацетат, 771, 1159, 1168, 1169
Международная группа по исследованию глубокого эндометриоза, 1138, 1139т
Международная федерация гинекологии и акушерства, 576
Международные общества по вопросам сохранения фертильности, 1061–1063, 1062т
Мезотелий
 проникновение эндометриального импланта сквозь, 746р
 яичниковый, 220
Мейоз, 230–231, 230р, 940р
 возобновление, 235–237
 гормональная регуляция, 368
 стадии, 941р
Мейотическая компетентность ооцитов, 224
Мембранный потенциал покоя, 2
Менархе
 менструальный цикл после, 483
 наступление, 483
 ожирение и, 552
Менин (ген), 86
Менопауза
 атеросклероз и, 418р
 влияние на различные органы и системы, 406–427
 влияние на сердечно-сосудистую систему, 415–422
 влияние на состояние коллагена, 409–410
 влияние на центральную нервную систему, 406–409
 вторичная атрофия гениталий, 410
 вторичное недержание мочи при, 410
 действие генов, влияющих на старение, 246–248
 изменения в яичниках, типы, 400–403, 401р–403р
 назначение фитоэстрогенов при, 433
 ОНМК и, 422–423
 повышение артериального давления после наступления, 423
 потеря костной массы, вторичное по отношению к, 410–414
 преждевременная, 415
 сопутствующие гормональные изменения, 403–406, 402р–405р
 терапия андрогенами, 432
 эпидемиология, 396–397
 эстрогены и, 408, 409, 409р
Меноррагия, 596
Менструальная дисфункция, обусловленная физическими нагрузками, 605
Менструальный цикл, 198–204, 198р, 263–273
 вариабельность, 199–200
 влияние на состояние молочных желез, 307
 гистологические изменения во время, 264, 265, 266р
 гормональный пик середины цикла, 201–202, 202р
 длительность, 199, 199р
 клинические характеристики, 198–199
 лютеально-фолликулярный переход, 203–204, 204р
 лютеиновая фаза, 199, 203, 202р
 поздняя пролиферативная фаза, 264–265
 после менархе, 483
 предменструальная фаза, 267
 пролиферация эндотелиальных клеток во время, 269
 ранняя пролиферативная фаза, 264
 ранняя секреторная фаза, 264р, 265
 расовые особенности, 204
 роль сигнальных путей Wnt в течении, 265р
 секреция прогестерона во время, 381
 секреция эстрадиола во время, 381
 система ядрышкового канала, 265–267, 266р
 средняя секреторная фаза, 265–266, 266р
 уровни пролактина во время, 78
 участие факторов роста в, 284–289
 фолликулярная фаза, 188р, 199, 199р, 200–201
 экспрессия матриксных металлопротеиназ во время, 271, 272р
Менструация, 267–273
 воспаление и, 300р
 воспалительные гипотезы, 268
 длительность, 268
 и прогестерон, 268
 менархе и, 548
 овуляторная, 743
 последующее восстановление эндометрия, 269
 различные эффекты, 749р
 ретроградная, 741, 742, 743
 участие лизосом, 273
 эйкозаноиды и, 138
Метаболизм глюкозы, оценка, 1087–1090
Метаболизм глюкокортикоидов в плаценте, 332
Метаболизм стероидов в коже, 121
Метаболический синдром; синдром поликистозных яичников и, 667
Метаболомика, 973, 1075
 оплодотворение экстракорпоральное и, 973–974
Металлы как загрязнители окружающей среды, 566
Метастатическая болезнь; поражение гипофиза, 629–630
Метастатический белок лимфатических узлов 64 (MLN64), 98
Метилпреднизон, оплодотворение экстракорпоральное и, 978
Метилртуть, 564
Метимазол, 740, 831
Метирапон, 597, 625
Метод TRAB, 739
Методы криоконсервации, 1027–1030
Метоклопрамид, применение для стимуляции лактации, 311
Метотрексат, 1149
Метформин, 673, 674
 в лечении гестационного сахарного диабета, 812
 кломифен и, 689–690
 кломифена цитрат и, 909, 909р
 препараты и схемы назначения, 909
 при синдроме поликистозных яичников, 909, 910, 910в
 прием во время беременности, 909, 910
 результаты клинического применения, 909
 снижение веса и, 910
 частота выкидышей на фоне приема, 910
Механизмы стероидогенеза, регуляция экспрессии, 119–120
Меченые антигены, 1070
Микотоксины, 511
Микроаденомы, 822
Микробициды, 1169–1170, 1169т
Микропролактиномы, 725
МикроРНК, 301, 755, 784
Микроскопия в поляризованном свете, 1006
Микрохирургическая аспирация сперматозоидов через эпидидимис, 1000
Микрохирургическая репарация варикоцеле, 718–719
Минамата болезнь, 564
Минералокортикоидный рецептор
 негеномные эффекты, 162
 описание, 153
 связывающий альдостерон, 153–154
Миоинозитол, 685
Миолиз, 786
Миометрий
 простагландины и, 346, 347
 сократимость, 344, 345, 346
 состояние в родах, 339
 экспрессия рецепторов к андрогенам, 263, 264
Миомы, 1117, 1117р
Миомэктомия, 779, 780т, 784, 785, 786
Митоген-активируемая протеинкиназа, 80
 активация андрогенами, 162
 описание, 158
Митоген-индуцируемый ген 6 (*Mig-6*), 263
Митотан, 625
Мифепристон, 341–342, 626, 789
Мишени рапамицина у млекопитающих, см. mTOR
Многоплодные беременности
 оплодотворение экстракорпоральное как одна из причин, 955р, 986
 стимуляция яичников как одна из причин, 904, 905р
Многоядерность, 1012, 1012р
Множественная эндокринная неоплазия
 тип 1, 615
 аденомы при, 615, 616–617
 тип IIA, 841
Множественные генные локусы, 397
Множественные соски, 307
Модуляторы прогестерона, 789–790
Мозаицизм, 533р, 534
Мозаицизм 35,X/46,XY, 463р
Мозаичность, определение, 1018
Молочная железа, 79р, 150, 305–314, 484р, 869, см. также Лактация
 альвеолы, 305
 железистая ткань, 305
 менструальный цикл и, 307
 половые стероиды и, 305, 310, 311
 пролактин и, 78, 79

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

развитие, 305, 306, 484р
развитие в пубертате, 306, 484т
соединительная ткань, 305
строение, 305, 306
Моноамины, 320т
Моноклональные антитела, 1069
Мономерный рецептор, 154
Моноциты, 373
Мужская гонадная ось
андрогенные рецепторы (АР) в, 358, 359
восходящие KISS1-нейроны, 352–354
глобулин, связывающий половые гормоны, 359–362
гонадотропины в, 354–356
обзор, 351, 351р
прогестероновые рецепторы в, 361
распознающие рецепторы в, 354–355
рецепторы гонадотропин-рилизинг-гормона, 354–355
рецепторы половых гормонов, 359–362
роль гонадотропин-рилизинг-гормона в, 352–354
секреция лютеинизирующего гормона, 354
тестостерон, см. Тестостерон
физиология, 351–356
эстрогенные рецепторы в, 359т, 360–361
Мужская репродуктивная система
гормоны, 351
половая дифференцировка, 176р
предстательная железа, 365
придаточные органы, 364–365
семенные пузырьки, 365
семявыносящий проток, 364
физиология, 351–356
эпидидимис, 365
яички, см. Яички
Мужская репродуктивная способность
влияние ожирения на, 558
влияние старения, 438–447
влияние на сперматогенез, 438
концентрация гонадотропинов в крови, 438–440
концентрация тестостерона в сыворотке кров, 438–439, 439р
концентрация эстрадиола в сыворотке крови, 440
на уровень половых стероидов, 438–440
параметры свойств спермы, 438
влияние стресса на, 153
влияние эпилепсии на, 593
лечение рака и, 1036р, 1038–1039
участие гормона роста в, 183
эйкозаноиды в, 141
Мужская фертильность
регуляция, 368–369
факторы, влияющие на, 710в
Мужское бесплодие, 709–722
азооспермия как причина, 716, 716р, 721т
алгоритм диагностики при аспермии, 712р
анализ спермы, 711, 711т
анамнез, 709–711, 701в
диагностика, 709–712
диагностика гормональных нарушений в, 712, 712т
дисфункция эякуляции, 717
изменения образа жизни в лечении, 716–717
иммунологические причины, 718
интрацитоплазматическое введение сперматозоидов при, 718, 949
лечение, 716–717
недостаточный объем спермы как причина, 712–713, 712т
непроходимость семявыносящих протоков, 717–718
олигоспермия/астеноспермия/тератоспермия как причины, 713–715
оперативное удаление варикоцеле, 718, 718т
оплодотворение экстракорпоральное при, 949
оптимизация гормонального статуса, 717
оценка результатов первичного скрининга, 709–711
пиоспермия, 718
при вспомогательных репродуктивных технологиях, 720–721, 720р
реконструкция семявыносящего протока, 719–720
роль генетических аномалий в, 714т
сбор спермы при, 720–721, 721р, 721т
сопутствующие заболевания при, 710в
физикальное исследование при, 709–711
Мужской презерватив, 1170
Мужской псевдогермафродитизм, 355, 356
Мужчины с кариотипом 46,XX, 535–536
Мужчины, уровень андрогенов в крови, 1083
Мультипронуклеарность, 1007
Мультипронуклеарные зиготы, 1007
Муральные гранулезные клетки, 218, 219
Мутации соматические, 751–752
Мутации фактора транскрипции аденогипофиза, 583
Мутация гена фолликулостимулирующего гормона-β, 531
Мутация фактора V Лейден, 1162
Мышечная сила
влияние гиподинамии на, 442
лечение ее снижения тестостероном, 442
снижение уровня тесостерона в сыворотке и, 442
Мюллеровы протоки
аномалии, 256, 952, 1128–1131
"Z"-образная методика при, 1129, 1129р
агенезия матки, 1129
гипоплазия матки, 1129
двойная матка, 1129, 1130р
двурогая матка, 1130, 1130р
методы визуализации, применяемые при, 1128
однорогая матка, 1129
разделенная матка, 1130–1131, 1130р
системы классификации, 1128
характеристики, выявляемые методами визуализации, 1129–1131
гены, участвующие в развитии, 177т
развитие, 177–178, 177т
регрессия, 176–178, 177т
синдром персистирующих мюллеровых протоков, 469–470, 479т
субстанция, ингибирующая развитие, 557

Н

Набор для определения единичного нуклеотидного полиморфизма, 1022
Надпочечниковая недостаточность, 83т, 99, 335, 392, 466, 632, 830т, 838
первичная, 838
вторичная, 838
Назначение прогестерона для профилактики преждевременных родов, 853, 854
Налтрексон, 916
Нарушение половой дифференцировки
46,XX, 456т-458т
XX тестикулярное и овотестикулярное нарушение, 456т-458т
XX-дисгенезия гонад, 456т-458т
андрогеновый рецептор, 456т-458т
антимюллеров гормон, 456т-458т
гипоплазия клеток Лейдига, 456т-458т, 469
дефицит 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы, 456т-458т, 466
дефицит 17β-гидроксистероиддегидрогеназы, 456т-458т, 466–467
дефицит 3β-гидроксистероиддегидрогеназы, 456т-458т, 466
дефицит 5α-редуктазы 2-го типа, 456т-458т, 467
дефицит Р450-оксидоредуктазы, 456т-458т, 467
дефицит стероидогенного острого регуляторного белка, 456т-458т
диагностические критерии, 456т-458т
синдром нечувствительности к андрогенам, 467–468
Нарушение регулярности менструального цикла при синдроме поликистозных яичников, 637
Нарушения питания, 560
Нарушения полового развития, 449–481
46,XX овотестикулярные расстройства, 450т, 470–472, 480т
46,XX тестикулярные расстройства, 450т, 470–472, 480т
46,XY-дисгенезия гонад
диагностика, 456т-458т, 462–463
лечение, 463
описание, 450т
патофизиология, 461–462
проявления, 462–463
смешанная, 456т-458т, 462
частичная, 456т-458т, 462
чистая/полная, 461
этиология, 461–462
ассоциированные синдромы, 454т–456т
Клайнфелтера синдром
диагностика, 460
классификация, 450т, 460
лечение, 461
проявления, 460, 460р
классификация, 450т
лечение, 475–478
гормональная терапия, 478
диагностика на фоне, 475, 476р-477р
заместительная терапия глюкокортикоидами, 478
заместительная терапия минералокортикоидами, 478
заместительная терапия тестостероном, 478
междисциплинарный подход, 475
определение пола, 476–478
пациент-ориентированная медицинская помощь, 481
психическое здоровье, 479
рак и, 480т, 481
раскрытие информации, 478–479
терапия эстрогенами, 478
фертильность, 479, 479т–480т
хирургическая коррекция гениталий, 478
номенклатура, 450т
определение, 449
половая дифференцировка, 452–458
синдром регрессии яичек, 479т
Тернера синдром
диагностика, 459
лечение, 459–460
лимфатический отек при, 459р
проявления, 458–459, 459р
фертильность у больных с, 479т
фертильность у пациентов с, 479т
Наследственная резистентность к глюкокортикоидам, 514–515
Наследственный гемохроматоз, 530
Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак, 783
Натрий-водородный транспорт, 162
Неактивные аденомы, 616
Неврологические фенотипы, мутации в ассоциированных генах, 525
Негенитальная хирургия у трансгендерных женщин, 863
Негерминоматозная герминогенная опухоль, 589
Недержание мочи, 410
Недостаток питания
голодание, 598–599
нервная анорексия, см. Нервная анорексия
нервная булимия, 603
пубертат и, 526–527
Недостаточность гаметогенной функции яичников, 400
Недостаточность лютеиновой фазы, 692, 693р
Недостаточный фолликулярный ответ, 1133

Worldpeace!

Неиммунная преждевременная недостаточность яичников, 537
Неинвазивный ДНК-скрининг при ЭКО, 974
Нейробиологическое торможение, 18
природа, 495–496, 496р
Нейрогенез/дифференцировка нейронов/миграция нейронов, 523–524
Нейрогипофиз, см. также Гипофиз
Нейроглии клетки, 2
Нейрокинин В, 13–14
влияние на нейроны, секретирующие ГнРГ, 187
пубертат и, 525
Нейроны, 2, 2р
секретирующие нейропептид Y, 550
сигналы, 2
Нейроны, выделяющие кисспептин, нейрокинин В и динорфин, 12–16, 408, 408р, 491
в импульсной секреции ГнРГ, 17, 18р
как медиаторы в регуляции половых стероидов по механизму обратной связи, 22–23, 353
сигнальная функция в секреции ГнРГ, 23р
Нейроны, секретирующие гонадотропин-рилизинг-гормон, 7–10
анатомия, 7
дифференцировка обонятельных плакодов, 186
клеточные тела, 7
миграция, 7, 8
развитие обонятельной системы, 7
разряды, 9–10
сеть, 7, 8р
Нейропептиды, 79–80, 320т
Нейропилин-1, 494
Нейросаркоидоз, 589, 590
Нейростероидов синтез, 120–121
Нейротрансмиттеры, 79–80
Нейротрофины, 221
Нейрофиброматоз, 841
Нейроэндокринная репродуктивная ось, 39
Нейроэндокринная система плода, 315, 332–338
гипоталамические гормоны, 333–334, 333т
гипофизарно-гонадная ось, 337
гипофизарно-надпочечниковая ось, 335–336
гипофизарно-тиреоидная ось, 337–338
гипофизарные гормоны, 334
гипофизарный гормон роста, 338
гипофизарный пролактин, 338
кора надпочечников, 335
созревание, 339–348
Нейтральная гидролаза эфиров холестерина, 99
Нейтральные эстеразы холестерина, 98р, 100
Неказеозные гранулемы, 589, 590
Неклассическая форма гиперплазии коры надпочечников и кломифен, 689
Нельсона синдром, 627
клинические признаки, 627
лечение, 627
Необструктивная азооспермия, 1049
Необъяснимое частичное бесплодие, стимуляция яичников, 917–920
Неосальпингонеостомия, 697, 697р
Непрогрессирующее преждевременное гонадархе, 508
Непроходимость семявыносящих протоков, 717–718
Нервная анорексия, 526, 599
Несахарный диабет, 87, 91, 529, 588–592, 625, 630, 631, 725т, 729, 824, 1098
гистиоцитоз из клеток Лангерганса, 590, 591
центральный, 87, 824
Нестероидные противовоспалительные средства
при дисменорее, 800, 801
при эндометриозе, 773
Нетрин-1, 9
Нефрогенный несахарный диабет, 824
Нефропатия с ДГ, 454т
Неэтерифицированные жирные кислоты, 803–804
Низкая масса тела при рождении, 552–553
оплодотворение экстракорпоральное и, 988
Низкомолекулярные агонисты и антагонисты гонадотропиновых рецепторов, 71–73
Низкорослость, 533
Никотинамиддинуклеотидфосфат, 107р, 111р, 125р
Нитроглицерин, 854т
Нифедипин, 854т
Ноноксинол-9, 1169
Норэльгестромин, 1165р
Норэтиндрон, 1160р
Норэтиндрона ацетат, 771, 1160р
Норэтинодрел, 1160р
Носовые плакоды, 7
Ночной тест на гиперкортизолемию с подавлением дексаметазоном, 1096
Нунана синдром, 454т, 537

О

Обонятельная луковица, 580
Обонятельная система; влияние на миграцию нейронов, высвобождающих ГнРГ, 7
Обонятельные нейроны, 580
Обратимость гипоталамического гипогонадизма, 526
Обструктивная азооспермия, 1049
Обструктивное сонное апноэ, 558
Обусловленный беременностью уровень белка A (PAPP-A) в плазме крови, 230
Объем яичника, 1132, 1132т
Овариолейкодистрофия, 455т
Оволемма (оолемма), 944, 1001р
Овотестикулярные расстройства, 470–474
Овотестикулярные расстройства с кариотипом 46,XX, 470–472 , 480т
Овуляторная менструация, 743
Овуляция
выявление, 682, 682р, 683
измерение прогестерона, 233, 683
индивидуальные алгоритмы лечения, 932–935
индукция гонадотропинами, 690, 690р
индукция, см. Индукция овуляции
клинические исходы, 908
медиаторы, 233р
мероприятия по коррекции массы тела и стимуляции овуляции, 683–685
мутации, влияющие на, 173т
мышиные модели с дефектами овуляции, 175т
образование желтого тела во время, 239
подавление, 775–776
расширение яйценосного бугорка и, 172–175, 172р, 231–235, 231р
эйкозаноиды и, 135–136
эпидермальноподобные ростовые факторы, их роль в, 234
Однорогая матка, 1129, 1130р
Ожирение
беременность и, 817–818
влияние на репродуктивную функцию, 555–559
влияние на эффективность гормональных контрацептивных средств, 1163
воспалительные цитокины при, 551
врожденные пороки развития, сочетающиеся с, 817
генетическая предрасположенность к, 556
гипертонические расстройства при беременности и, 818
заболеваемость, 817
менархе и, 552
неосложненное
у девочек, 553–554
у мальчиков, 554–555
риск преэклампсии при, 557
роль в возникновении ановуляторных циклов, 917
синдром поликистозных яичников и, 548, 603, 604, 639р, 640т, 646, 634, 664р
у взрослых, 555–559
Окислительный стресс, 814–815
Окклюзия, 698
Околожелточное (перивителлиновое) пространство, 994
Оксидоредуктаза, 110
Окситоцин
антагонисты, 854т
в родах, 348
введение, 80
продукция, 28
Олигоастенотератоспермия, 713р
Олигоменорея, 596, 906
Олигоовуляция, 682, 1134
Олигоспермия, 713–715
Онко-TESE, 1050
Онкофертильность, 1032
клинические способы сохранения фертильности у женщин, 1036р, 1040–1048, 1041т–1043т, 1044р
медицинское лечение, 1039–1056
в педиатрической практике, 1054–1055, 1054р
дополнительные факторы, 1055–1056
особые случаи, 1054–1055
репродукция, важные половые различия, 1039–1040
суррогатное материнство, 1055
трансплантация матки, 1055
тактика ведения пациентов, 1059–1066, 1060р
командный подход, 1060, 1061р
применение стратегий онкофертильности, 1063–1066
рекомендации профессионального сообщества, 1060–1061
у мужчин, 1036р, 1041т–1043т, 1044р, 1048–1050
Оогенез, 208, 939
генетический импринтинг, 212р, 213
Оофорэктомия, у трансмужчин, 862т
Ооцит
zona pellucida, 211р, 213, 994
гены «материнского эффекта», 214
гранулезные клетки, межклеточные взаимодействия, 216
денудация, 995р, 1003
изменения числа, 210р
инкубация со сперматозоидами, 955р, 968
искусственная активация, 1008
контроль роста фолликула со стороны, 214–216
костный морфогенетический белок, 215–216
морфологические изменения в процессе роста, 224
морфологические признаки, 994–996, 996р
нарушения оогенеза, 628–695
ооцит-кумулюсный комплекс, 995р
описание, 939–941
оплодотворенный, 1009
оценка состояния, 994–997
получение, 994–997, 995р
потенциал развития эмбриона, 997
производимые факторы, 214–216
пронуклеусы, 1007
пул, измерение объема, 693, 694
рост, 224–225
синтез цАМФ, 235
созревание, 219р, 235–238, 925–926, 997р
состоятельность, при синдроме поликистозных яичников, 648–649, 649р
сохранение в замороженном состоянии, 1029
специфические гены, 214
стадия зародышевых пузырьков, 939
старение, 246
транскрипционные факторы, 214
у плода, 212р
ультраструктура, 213
ход мейоза в, 167–171, 940р
хромосомы в, 940
экспрессия дифференцирующего ростового фактора 9 в, 215

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Опиоидные антагонисты
клинические результаты, 916
применение для лечения ановуляторных циклов, 915–916
Опиоиды, 79
Опица синдром (GBBB), 456т
Оплодотворение, 943–944, 1000–1006, 1001р
изменения эмбриона после, 317, 945р
классификация, 1009–1012, 1013т
неудачное, 1008
норма, 1007
оценка эффективности, 1006–1008
стандартное, 1001–1002, 1001р
этапы, 943–944, 943р
Определение отдельных гормонов, связанных с репродуктивной системой, 1076–1083
Определение периода постменопаузы, 397
Определение срока беременности, 1147т
Определение тиреоидных аутоантител, 1094
Определяющие половую принадлежность участки Y-хромосомы, 167, 175, 176, 364, 451, 461
Опсонизация, 372
Оптимальная температура для культур *in vitro*, 969–970
Оптимизация гормонального статуса при мужском бесплодии, 717
Опухолеобразующий ген гипофиза, 615
Опухоли
андроген-секретирующие, 515
внутричерепные, 528–529
гипофиза
аденомы, см. Аденомы гипофиза
диагностические процедуры, 1098–1099, 1098р, 1099р
изолированная семейная соматотропинома, 615
при беременности, 821–823
пролактин-секретирующие, 617–618
развитие, 615–616
тиреотропин-продуцирующие, 627
этиология, 615–616
гонад, 472
из клеток Лейдига, 515
из клеток Сертоли, 183
секретирующие тиреотропин, 627
секретирующие человеческий хорионический гонадотропин, 515
тестикулярные, выявляемые в надпочечниковом тесте, 518
яичников, 843–844
Орган Цукеркандля, 841
Орфанные рецепторы, 180, 258, 528, 583
Орхиэктомия, 1039
Ослабленная фертильность необъяснимая, стимуляция яичников, 917–920
Остеобласты, 411
Остеокальцин, 489
Остеокласт, 411р
Остеопения
нервная анорексия как причина, 603
рентгеновская абсорбциометрия двухэнергетическая, критерии, 412, 412т
Остеопонтин, 276
Остеопороз
нервная анорексия как причина, 603
потеря костной ткани как причина, 412, 413
рентгеновская абсорбциометрия двухэнергетическая, критерии, 412
Ось гонадотропин-рилизинг-гормон–лютеинизирующий гормон–тестостерон, 369–370, 369р
Отбор сперматозоидов с помощью гиалуроновой кислоты, 1006
Отдел мочевого пузыря, 1143
Отрицательная обратная связь
регуляция эстрогенами секреции гонадотропин-рилизинг-гормона, 192–196
у женщин, 192–196
у мужчин, 22
роль ингибина в, 195–196
Оценка состояния яичников, 1131–1136
Оценка функций органов малого таза, 1099–1101, 1100р
Очаговый аденомиоз, 1115

П

Паллистера–Холла синдром, 454т, 506
Папиллярная краниофарингиома, 586
Паравентрикулярные ядра, 6
Парагипоталамические гамартомы, 506
Паралоги, 146, 147, 214
Паратиреоидный гормон, 837
Пасиреотид, 626, 728
Патологический гиперкортицизм, диагностика, 1095–1096
Пегвисомант, 728
Пейеровы бляшки, 379
Пейтца–Егерса синдром, 510, 689
Пентоксифиллин, 999
Пентраксин 3, 233
Пептид гистидин-метионин, 79
Пептидные гормоны
измерение содержания в средах, 1075–1076
иммунологические методы определения, 1071–1072
Пептидный антагонист рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона, 10
Первичная надпочечниковая недостаточность, 838
Первичная пигментная узловая болезнь коры надпочечников, 516
Первичная половая дифференцировка, 175
Первичная половая клетка
действие ростовых факторов в, 164–165
лиганд-рецепторные сигнальные пути, 207
миграция, 164–165, 207
морфогенез фолликулов из, 211р
мутации в, 165т
образование, 164–165
описание, 206–208
предшественники, 207
пролиферация, 207, 206р
Первичная яичниковая недостаточность, 168, 246–249
Первичный гемохроматоз, 632
Первичный гипотиреоз, характерные признаки, 725т
Первичный иммунный ответ, 374–375
Первичный синдром пустого турецкого седла, 631
Перголид, 90
Перегородка матки, 1129р
Перегородчатая матка, 1130–1131, 1130р
Передняя доля гипофиза 3, 5, 334, 496р
анатомия, 3
Передняя стенка прямой кишки, 1139т, 1144, 1145
Перекисный фрагмент, 127, 128р
Переключение изотипов, 372
Перенашивание беременности, 856–857
Перенос гамет по фаллопиевой трубе, 939
Перенос зиготы в просвет фаллопиевой трубы (ЗИФТ), 938
Пересмотренная система классификации эндометриоза Американского общества репродуктивной медицины, 766р
Переход в менопаузу, 399–406, 400р, 401р
Перилипины, 100
Перименопауза, 399–406
Период восприимчивости, 563
Перитонеальный эндометриоз, 766
Периферическая количественная компьютерная томография, 412, 412р
Периферический бензодиазепиновый рецептор, 105
Перля индекс, 1155
Пероксидаза тиреоидная, 735
антитела к, 833, 834
Пероксисомный коактиватор-1α активируемого пролифератором рецептора гамма, 258
Пероральные контрацептивные средства, 688, 1159–1163, см. также Гормональная терапия
влияние на печеночные белки, 1163
длительный цикл, 1160
злокачественные заболевания и, 1171–1173
инсульт и, 1162
инфаркт миокарда и, 1162
как причина колебаний настроения, 1163
метаболические эффекты, 1162, 1161т
назначение женщинам в пременопаузе, 869
побочные эффекты, 770
при дисменорее, 801
при эндометриозе, 770–771, 770т
рак яичников и, 1171
риск венозных тромбоэмболий на фоне приема, 1162
роль, 924
Пероральный тест толерантности к глюкозе, 808, 1088, 1091
Перро синдром, 455т
Персистирующий открытый артериальный проток, 140
Перфторалкильные соединения (ПФАС), 465т
Перфтороктановая кислота (ПФОК), 565
Перхлорат как загрязнитель окружающей среды, 566т
Пестициды, 566т, 569
Пиноподии, 316
роль в имплантации эмбриона, 283, 284, 284р
Пиоглитазон, 674
Пиоспермия, 718
Питание, 547–561
вес тела и, 548
и пубертат, 548–549
влияние на срок наступления, 548
у онкологических больных, 559–560
Питающий сосуд, 1114
Плазматическая мембрана, 53, 97
Плазминогена активатор, 234
Плацента, 181р
ангиогенные факторы, 318
аномалии, экстракорпоральное оплодотворение и, 987–988
ворсины хориона, 318
прогестерон в, 330
продуцируемые ею гормоны, см. Плацентарные гормоны
синцитиотрофобласты, 318
цитотрофобласты, 318, 319р
эстрогены в, 330–331
Плацентарные адипокины, 329
Плацентарные внеклеточные пузырьки, 329–330
Плацентарные гормоны, 320, 320т
активин, 322
гонадотропин-рилизинг-гормон, 322
ингибин, 322
кортикотропин-рилизинг-гормон, 322–324, 346
подобные гипофизарным и гипоталамическим гормонам, 320–325
проопиомеланокортин, 324
ростовые факторы, 327–328, 846
стероидные гормоны, 330–332, 330р
урокортин, 322–324
хорионический гонадотропин, 320–322
человеческий плацентарный гормон роста, 326
человеческий плацентарный лактоген, 325–326
Плацентация, 318–320
Плод
генератор пульсовой секреции ГнРГ, 491
материнский кортизол, перенос, 339
подготовка к жизни вне материнской утробы, 339
секреция ТТГ у, 337–338
созревание легких
белок А сурфактанта и, 345
роды и, 345

World peace!

созревание органов у, 339
Плотность костей, 410, 427р, 440, 441, 444
Плюрипотентные клетки, происходящие из эндометрия, 269
Повторные невынашивания беременности
под влиянием аллоиммунных эффектов, 386–387
сочетающиеся с присутствием антифосфолипидных антител, 388–389
стандарты диагностики и лечения, 389т
Повышение частоты имплантаций, 1013–1026
Подростковый период
синдром поликистозных яичников в
клиническая картина, 645, 646
критерии диагнотики, 643–645
морфология яичников, 644, 645
нарушение метаболической функции, 647
нерегулярные менструальные кровотечения, 644
ожирение, 646, 647
преждевременное половое созревание как фактор риска, 647, 648
признаки избытка андрогенов, 643, 644
Подсчет антральных фолликулов, 250
оценка яичникового резерва, 250, 251
Полибромированные дифениловые эфиры (ПБДЭ), 565т, 571
Полигландулярный аутоиммунный синдром
типа I, 391–392
характерные признаки, 391т
типа II, 391–392
характерные признаки, 391т
Поликлональные антитела, 1069
Полиовулярные фолликулы, 167
Полипы эндометрия, 794–796, 795р, 951, 1114, 1115р
Полихлорированные дифенилы (ПХД), 565т
Полная неудача оплодотворения, 984, 1008
Полногеномный поиск ассоциаций, 751
Полноэкзомное секвенирование (WES), 522, 524, 874
Половая дифференцировка, 175–176, 452–453, 453р
репродуктивной системы, 176р
Половая ориентация, 859т
Половая функция, 443–444
Половое поведение, 859т
Половое развитие
механизмы, 450–453, 451р
нарушения, см. Нарушения полового развития
Половое размножение, физиологические аспекты, 939–946
Половое созревание, 548–549
Половые стероиды, см. также Эстрогены; Прогестерон; Тестостерон
влияние на костную массу, 411
возрастные изменения активности, 438–440
как модуляторы накопления жировой ткани, 551
как модуляторы пищевого поведения, 551
липофильность, 360
при синдроме поликистозных яичников, 672–673
роль кисспептина в механизмах обратной связи, 352
секреция гонадами, 146
снижение продукции, 125
чувствительность молочных желез, 306
Полость матки
нерасширенное ультразвуковое исследование, 1108–110
расширенное ультразвуковое исследование, 110–114
Поражение эндометрия «с ножкой», 1112–1113
Поражения коронарных артерий, 313, 416–418, 668, 861
Поражения миометрия, 1103, 1104
Поражения при тазовом эндометриозе, 742р, 743р, 745р
Послеродовой период; гипогонадотропный гипогонадизм, 595–596, 596р
Послеродовой тиреоидит, 737, 834–835
Посткоитальная контрацепция, 1164–1165
Потеря костной ткани, 410–414, 435, 790
конъюгированный лошадиный эстроген как средство профилактики, 418р
у женщин в постменопаузе, 410–414
фазы, 411, 412
Почечная недостаточность, характерные признаки, 725т
Прадера–Вилли синдром, 456т, 500, 530
Прегнандиола глюкуронид, 548, 604, 604р, 606
Прегнаны, 95
Прегненолон, 97, 100, 330, 357, 486
Предецидуализация, 267
Преднизон, применение при нейросаркоидозе, 590
Представление антигена
в плаценте, 384–386
определение, 376
Предстательная железа, 365, 366р
Преждевременная яичниковая недостаточность, 397–398, 397в, см. также Аутоиммунная яичниковая недостаточность
Преждевременное адренархе, 512
Преждевременное пубархе, 512, 647
Преждевременное расхождение сестринских хроматид, 1017
Преждевременное телархе, 511
Преждевременные роды, 852–856
вагинальное введение прогестерона для предупреждения, 856
ведение, 853в
лечение прогестероном и, 341–344
оплодотворение экстракорпоральное и, 988
прием прогестерона для профилактики, 853, 854
профилактика, 852, 853в
самопроизвольные, 852, 855
тесты скрининга на, 853в
токолитическая терапия при, 853, 854т
факторы риска, 852, 852в
частота, 852
эйкозаноиды и, 138–139
Преждевременный пубертат, 483
исследование с помощью методов визуализации, 518
лабораторные показатели, 517–518
низкая масса тела при рождении и, 552
ожирение и, корреляция, 552
подход к обследованию и лечению, 516–518, 516р, 517р
УЗИ органов малого таза, 518
центрального генеза, 504–507
Преимплантационное генетическое тестирование, 954, 971–972, 1015–1016, 1022т
Преимплантационный генетический скрининг, 1007
Преимплантация эмбриона, 944–945
Преовуляторные фолликулы, 172
Препубертат у девочек, 1040
Преэклампсия
биохимические отклонения, сочетающиеся с, 845т
инвазия трофобласта при, 318
ионизированный кальций, роль при, 837р
используемые для лечение гипотензивные препараты, 848
концентрация альбумина, 837р
легкого течения, 849
лечение, 848
объясняющие теории, 846в
ожирение как фактор риска, 557
определение, 844
повышение артериального давления при, 848
предупреждение судорог при, 849
при беременности, 844–849
признаки, 847в
применение сульфата магния при, 848, 854т
риск сердечно-сосудистых поражений у женщин с, 848–849
тяжелого течения, 847в, 847
уровень кальция в сыворотке крови при, 837р
факторы риска, 847, 847т
эйкозаноиды и, 141
Приливы, 406, 408р
качество сна и, 408, 409р
Применение средств, сенсибилизирующих к инсулину, для лечения ановуляции, 909–910
Примордиальные фолликулы
гистология, 211р
изменения структуры, 224р
каскад передачи сигналов в, 225
образование, 210
рост, 223, 898
созревание, 223
Принцип все или ничего, 2
Принцип иммунологических исследований гормонов, основанный на избытке антител, 1068, 1069
Приобретенный иммунитет, 372
Приостановка транскрипции, 225
Провокация, кломифен, 689, 690
Прогестерон, 262
биосинтез, 331р
биосинтез в матке, 348
в мужской гонадной оси, 359
в плаценте, 330
влияние на децидуализацию, 317
влияние на имплантацию эмбриона, 179–180
влияние на частоту импульсной секреции ГнРГ, 193
влияние на экспрессию матриксной металлопротеиназы, 272
во время родов, 347–348
воспаление и, 342, 343, 343р
дефицит, 759
общий, 759
дополнительное назначение, 977–978
желтое тело и, 321
и эстрогены, 756–760
измерение содержания, 1078–1079
как лютеотропин, 241
менструация и, 268
механизм действия и контроль секреции, 341–342
назначение для стимуляции родовой деятельности, 345
овуляция и, 233, 683
описание, 95
падение секреции, 268
повреждающее действие на сперматозоиды, 162
продукция стероидогенных клеток, 110
резистентность, 759
ретиноидный дефицит и, 759–760, 760р
секреция в ходе менструального цикла, 381
секреция во время беременности, 332р, 341
соединение с глобулином, связывающим половые стероиды, 360
теоретическая модель действия, 343р
терапия при преждевременных родах и, 344
уровень в крови, 1078–1079
участие в регуляции по механизму положительной обратной связи, 197
Прогестероновые рецепторы, 151–152
в клетках эндометрия, 258р
в лейомиомах матки, 781
изоформы, 151, 259, 259р
ПР-А, 259, 260, 342, 343, 345
ПР-В, 259, 260, 342, 343, 345
ПР-С, 259, 260
цитоплазматические, 262
экспрессия, 155
Прогестероновые сигнальные пути в эндометрии, 262, 263, 263р
Прогестин(ы), 179
назначение при эндометриозе, 771

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

эффекты, 151
Прогестогены
в лечении проявлений менопаузы, 434
рак молочной железы и, 870–871
Прогрессирующее преждевременное гонадархе, 504–507, 505р, 506р
Прокинектициновый рецептор-2 (PROKR2), 8, 186, 492р, 494, 520т
Пролактин, 74–94 , 276
влияние на ген β-казеина, 309–310
влияние на кору надпочечников, 82
влияние на лактогенез, 309
влияние на секрецию гонадотропинов, 81
влияние на яички, 82
влияние на яичники, 81–82
во время беременности, 28
ген, 75
гетерофильные антитела, 77
действие на молочную железу, 80–81
дефицит, 83
децидуальная оболочка, 76
измерение, 1077–1078
иммунорадиометрический метод определения, 76
контроль по механизму отрицательной обратной связи, 725
методы определения, 76–77
мономерный, 77
на фоне физиологического стресса, 77
патологические состояния, 83–85
регуляция секреции, 78–80, 78р
рекомбинантный, 311
секреция, 77–78
влияние менструального цикла на, 78
влияние со стороны вазоактивного интестинального пептида, 79
во время беременности, 78
изменения возрастные, 77
фетальным гипофизом, 338
скелет и, 82–83
содержание в сыворотке, 1077, 1078
уровни, 78, 309, 819–820, 819р
участие в патогенезе лейомиом, 784
хемилюминесцентный метод определения, 76
экзогенный биотин и, 77
эффекты, 80–83
Пролактин-ингибирующие факторы, 78–79
Пролактиновый рецептор, 80
Пролактинома, 85–92, 725–727, 725т
беременность у женщин с, 92–94, 92р, 92т
тактика ведения, 93–94
в период, предшествующий зачатию, 92
естественное течение, 85–86
клинические проявления, 87
лечение, 87–92, 618р, 726
бромокриптин, 88–89, 726, 727
лучевая терапия, 91–92
медикаментозная терапия, 88–90, 88р
определение, 822
патогенез, 86
патологическая анатомия, 87
хирургическое лечение, 90–91
эпидемиология, 85–86
Пролактин-рилизинг-пептид, 80
Пролактин-рилизинг-фактор, 79–80
Пролактин-секретирующая аденома гипофиза, 85–92, 617–618
Пролиферативные поражения, 872
Промежуточный фактор транскрипции 2, 158
Пропилтиоурацил, 740, 831, 832в
Пропранолол, 832в
Пропротеинконвертаза субтилизин/кексин, 101
Простагландин(ы), 126, 761–762
влияние фосфолипаз на продукцию, 273
роль в овуляции, 233
синтез, 762
Простагландин E_2
как стимулятор маточных сокращений, 347–348
роль в родах, 347
Простагландин $F_{2\alpha}$, 273, 273р, 797
роль, 137
роль в родах, 347–348
участие в сокращении матки, 347–348
Простагландиндегидрогеназа, 347, 348, 348р
Простагландиновая эндопероксид-Н-синтаза, 348р
Простаноиды, 129
Простатический специфический антиген (PSA, ПСА), 365
Протокол со случайно выбранной точкой начала, 1045
Прочность костей, 414, 445
Псевдоаутосомная область, 458, 459, 493, 533, 536, 541
Псевдоустойчивые соединения, 566
Пубертат
активация гонадархе, 488–490
влияние питания на, 501, 548–549
влияние среды с недостатком питания, 552
возраст в момент наступления, 482
вредные факторы окружающей среды, 502
генетика и, 499–500, 500р
задержка, см. Задержка пубертата
конституциональная задержка, 519
контроль со стороны системы кисспептин-kiss1R, 352
нарушения, 503–546, 503т, 504в
ожирение и; корреляция
у девочек, 553–554
у мальчиков, 554–555
определение, 482
перинатальное инфицирование ВИЧ в пубертате, 502
преждевременное наступление, см. Преждевременный пубертат
пренатальные факторы, 502
ранние нарушения, 504–512
расовые различия, 485–486
секулярные тренды в, 485–486
стадии по Таннеру, 484р, 484т
стадирование, 483–485
стероидогенез, 486–488
у девочек, 483, 484р, 484т
у мальчиков, 484–485, 484р, 484т
уровни пролактина в, 82
усыновление или миграция и, 502
участие глиальной клеточной сети в, 548
физиология, 486–491
этнические различия, 485–486
Пубертатный переход, 594–595
Пути обмена липоксигеназы, продукты, 129–130
Пучковая зона, 97, 109, 335, 336, 486, 487, 729
Пьезотехнологии, 1014

Р

Разделение сперматозоидов методом электрофореза, 1000
Развитие пронуклеуса, 1009
Разряды нейронов
описание, 2
секретирующих ГнРГ, 9–10
Радиоиммунный метод
белковые гормоны, 1072–1073
гонадотропины, 1072–1073
использование меченых антигенов в, 1070
история создания, 1070
классический, 1076
недостатки, 1071
преимущества, 1071
эстрадиол, 1070
Рак
выживаемость в детском возрасте, 457
лечение, 1035
фертильность у женщин, 1053
фертильность у мужчин, 1049
молочной железы, см. Рак молочной железы
предстательной железы, см. Рак предстательной железы
репродуктивная функция и, 1035, 1039
фертильность при, см. Онкофертильность
яичника, см. Рак яичника
Рак молочной железы, 42, 120, 420р, 421р, 424–427, 564, 685, 860–862, 867–878, 930, 986, 1107, 1123т, 1172
«Инициатива во имя здоровья женщин», 871
диетологические факторы, 867
доброкачественные заболевания и риск развития, 871, 872
маммографическая плотность и, 869
оценка риска, 872–874
прогестагены и, 870, 871
прогестерон и, 870, 871
рецептор эстрогена, 874
спутывающие факторы, 873, 874
факторы образа жизни, 867
факторы риска, 867–871
экзогенные гормоны и, 869, 870
экологические факторы, 867
эндокринное лечение, 874–876
ESR1 геномные аберрации, 877
ингибиторы ароматазы, 875, 876
новые способы лечения, 877, 878
потеря экспрессии ER, 876, 877
сигнальные пути, 877
тамоксифен, 874–876
устойчивость, 876–878
фульвестрант, 875, 876
эпигенетические изменения, связанные с ER, 877
эстроген, 867–869, 871
Рак предстательной железы, 878–888
воспаление, 881
вторичная гормональная терапия, 886–888, 887т
новые подходы к лечению, 887–888
отмена антиандрогенов, 887
генетические нарушения, 881
гормональная терапия, 885–886
локальные поражения, стратегии лечения, 883–884, 883р
профилактика, 882
распространенность, 878
факторы риска, 881
эндокринология, 879–881
андрогенные рецепторы, 879
андрогены, 879, 880р
резистентность к эндокринной терапии, ее механизм, 879–881
этиология, 881
Рак шейки матки, 860т, 863, 1172, 1173
Рак яичников
риск при грудном вскармливании, 312
прием пероральных контрацептивных средств и, 1171
синдром поликистозных яичников и, 667
факторы риска, 986
Ралоксифен, 157, 791
Ранняя беременность, 1147
Рассечение *zona pellucida*, 1002
Расстройства полового развития с кариотипом 46,XY
диагностика, 462–463
дистенезия гонад
диагностика, 456т–458т, 462–463
лечение, 463
описание, 450т
патофизиология, 461–462
проявления, 462–463
смешанная, 456т–458т, 462
частичная, 456т–458т, 462
чистая/полная, 461
этиология, 461–462
описание, 450т
при нормальном уровне тестостерона, 467
проявления, 462–463
тактика ведения, 463–464
Растворимый эндоглин, 846
Растяжение матки в родах, 345

World peace!

Расчет объема на основании сонографических данных, 1135, 1135р
Расчеты глюкозы/инсулина натощак, 1088–1089
Ратке карман, 5, 588
киста, 588–589
Рвота беременных, 830
Регуляция, опосредуемая половыми стероидами, 39
Резистентность к эндокринному лечению, механизмы, 876–878
Реконструкция семявыносящего протока, 719–720
Ректовагинальный узелок, 767, 767р
Ректовагинальный эндометриоз, узел, 745р
Ремоделирование кровеносных сосудов, 270–271
Ремоделирование цитоскелета, 523
Рентгеновская абсорбциометрия двухэнергетическая
назначение при остеопении, 412, 412т
оценка абдоминального жира 1090, 1090т
оценка костной массы, 412
Репродуктивная дисфункция
неонкологические заболевания и, 1033–1034, 1034т
онкологические заболевания и, 1034т, 1034–1039, 1037т
Репродуктивная нейроэндокринная функция, 24–28
влияние стресса на, 27–28
доступность энергии и, 24–26, 26р
лактация и, 28–29
физиологическое развитие, 18–19
Репродуктивная ось
влияние голодания на, 598–599
влияние нервной анорексии на, 599–603
влияние нервной булимии на, 603
влияние ожирения на, 603–605
влияние переедания на, 603–605
нейроэндокринные составляющие, 186–192
влияние питания на, 598–605
влияние физических нагрузок на, 605–610
Репродуктивная система, см. также Женская репродуктивная система; Мужская репродуктивная система
описание, 1
половая дифференцировка, 176р
Репродуктивная способность, 678
Репродуктивная функция, 547–561, см. также Мужская репродуктивная способность
аллоиммунитет и, 382–388
влияние аутоиммунных факторов, 393–395
влияние бариатрической хирургии на, 559
влияние ожирения на, 555–559
влияние снижения веса на, 559
влияние эндокринных нарушений на, 723–740
половые различия в, 1039–1040
роль липидов в, 126–128
центральный контроль, 1
Репродуктивное здоровье и окружающая среда, 562
диэтилстильбэстрол, как фактор, 564
метильные соединения ртути, 564
определение, 562
талидомид, 563
Репродуктивный тракт
воспалительные заболевания и, 301
гены, участвующие в развитии, 176т
женский, см. Женский репродуктивный тракт
образование, 175–178, 176р
Ретиноидный дефицит, 759–760
Ретроградная эякуляция, 717
Ретроградная менструация, 741, 742, 743
в овуляторном цикле, 745
Ретроградная эякуляция спермы из мочи, выздоровление, 1049
Ретта синдром, 512
Рецептор киназного домена, 270–271
Рецептор киназы G-белка, 53
Рецептор лютеинизирующего гормона/хорионического гонадотропина, 44
аминокислотная последовательность, 48р
дефекты, 469
молекулярная модель, 51р
мутации, 65, 66
мутации гена, 538
мутации, приводящие к приобретению функции, 65
незрелая форма, 61
полиморфизмы, 70–71
посттранскрипционная регуляция, 55–56
схематическое изображение, 46р
транскрипты, 55
фланкирующие области, 53
Рецептор простагландина EP2, 232
Рецептор тиреотропного гормона, 34
Рецептор фолликулостимулирующего гормона
N-концевой фрагмент, 33
кристаллические структуры, 33, 49р
мутации гена, кодирующего, 538
образование, 61
полиморфизмы, 356
полиморфные варианты, 39
посттранскрипционная регуляция, 55–56
спонтанные мутации, 67т, 68
схематическое представление, 45р, 50р
транскрипты, 55
фланкирующие области, 53
Рецептор фактора роста нервов, 221
Рецепторы гонадотропин-рилизинг-гормона
в мужской гонадной оси, 354–355
генные мутации, 531
пептидные антагонисты, 10
плотность, 10
структура, 10р
Рецепторы стероидных гормонов
взаимодействие с ДНК, 158–159
взаимодействие с фактором транскрипции, 160
дивергенция, 148–149
доступность, 154–155
как лигандзависимые факторы транскрипции, 144
конформация, 156–158
механизмы действия, 145р
негеномное действие, 160–162, 163р
результат дупликации предковых генов, 148, 148р
связывание гормонов, 156–158
сигнализация через каскады вторичных мессенджеров, 161–162
структура, 144–149, 147р
факторы, влияющие на, 154–160
фосфорилирование, 158
функциональные домены, 147р
функция, 144–149
экспрессия, 155, 156р
Рилизинг-гормон гормона роста, 79
и аргининовый тест, 1091
как гипоталамический гормон, 334
функции, 724
Ритодрина гидрохлорид, 854т
Робинова синдром, 456т
Родственный паратиреоидному гормону пептид, 784
Роды, 849–852
активация секреции эстрогенов при, 344
гормональный контроль, 341–345
механизм, 850р
определение, 849
отмена прогестерона, 341
плацентарный КРГ в, 346
растяжение матки в, 345
роль простагландинов в, 347–348
секреция окситоцина в, 348
созревание легких плода во время, 345–346
терапия прогестероном во время, 341–344
течение, 340–341, 340р
урокортин в, 347
утеротонины в, 347–348
фаза 0, 340
фаза 1, 340
фаза 2, 340
фаза 3, 340
эйкозаноиды и, 138–140
Росиглитазон, 674
Рост преантральных фолликулов, 172
Рост фолликула
атрезия в ходе, 238–239
вторичный фолликул, 224
инициация, 223–224
факторы и пути, инициирующие рост, 225–226
Ростовой дифференцирующий фактор 9
влияние на пролиферацию гранулезных клеток, 225
экспрессия ооцитами, 215
Ростовые факторы, 320т
в лечении лейомиом, 791
влияние на морфологию яичников, 164–166
во взаимодействии матери и плода, 181т
измерение концентрации, 1090–1091
место в путях мужской репродукции, 183
образование и миграция с примордиальными зародышевыми клетками, 164–166
роль в биологии матки, 178–182
Роттердамские критерии, 1134
Рубинштейна–Тейби синдром, 454т
Рутинные радиоиммунологические анализы на стероиды, 1071
недостатки, 1071
преимущества, 1071

С

Сайт-направленный мутагенез, 35, 148, 149
Саркоидоз, 589–590, 590р, 729
Сахарный диабет
гестационный, 808–814
глибурид при, 812
инсулинорезистентность и, 802, 804, 806
лечение до родов, 812–814
макросомия плода при, 811
метформин при, 812
одноэтапный подход к диагностике, 810
осложнения, 811
пероральные сахароснижающие средства при, 812
пероральный тест толерантности к глюкозе, 809
препараты сульфонилмочевины при, 812
скрининг, 809–810
тест с нагрузкой глюкозой при, 809
тест толерантности к глюкозе, 809, 810т
классификация Американской диабетологической ассоциации, 809в
кортизол при, 806
метаболизм глюкозы у матери во время беременности, 802–808
показатели натощак, 806, 807т
симптомы до возникновения беременности, 814, 815в
синдром поликистозных яичников и, 640
состояние после еды, 807
течение беременности при
вторичная макросомия плода при, 816
диагностика состояния щитовидной железы, 815
назначение инсулина при, 815
осложнения, 815
самостоятельный мониторинг уровня глюкозы, 815
сроки наступления родов при, 816
Уайта классификация, 814, 814т
тип 1, 816–816
тип 2, 816–816
фетоплацентарные контррегуляторные гормоны, 804–806
Сахароза, 1026
Свайера синдром, 461
Свободные жирные кислоты, 806
Свободный кортизол мочи, 1095

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Связанный с G-белком рецептор 30, 257
Связанный с G-белком рецептор 54 (GPR54), 12
Связанный со стероидогенным острым регуляторным белком *STARD1* транспорт холестерина, 104, 105, 105р
Связывание инсулинового рецептора при синдроме поликистозных яичников, 664–665, 664р
Североамериканское общество детской и подростковой гинекологии, 1128
Секвенирование следующего поколения, 1025
Секреция тиреотропного гормона, 735
Секреция эстрогенов, независимая от опухоли, 510
Сексуальность, аспекты, 859т
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
 в лечении нервной анорексии, 600
Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, 502
 в лечении лейомиом, 791
 кломифена цитрат, см. Кломифена цитрат
 назначение при эндометриозе, 773
 цель назначения, 157
Семафорин 3A, 494, 524
Семафорин 3E, 494, 524
Семафорин 4D, 494
Семафорин 7A, 494
Семафорины, 494
Семейная гиперхолестеринемия, 99
Семейная гипокальциурия-гиперкальциемия, 837
Семейная изолированная аденома гипофиза, 86
Семейство рецепторов, связанных с G-белком, 31, 583
 жизненный цикл, 56
 стимуляция агонистами, 57р, 59
Семенные пузырьки, 365
Семявыносящий проток
 врожденное двустороннее отсутствие, 711
 описание, 364–365
Септооптическая дисплазия, 527
Серотонин, 79
Серпин E1, 267
Сердечная вальвулопатия, 89, 90
Сердечно-сосудистые заболевания, 406, 415, 424, 562, 668, 860т, 861т, 1048, 1161т
 менопауза и, 415
Сертоли клетки, 166
 опухоль из, 510
 ингибин в, 183
 секреция активина в, 183
 секреторная функция, 363, 368
 секреция ингибина B, 363
 экспрессия SRY, 452
Сиаловая кислота, 33
Сигнальные пути
 активация гонадотропиновых рецепторов специфическими агонистами, 64
 канонические и новые пути, 62–64
 специфические агонисты, 64
Сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 3, см. STATS
Сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 5, см. STATS
Симптом «двойного мешочка», 1146р
Сингамия, 1007
Синдром
 делеции 9р, 454т
 дисгенезии яичек, 569, 571р
 ломкой X-хромосомы, 247, 397, 455т, 537
 поражения гениталий, кистей и стоп, 256
 пустого турецкого седла, 631
 регрессии яичек, 464, 479т, 536
Синдром гиперстимуляции яичников, 239, 917
 описание, 897
 осложнение экстракорпорального оплодотворения, 929–930
 при синдроме поликистозных яичников, 659, 950
 риск при ЭКО, 984–985
 риски, 903
 угрожающий, 929
Синдром персистирующего мюллерова протока, 469–470, 479т
Синдром поликистозных яичников
 андрогенного рецептора ген при, 636
 ановуляторное бесплодие при, 675–676
 ановуляторные циклы и, 635
 антиандрогены в лечении, 673
 бесплодие, связанное с, 641
 в сочетании с акне, 641
 визуализационные исследования, 672
 врожденная гиперплазия коры надпочечников в сравнении с, 669
 генетика, 665–666
 геномные исследования, 665–666
 гипоталамо-гипофизарная система при, 651–654
 гирсутизм, сочетающийся с, 636–637, 637р
 депрессия и, 641
 дефицит 21-гидролазы и, 733
 диагностика, 670–672
 диагностические критерии, 635в
 дислипидемия при, 667–668
 дифференциальная диагностика, 669–670
 долговременные последствия
 антральные фолликулы, 637, 638р
 артериальная гипертензия, 668–669
 в подростковом возрасте, 643–648
 гиперстимуляция яичников при, 659, 950
 картина ультразвукового исследования, 638р
 лечение пероральными контрацептивами, 675
 метаболический синдром, 667
 метформин в лечении, 909, 910в
 морфология, 1134–1135, 1135р
 морфология яичников при, 638, 638р
 нерегулярность менструаций, сочетающаяся с, 637
 низкая масса тела при рождении и, 552
 овариальный гипертекоз в сравнении с, 669
 ожирение и, 548, 603, 604, 639–640, 639р, 640т, 664р
 подходы к лечению ановуляторного бесплодия, 675–676
 рак яичников и, 667
 рак, 666–667
 сахарный диабет, 667
 сердечно-сосудистые заболевания, 668
 сонное апноэ, 668
 состоятельность ооцитов, 648–649, 649р
 избыток андрогенов при, 661
 индекс массы тела при, 654р
 индукция овуляции при, 914, 915р
 инсулинорезистентность, связанная с, 640, 664–665
 инсулиноснижающие препараты в лечении, 674
 интрафолликулярное паракринное взаимодействие при, 660–661, 661р
 клинические проявления, 636–642
 Кушинга синдром в сравнении с, 669
 лабораторная диагностика, 670–672
 лечение, 672–677
 нарушенный фолликулогенез, 649–651
 оплодотворение экстракорпоральное при, 939
 определение, 634
 патофизиология, 664р
 половые стероиды в лечении, 672–673
 применение в лечении аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона, 675
 рак молочной железы и, 666
 распространенность, 635
 связывание инсулиновых рецепторов при, 664–665, 664р
 семейные случаи, 636
 состояние адипоцитов при, 662
 тревожные расстройства при, 641
 у подростков
 диагностические критерии, 643–645
 избыток андрогенов, 643–644
 клинические проявления, 645
 лютеинизирующий гормон, 646р, 652р, 653р, 654р
 морфология яичников, 644–645, 644р
 нарушения метаболических функций, 647
 нарушения регулярности менструального цикла, 644
 ожирение, 646–647
 преждевременное наступление пубертата как фактор риска, 647
 препубертатная предрасположенность, 647
 уровни ингибина B при, 661
 фетальное происхождение, 641–642, 642т
 физиологические изменения при, 648–661
 функции текальных клеток, 655–657, 656р
 функция β-клеток поджелудочной железы при, 663–664
 функция гранулезных клеток при, 657–660, 658р, 659р
 функция надпочечников при, 661–665, 663р
 хирургические вмешательства на яичниках с целью индукции овуляции, 690–691
 хирургическое лечение, 676
 человеческий хорионический гонадотропин и, 594
 черный акантоз в сочетании с, 641, 641р
 эпидемиология, 635–636
 эпилепсия и, 579
Синехии, 1111
Синцитиотрофобласты, 115, 317, 318, 384, 385р
Сиппла синдром, 841
Система здравоохранения и решения в области государственной политики, 574–576
Система кисспептин–kiss1R, 352, 353р
Система комплемента, 375
Система покадровой съемки, 973
Системы гемостаза, 273
Сканирование с радиоактивным йодом, 739, 740р, 832
Скорость метаболического клиренса стероидов, 121–122
Скорость секреции стероидов, 121
Скудно гранулированная аденома гипофиза, секретирующая гормон роста, 618–619
Смита–Лемли–Опица синдром, 99, 118, 456т
Содержание в сыворотке киназы, регулируемой глюкокортикоидами, 757, 757р
Созревание *in vitro*, 1048
Созревание легких у плода
 белок A сурфактанта и, 345
 влияние глюкокортикоидов, 339
 роды и, 345
Созревание ооцита *in vitro*, 966–967
Созревание цитоплазмы, 237, 238
Соматические мутации, 751–752
Соматостатин
 аналоги, 620
 влияние на секрецию человеческого плацентарного лактогена, 325
 как гипоталамический гормон, 334
 рецепторы, 728
Соматотропиномы, 728, 728р
Соматотрофные клетки, 74
Сон: стадия медленных волн, 189
Сонное апноэ, 446
 синдром поликистозных яичников и, 668
Соногистерография на фоне введения солевого раствора, 1110–1111
 при полипах эндометрия, 795
Сономикроскопия, 1102
Состояние менопаузы, определенное, 396
Сотрудничество, 89, 420т, 546, 563, 575т, 796, 1033, 1066
Сохранение овариальной ткани в замороженном состоянии, 1029, 1047
Сперма
 анализ, 711, 711т

World peace!

возрастные изменения, 438
исследование набухания с гипоантителами, 967
лейкоциты в, 713–714
параметры, 967
разжиженный образец, 967
референсные значения для результатов анализа, 998т
Сперматиды, 367
Сперматогенез, 365–368
влияние ожирения на, 558
возрастные изменения, 438
оогенез в сравнении со сперматогенезом, 941
роль фолликулостимулирующего гормона в, 489
цикл, 367р
Сперматогониевые стволовые клетки; трансплантация, 1057–1058
Сперматогонии, 1039, 1040
влияние фолликулостимулирующего гормона, 356
типа А, 366, 367
типа В, 366, 367
эмбриональные, 366
Сперматозоид, 393, 941–943, 942р, 998, 999
акросомная реакция, 942
активация (капацитация), 942
во время эякуляции, 942
выделение согласно градиенту плотности, 999
гипоосмотический тест с набуханием, 1006
дифференцировка, 942
исследование морфологии органелл подвижных сперматозоидов, 1005
компоненты, 941, 942
миграция, 998–999
новые методы исследования, 1000
ооциты с, 968
описание, 941
отбор, 1005–1006
оценка в эякуляте, 998, 1000
оценка состояния, 967, 967т
пенетрация, 942
подготовка, 967–968
получение, 720–721, 721р, 721т, 967, 998–999, 1000
простое отмывание, 998
сбор в эпидидимисе, 1000
связывание с оолеммой, 944
селекция с помощью гиалуроновой кислоты, 1006
сортировка магнитно-активированных клеток, 999
сохранение в замороженном состоянии, 1029–1030
стимуляция пентоксифиллином, 999–1000
технологии обработки, 998–1000
фильтрация через стекловолокно, 999
фрагментация ДНК, 715
хирургическое извлечение, 1000
Сперматоциты, 367–368
Спермиогенез, 366
Спермициды, 1169
Спиральные артерии, 265, 267
прорастание в клетки трофобласта, 319р
Спиронолактон, 673, 861–862
Спонтанное пубертатное развитие, 533
Спонтанное формирование близнецов, 239
Способность к зачатию, 678, 679, 679т
в сочетании с эмпирическим лечением, 705р
избыточный ИМТ и, 684
сидячий образ жизни и, 684
Срединное возвышение, 3–4, 4р, 5р
Средний диаметр фолликула, 1135
Среды, применяемые при экстракорпоральном оплодотворении, 992–993, 993т
Стадии репродуктивного старения, 399, 400р
Старение, 434–436
деменция и, 409
и мужская репродуктивная функция, 438–440
менопауза и, 396– 436
метаболические изменения при, 455, 456
соматотропная ось и, 455
стероиды надпочечников и, 436
Старение и недостаточность яичников, 244–250
Стенка влагалища, 1144
Стеноз влагалища, 733
Стеноз шейки матки, 1125
Стволовые клетки, 748, 749р
в молочных железах, 307
в обновленном эндометрии, 269
эмбриональные с костным морфогенетическим белком, 164
яичниковые, 222
Стволовые клетки молочной железы, 307
Стероид-7α-гидроксилирование, 117
Стероидные гормоны, 320т, 330р, см. также Эстрогены; Прогестерон; Тестостерон
дефекты, 538–542
иммунологические методы определения, 1071
метаболизм
в коже, 121
в эндометрии, 260–261
номенклатура, 95–96, 96р
описание, 95
ответ матки на, 255
паракринное действие, 261–263
радиоиммунный метод определения, 1071
роль в созревании ооцитов, 236
синтез, 97
скорости метаболического клиренса, 121–122, 122т
скорость продукции, 121–122, 122т
скорость секреции, 121–122, 122т
структура, 95–96
Стероидные эфиры жирных кислот, 117
Стероидогенез, 487р
в фетальных надпочечниках, 335
в яичках, 356–359, 357р
гонадный, 357
дефекты, 538–542
диагностика, 513–516
лечение нарушений, 513–516
нарушения, 512–516
аутосомно-рецессивные, 512
обзор, 101–119, 102т, 103р
участвующие ферменты, 486–488
человеческая плацента в регуляции, 120
экстрагландулярный, 120–121
Стероидогенные клетки
митохондрии, 100
поступление, хранение и перемещения холестерина, 97, 98р
стероидогенные острые регуляторные белки в, 104–106
цитоплазматические капельки жира, 99, 100
Стероидогенные органы, 96–97
Стероидогенные острые регуляторные белки, 104–106
активация под воздействием лютеинизирующего гормона, 357
в стероидогенных клетках, 105
влияние на перемещения холестерина, 105
дефицит, 456т-458т
коэкспрессия, 104
экспрессия, 104
экспрессия в тканях, 104, 105
Стероидогенный фактор 1 (SF1 или NR5A1), 101, 364, 461, 584
мутации, 529
Стероиды-антагонисты, 307–308
Стерол-О-ацилтрансфераза, 99, 100
Стерол-связывающие белки, 98
Стеролы, активирующие мейоз, 99
Стерольные регуляторные элемент-связывающие белки, 101
Стимуляция лютеиновой фазы, 926–929
Стресс
влияние на уровень человеческого плацентарного лактогена, 325
воздействие на репродуктивную функцию, 153
вызванная им функциональная гипоталамическая аменорея, 611–614, 612р
характерные признаки, 725т
Стрессор, 27
Стромальные клетки
децидуализированные, 281р
поздней секреторной фазы менструального цикла, 267
середины секреторной фазы менструального цикла, 267
Стромы гиперплазия, 253
Субзональная инъекция сперматозоидов (SUZI), 1003
Субклинический гипертиреоз, 832
Субклинический гипотиреоз, 737–738
Субъединица медиаторного комплекса 12, 782
Судорожные расстройства, 593–594
Сульфотрансферазы, 115
Суперагонист-аналог гонадотропин-рилизинг-гормона, 885
Супраоптические ядра, 6
Суточный ритм, 29
Сфингозин-1-фосфат, 141–142, 142р
в репродуктивной функции, 141–142
Схватки, 135т, 324, 330, 341, 343р, 345, 347, 348, 851
Сэмпсона гипотеза имплантации, 746

Т

Талидомид, 563
Тамоксифен, 874–875
в лечении масталгии, 314
как причина возникновения полипов эндометрия, 795
описание, 157
селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, 791
Тандемная масс-спектрометрия, 1074
Таниципы, 5
Тапсигаргин, 162
Таунса–Брокса синдром, 456т
Тахикинина рецептор 3 (TAC3), 526
Тахикинины, 221
Текальная лютеиновая киста, 844
Текальные клетки, 219–220, 911, 923
аутокринные взаимодействия, 215р
влияние лютеинизирующего гормона, 97
дифференцировка, 219р
паракринные взаимодействия, 215р
при синдроме поликистозных яичников, 655–657, 656р
стероидогенез в, 215
Теломераза, 269
Телофаза II, 944
Темозоломид, 91–92, 617
Темпла и Кагами–Огаты синдром, 505
Терапия эстрогенами, см. также Гормональная терапия
коронарная болезнь сердца, 417р
рак молочной железы и, 867–868, 868р
риск поражения эндометрия и, 430–431
Тератоспермия, 713–715
Тернера синдром, 209, 210, 450т, 458–460, 532–534
диагностика, 459
лимфатический отек, 459р
размер матки при, 1106
симптомы, 459, 459р
тактика ведения, 459–460
фертильность пациентов с, 479т, 1034
Тербуталина сульфат, 854т
Тест на проходимость маточных труб, 1136–1138
Тест с нагрузкой глюкозой, 809
Тест со стимуляцией адренокортикотропным гормоном, 1081, 1097
Тест со стимуляцией секреции тиреотропин-рилизинг-гормона, 1094

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Тест стимуляции глюкагоном, 1091
Тест толерантности к глюкозе, 809, 810т
Тест толерантности к инсулину, 1091
Тестикулярные нарушения с кариотипом 46,XX, 470, 480т
Тестостерон, 307–308
ароматизация, 358–359, 358р
возрастное снижение секреции, 404, 404р, 438, 439, 439р
восстановление в положении 5α, 358–359, 358р
действие по механизму отрицательной обратной связи, 490
и физические функции, 443
инактивация, 358–359, 358р
ингибирующий эффект лютеинизирующего гормона, 362
последствия снижения уровня, 440–444
когнитивные способности, 443
минеральная плотность костей, 440–442, 441р
мышечная сила, 442
половая функция, 443–444
риск метаболических расстройств, 443
риск сердечно-сосудистых заболеваний, 443
телосложение, 442
физические возможности, 442–443
энергичность , 443
превращение в дигидротестостерон, 452
препараты, 444, 445т
продукция в клетках Лейдига, 152
роль в стимуляции эритропоэза, 446
синтез из холестерина, 357
соединение с гормон-связывающим глобулином, 359–362
чрескожное введение, 442
Тестостерона ундеканоат, 445т
Тестостерона ципионат, 445т
Тестостерона энантат, 445т, 446, 544
Тестостероновые гели, 445т
Тестостероновые шарики, 445т
Тестостероновый пластырь, 445т
Тесты стимуляции секреции гонадотропинов, 1077
Тетраплоидия, 1008
Техника микро-TESE, 1049
Тиазолидиндионы, 674
Тионамидные лекарственные средства, 831
Тиреоидит
де Кервена, 739
определение, 739
послеродовой, 834–835
Хашимото , 388, 737
Тиреоидные гормоны
влияние гипоталамической дисфункции, 609
влияющие на него лекарственные средства, 830в
дефицит, 596
избыток, 596
продукция в клетках фолликулярного эпителия, 735р
секреция, 826
физиологическая роль, 826–827
Тиреотоксикоз у матери, 829–832, 830в
Тиреотропин-рилизинг-гормон, 79, 724
как гипоталамический гормон, 334
Тиреотропный гормон (ТТГ), 33
секреция у плода, 337, 338
спонтанные мутации, 67т
структура, 901р
уровень секреции во время беременности, 820–821, 821р
Тиреотоксикоз беременных, 829–832
Тиреотоксический криз, 832, 832в
Тиреотрофические аденомы, 627
лечение, 628
Тироде раствор, 1014, 1017
Тироксин, 79, 337, 684, 724, 736
Тироксинсвязывающий глобулин, 736
Тиростимулин, 34
Тканевой фактор, 273
роль в аномальных маточных кровотечениях, 1120
Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, 271–272
Токолитическая терапия, 853, 854т
Токсическая аденома, 739, 739р
Толерантность к углеводам, 673
Транексамовая кислота, 797, 1120, 1123т
Трансабдоминальное сканирование, 1103
Трансвагинальное ультразвуковое исследование, 1102, 1103р
при аденомиозе, 1115, 1115р
двумерное, 1115р
трехмерное, 1116, 1116р
при нормальной беременности, 1146р
Трансгендерные лица
в подростковом возрасте, 864–865
гормональное лечение, 860–862
дети, 864–865
диагностика, 859
исследования головного мозга, 858
определение, 858
осложнения терапии у, 863–864
препятствия, достойные внимания, 865
скрининг на выявление злокачественных образований у, 863–864
сохранение фертильности у, 865
хирургическое лечение, 862–863
Трансгендерные мужчины (ж > м)
гормональная терапия, 860–861, 860в
сопряженные риски, 864
хирургическая коррекция, 862т, 863
Трансгендерные женщины (м > ж)
гормональная терапия, 861–862, 861в
сопряженные риски, 864
хирургическая коррекция, 862т, 863
Трансгенные мышиные модели, 43
Трансдермальная контрацептивная система, 1165–1166
Трансдуктор сигнала JAK-2, 80
Трансмембранные домены, 52–53
Трансплантация
гемопоэтических стволовых клеток, 560
матки, 303–304, 1055
овариальной ткани, 1047
Трансректальное ультразвуковое исследование при мужском бесплодии, 712–713
Транссексуалы, определение, 858, 859т
Трансуретральная резекция семявыносящего протока, 717, 718р
Трансформирующий фактор роста бета, 164
влияние на эндометриальный фактор, ассоциированный с кровотечением, 267–268
выделение лигандов в опытах на мышах, 169т
децидуальная оболочка и, 182
семейство, 287–288
трофобласт и, 182
Трансформирующий фактор роста бета 3, 782
Третий желудочек, анатомия, 3, 4р
Трийодтиронин (T_3), 337, 609, 724, 821
Триплоидия, 1007
Трипторелин, 1046
Тромбин, прекращение менструального кровотечения, 1120
Тромбоксан; тромбоксан-связывающий рецептор, 348
Трофобласт
TGF-β продукция и, 181, 182
инсулиноподобный фактор роста 2 и, 182
миграция, 181–182
пролиферация, 181–182
разрастание, 181–182
регуляция, 181–182
секреция матриксных металлопротеиназ, 182
Трофобластные клетки, 181–182
Трофэктодерма, 181–182, 317
биопсия, 1020, 1021р
Трубное кольцо, 1149р
Труссо симптом, 837
Тубероинфундибулярный допаминовый путь, 78
Тучные клетки, 221, 784
Тяжелые металлы как загрязнители окружающей среды, 466т

У

Удвоение матки, 1129, 1130р
УДФ-глюкуронозилтрансфераза, 116
УЗ-гистеросальпингография с контрастом, 681, 696, 697, 1137р, 1138
Узлы щитовидной железы, 835, 835в
Уиттена эффект, 30
Улипристала ацетат, 744, 789, 1164
Ультразвуковая гистерография, 302, 302р
в диагностике полипов эндометрия, 795
в исследовании полости матки, 1111–1112
показания, 1111
техника выполнения, 1111–1112, 1113р
Ультразвуковая ФУЗ-абляция, 788–789
Ультразвуковое исследование, 301–302
двумерное, 1103
измерение диаметра фолликулов, 914
картина эндометрия, 1107, 1107т
методика, 1102–1113
при остром аномальном маточном кровотечении, 1122
при полипах, 1114, 1115р
при эндометриозе, 767
тазовых органов при аномальном маточном кровотечении, 1120
Урогенитальный гребень, 177
Урогенитальный синус, 366р
Урокортин, 346
Устойчивые органические загрязнители окружающей среды, 565–566, 566
Усыновление, 502, 534, 546, 706, 707, 709, 713р, 1039, 1042т, 1043т, 1055, 1056
бесплодие и, 706, 707, 709, 1056
Утеротонины в родах, 281–283
Участие третьей стороны в ЭКО, 980–982

Ф

3'-Фосфоаденозин-5'-фосфосульфат , 115, 488
Фактор, ассоциированный с эндометриальным кровотечением (фактор эндометриального кровотечения), 266–267, 272, 273, 287, 782
Фактор, индуцируемый гипоксией, 268
Фактор, ослабляющий пик секреции гонадотропинов, 196–197
Фактор роста гепатоцитов, 181–182, 219–220
Фактор роста фибробластов, 328
Фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), 150, 152, 228, 239, 240, 245, 270, 271, 277, 278, 289, 291, 300р, 3001, 318, 322, 328, 756р, 762, 784, 794, 796, 845т, 846, 984
определение, 846
растворимый, 240
роль в ангиогенезе эндометрия, 228
Фактор, стимулирующий созревание (MPF), 235
Факторы транскрипции
взаимодействие со стероидными рецепторами и, 160
специфичные для ооцита, 214
Фаллопиевы трубы
микрохирургическое восстановление проходимости, 697–698
острый сальпингит в, 1137р
патология как причина бесплодия, 695–698
проверка проходимости, 681, 1136–1138
трехмерное ультразвуковое исследование, 1137, 1137р
хирургия, 697
Фациогенитопоплитеальный синдром, 455т
Феминизирующие расстройства, 509–512
Фенобарбитал, 832в
Фенолы, 566т
Феномен «вытягивающегося рукава», 1145р
«Феномен скольжения», 1142, 1142р

World peace!

Феохромоцитома, 841–843
Фермент, отщепляющий боковую цепь холестерина, 106
Ферментные яды, нарушающие механизм синтеза гормонов, 124, 124р
Ферредоксин, 106
Фетальный аллотрансплантат, 382–386
Фетальный фибронектин, 853в
Фетоплацентарные контррегуляционные гормоны, 804–806
Физические нагрузки
 влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, 605
 влияние на репродуктивную ось, 605–610
 гипоэстрогения, связанная с, 610–611
 как причина ановуляции, 683
Фертильности сохранение, 1031–1066
 в отсутствие онкологического заболевания, 1033–1034
 при репродуктивной дисфункции, 1033–1034, 1034т
 координация работы с пациентом, 1063–1064, 1063р, 1064т, 1065р
 неотложное, 1041т–1043т, 1044р
 при онкологических заболеваниях, 1033–1039
 при репродуктивной дисфункции, 1035–1039, 1036р
 при трансгендерной гормональной терапии, 865
 ресурсы и инструменты, 1064–1066
 риск и ограничения, 1053
 синдром Клайнфелтера и, 536
 схема ведения больного, 1060р
 экспериментальные методы
 защиты тканей гонад in vivo, 1056–1057
 репродуктивный потенциал клеток внутри гонад, 1057–1059
Фертильность, см. также Онкофертильность
 влияние антитиреоидных антител на, 390–391
 лимитирующие механизмы, 1
 тесты исследования, 1052т
 у пациентов с нарушениями полового развития, 479т–480т
Фибринолиз, 1120
Фибринолитическая система, 273
Фиброаденома молочной железы, 314
Фибромы матки, 781–782, 781р
Физическая выносливость
 лечение тестостероном при снижении выносливости, 445
 уровень тестостерона в сыворотке крови и, 443
Фимбриопластика, 697
Фитоэстрогены, 433, 433р, 502
Флуоресцентная гибридизация *in situ*, 1022, 1023р
Фолликул яичника, см. также Фолликула, развитие, 165р, 168–171, 167р, 171т
 гистология, 211р
Фолликул(ы)
 влияние андрогенов на, 231
 граафов, см. Граафов пузырек
 диаметр, 229р
 жизненный цикл, 222
 окружение, 213–222
 отбор, 227
 примордиальный, см. Примордиальные фолликулы
 развитие
 как ответ на стимуляцию яичников, 898–899
 стадии, 223р
 разрыв, 136
 рекрутирование, 227–231
 старение, 693–695
 уровень стероидов в жидкостях, 229р
 цГМФ, 235
 эндокринные характеристики, 228–231
Фолликула разрушение, 1035
Фолликулогенез, 193, 214
 нарушенный; синдром поликистозных яичников и, 649–651
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), 11р, 217р, 488
 в ранней фолликулярной фазе, 934
 влияние голодания на, 598–599
 влияние кломифена на, 686
 влияние на гранулезные клетки, 97
 воздействие на сперматогонии, 356
 возрастные изменения секреции, 438
 гонадотропная секреция, 24, 189–191
 дифференциальный контроль, 190–192, 191р, 191т
 изоформы, 189, 190, 191
 иммунологические методы определения, 1076
 как средство предсказания яичникового резерва, 250
 как средство стимуляции яичников, 924р
 клинические исследования, 914
 контроль по принципу отрицательной обратной связи, 192, 195р
 номограммы для оценки активности, 935
 пороговый уровень, 898р, 912, 913р
 регуляция секреции гипофизом, 24
 рекомбинантный, 901, 922р
 начальные дозы, 923
 препараты и схемы назначения, 923–924
 секреция
 влияние гонадотропин-рилизинг-гормона на, 24
 дифференциальный контроль, 354
 содержание в моче, 914
 структура, 901р
 экзогенный, 924
 экспрессия коннексина-43 на гранулезных клетках, индуцируемая ФСГ, 216
Фолликулярная жидкость, 997
Фоллистатин, 24, 166, 167, 170, 191–192, 196, 204
Фоллитропина рецепторы, 53
Фон Виллебранда болезнь, 303, 797, 1119, 1121
Фон Реклингхаузена болезнь, 841
Форбол-миристоила ацетат, 155
Формирование пола
 механизмы, 450, 451
 определение, 450, 451р
 яички, 452
 яичник, 452
Фосфатидилинозитол-3-ОН-киназа, 154, 161
Фосфодиэстеразы ингибитор, 854т
Фосфоинозитид-3-киназы (PI3-киназы), 80, 225
Фосфолипаза A_2, 126
Фосфолипазы
 C-zeta, 944
 влияние на продукцию простагландинов, 273
Фрейзера синдром, 454т
ФСГ, см. Фолликулостимулирующий гормон
Фталаты, 566т, 571
Фукоза, 33
Фульвестрант, 875
Фумаратгидратаза, 782
Функциональная гипоталамическая аменорея, 611–614
Фэн–Хендриксона образование, 45р, 47

Х

Хагена–Пуазейля закон, 318
Хашимото тиреоидит, 736, 737, 833
Хелперные Т-клетки, 372, 373, 374
Хемоаттрактанты, выживаемость клеток, 524
Хемокиновый рецептор, 209т
Хенда–Шюлера–Крисчена болезнь, 529, 590
Херлина–Вернера–Вундерлиха синдром, 454т
Хетчинг, 1013–1015
Химические соединения окружающей среды, 565–567
 в качестве органических загрязнителей окружающей среды, 565
 влияние на беременных женщин, 567
 влияние через эпигенетические механизмы, 568, 568р
 воздействие на плод, 567
 клиническая тактика, 572–574
 металлы в качестве, 565
 механизмы воздействия, 567
 примеры, 565т–566т
 псевдостойкие соединения как, 566
 результаты воздействия, 569–571
 репродуктивное здоровье под влиянием, 569–571
 фертильность и размножение, влияние, 569
 эндокринные нарушения и, 567
Хиноны, 116
Хирургическая операция по феминизации лица для трансженщин, 862т
Хирургические методы извлечения сперматозоидов, 1049–1050
Хирургия
 влияние бариатрической хирургии на репродуктивную функцию, 559
 при эндометриозе, 776
Хирургия гениталий
 у трансгендерных женщин, 862т, 863
 у трансгендерных мужчин, 862т, 863
Холестаны, 95, 96
Холестерин
 из липопротеинов, 99
 из плазмы, 97
 накопление, 97–100
 обзор стероидогенеза, 103–103
 регуляция внутриклеточного баланса, 101
 свободный, 97–100
 связывание, 105
 стероидные острые регуляторные белки, 104–106
 транспорт, 97–100
 хранение, 97–100
Холестерин липопротеинов низкой плотности, 415
Холестирамин, 830т, 832т
Хук-эффект, 76
 высокой дозы, 726

Ц

«Целующиеся яичники», 1141, 1141р
Центральный несахарный диабет, 87, 824
Цетрореликс, 241р, 902р, 925, 959
Циклинзависимые киназы, 158
Циклины, 961
Циклический ГМФ, 231р, 235
Циклооксигеназа-2 (COX-2), 128, 129, 131, 132, 135–143, 268, 273, 279, 290, 291, 300, 416р, 756р, 762р
 важная роль, 136, 137
 ведущая роль, 136
Циклоспорин А, 590
Цинк, 237, 365, 845т
Цинковый палец, 148, 149, 186, 211, 237, 247, 494, 524, 581, 874
Циркадные ритмы, влияние на секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона, 29, 30
Цисгендер, определение, 858
Цитокины, 55, 76, 108, 128, 129, 131, 141, 182, 207, 217, 220, 221, 231, 233р, 241, 243, 254, 257, 267, 271–273, 280, 284, 285, 287, 288, 290–294, 297т, 299, 300р, 316, 319, 320, 322, 327, 328, 342, 343р, 345, 347, 355, 358, 370–376, 378, 379, 381–387, 395, 411, 416, 551, 557, 558, 568, 578, 663, 667, 724, 744, 746, 750, 756, 760–764, 784, 794, 796, 845т, 854, 946, 969, 1038, 1089, 1118
 определение, 375
 секреторные, женского полового тракта, 381, 382
Цитотрофобласт, 40, 181, 182, 274, 281, 285, 288, 317–321, 325, 327, 328, 381, 384, 385р, 804, 805р
Цитохром *b5*, 107

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Ч

чХГ, см. Человеческий хорионический гонадотропин
Частичная дисгенезия гонад, 456т-458т, 462–463
Чашки Петри, 968–969
Человеческие хорионические соматомаммотропины, 804–806
Человеческий лейкоцитарный антиген (HLA), 319, 377р
 структура, 378р
 типирование, 387
Человеческий менопаузальный гонадотропин, 900, 957
Человеческий плацентарный гормон роста, 326
Человеческий плацентарный лактоген, 321р, 325–326
Человеческий хорионический гонадотропин, 289–290, 355
 α- и β-субъединицы, 321
 β, 40
 беременность и, 321
 варианты, 321
 влияние на желтое тело, 320
 время полувыведения, 43
 гипергликозилированный, 40, 321
 гликаны, присоединенные к N-концу, 33
 и бластоциста, 322
 и синдром поликистозных яичников, 656р, 657р
 измерение концентрации, 1086–1087
 изучение структуры и функции, 35–36
 иммунологические методы определения, 1072–1073
 конформации, 32
 кристаллическая структура, 32р
 направленный мутагенез, 35
 патофизиологические аспекты, 42
 применение в диагностике, 42–43
 рекомбинантный, 964
 рецепторы на клетках щитовидной железы, 321
 сборка, 33–34
 свертывание, 33–34
 структура, 901р
 терапевтическое применение, 42–43
 триггер, 964
 двойной, 964–965
 физиологические аспекты, 42
Человеческий фолликулостимулирующий гормон
 гликаны, связанные с N-концом, 33
 дегликозилированный, 41
 конформации, 32
 кристаллическая структура, 32р, 44, 47, 49р
 рецептор, 44
 его инактивирующие мутации, 45р, 68, 69
 сборка, 33–34
 свертывание, 33–34
 шарнирная область, 47, 48
Черепно-мозговая травма, 592
Черный акантоз, 641, 63, 168, 172, 175т, 232, 234, 236, 277, 306, 307, 328, 649р, 967
Чистая/полная дисгенезия гонад, 461
Чистый антиэстроген, 875
Член 1 суперсемейства иммуноглобулинов, 531
Чрескожная аспирация сперматозоидов из эпидидимиса, 1000
Чувствительность к комбинациям эстрогенов, 434

Ш

Шеечный колпачок, 1170
Шихана синдром, 630–631, 823–824
Шмидта синдром, 391т, 392
Щитовидная железа
 заболевания
 во время беременности, 825–836
 гипертиреоз, 738–740, см. также Гипертиреоз
 гипотиреоз, 736, 736т, см. также Гипотиреоз
 дифференциальная диагностика, 738р
 клинические проявления, 736т
 обзор, 735–736
 причины, 737т
 нормальная функция, 825
 плода, 337
 фолликулы, 735, 735р

Э

Эйкозаноид(ы), 126
 биосинтез, 126–128, 128р
 в мужской репродукции, 141
 и репродукция, 135, 135т
 метаболизм, 130–131
 номенклатура, 126
 овуляция и, 135–136
 синтез и его фармакологическая регуляция, 131–132, 132р
 структура, 126
 транспорт, 130–131
Эйкозаноидные рецепторы, 132, 133т
Экзогенный гиперкортицизм, 623
Экзосомы, уровни, 329
ЭКО, 987–990, см. Сохранение фертильности
 влияние окружающей среды, 990
 внутриматочное оплодотворение, см. Внутриматочное оплодотворение
 интрацитоплазматическая имплантация сперматозоидов, 709, 968, 1003, 1008
 образ жизни и, 990
Экология и здоровье
 доказательное принятие решений в, 572
 информационные ресурсы 574т-575т
 контекст принятия решений, 572
 необходимость своевременного принятия решений, 572, 573т
Экспозиция к свинцу, 567
Экстракорпоральное оплодотворение, 705, 709, 777
 акушерские исходы, исходы для новорожденного и ребенка в раннем детстве, 987–990
 аспирин, 978
 буферная система утилизации сред при, 993т
 врожденные аномалии, 988–989
 геморрагические осложнения и, 987
 генетическое тестирование перед имплантацией, 954, 971–972
 гестационный диабет и, 987
 гипертензивные расстройства и, 986
 доксициклин, 978
 дополнительное лечение в лютеиновой фазе, 926–929, 928р
 естественный цикл, 957
 имплантация и, 946
 клинические исходы, 929–935
 макросреда окружающая, 991–992
 многоплодная беременность при, 905р, 929, 930
 мониторинг цикла при, 963–964
 низкая масса тела при рождении, 988
 новые технологии, 981
 окончательное созревание фолликула перед, 964–965
 окружающая микросреда, 992–993
 ооцит
 аспирация, 965–967, 965р, 966р, 983
 донорский, 980–981, 980р
 оценка качества, 965–966
 описание, 938
 осложнения беременности при, 929
 патологии плаценты и, 987–988
 побочные эффекты, 929–930
 показания к, 946–954, 947р
 аденомиоз, 951
 ановуляция, 950
 внутриматочные спайки, 951
 врожденные аномалии, 952
 идиопатическое бесплодие, 949–950
 миома матки, 951
 множественность факторов бесплодия, 953–954
 мужское фактор бесплодия, 949
 полипы эндометрия, 952
 синдром поликистозных яичников, 950
 снижение яичникового резерва, 952–953, 952р
 стеноз цервикального канала, 952
 трубные факторы бесплодия, 947–948
 число антральных фолликулов, 953
 эндометриоз, 948–949
 полная неудача оплодотворения, 985–986
 последовательные попытки, 931р
 предварительная оценка, 946, 947в
 предварительное консультирование, 956, 956р
 преждевременные роды, 988
 применение антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона при, 926в, 931р
 применение человеческого менопаузального гонадотропина при, 900
 протоколы лечения при бедном овариальном ответе, 961–962
 протоколы подготовки матки, 979–980
 процедуры, 993, 993р
 риск онкологических заболеваний, 986–987
 у детей, 989
 риски и работа с ними
 аспирация ооцита, 983–984
 многоплодная беременность, 955р, 986
 неудача оплодотворения, 984
 рак у женщины, 986–987
 синдром избыточной стимуляции яичников, 984–985
 эктопическая беременность, 985–986
 сбор сперматозоидов, оценка и подготовка, 967, 967т
 стимуляция яичников при, 920–929, 956–965
 гонадотропины, 922–924
 клинические результаты, 922
 неблагоприятные эффекты и осложнения, 922
 препараты и схемы назначения, 922
 слабая, 930–931, 931р
 терапевтические подходы, 920–922
 фолликулостимулирующий гормон, 922р
 требования к оснащению лаборатории, 991–993
 учет статистических данных, 952–956, 954р, 955р
 циклы при участии суррогатных матерей, 955р, 981
 элективная криоконсервация, 979, 979р
 эмбрион, 968–971
 двойной перенос, 976
 криоконсервация, 978–980
 перенос, 974–977, 976т
 перенос бластоциста, 974–975
 планирование одноплодной беременности, 955р, 976–977
 поддержание лютеиново фазы при свежем переносе, 977–978
 стадия дробления, 969, 974–975
 эпигенетические аномалии, 989–990
Экстракция спермы из яичек, 721р, 1000
Эктопическая (внематочная) беременность, 985, 1148–1150, 1149р, 1150р
 внетрубная, 1150–1151
 диагностика, ультразвуковые критерии, 1150т
Элаголикс, 772
Электроэякуляция, 1049
Эмбрион
 вспомогательный хетчинг, 1013–1015, 1014т
 генетическое тестирование, 971–972, 1015, 1015р, 1020–1026
 дробление, 1012р, 1019р
 имплантация, 151, 179, 179р, 180т, 316, 317р
 криоконсервация, 978–980, 1026–1030, 1040

World peace!

культуральные среды, 968–969
многоядерность, 1012р
оплодотворение экстракорпоральное
двойной перенос, 976
качество, 971–977
культуральные среды, 968–969, 992
неинвазивный метод отбора, 972–974
перенос бластоциста, 974–975
перенос, 976–977, 976т
поддержание лютеиновой фазы при раннем переносе, 977–978
рождение одного ребенка по выбору, 976
стадия дробления, 974–975
стадия морулы, 944, 945р
плацентация, 318–319
преимплатационное генетическое тестирование, 1020–1021
развитие и отбор, 1009–1013
Эмбриона биопсия, 1015р
на стадии бластоциста, 1019
на стадии дробления, 1017–1018, 1019р
полярных телец, 1016–1017
сроки, 1016–1020
трофоэктодермы, 1020, 1021р
Эмбриональные стволовые клетки, их костный морфологический белок, 164
Эмбриотоксический фактор, 387
Эндогенные опиоидные пептиды, 14, 15р
Эндогенные опиоиды, 187–188
Эндокринные опухоли яичников, 843–844
Эндометриальное кровотечение, 267
Эндометрий, см. также Матка
ангиогенез при, 270–271
биопсия, 278, 295
в диагностике женского бесплодия, 681, 682
в пожилом возрасте, 303
влияние металлопротеиназ матрикса, 254
воспалительные заболевания, 299–300
восстановление после менструации, 269
гиперплазия, 1118
доброкачественная, 1118
гликоделин в, 274, 274р
действие стероидов на, 257–260
децидуализация, 317
доминирующие сосуды, 1110
доплерографическое исследование, 1110, 1111р
иммунные клетки, регуляция активности, 290–294
иммунология эндометрия, 290–294
имплантация бластоциста, 316
интраэпителиальная неоплазия, 1118
качественная оценка, 1108–1110, 1109р
клиническая оценка состояния, 295–303
количественная оценка, 1108
кровоток в, 271
менструальный цикл в, 263–273
гистологические изменения во время, 264–273, 266р
предменструальная фаза, 267
ранняя пролиферативная фаза, 264
ранняя секреторная фаза, 264р, 265
сигнальный путь WNT в, 265р
система ядрышкового канала, 266р, 267
средняя секреторная фаза, 265–266, 266р
метаболизм стероидных гормонов в, 260–261, 261р
механизмы гемостаза в, 273
морфология, 1111
оценка состояния, 1107
плюрипотентные клетки, 269
поверхностный эпителий, 282, 283р
подготовка к имплантации, 277–278
полипы, 794–796, 795р, 951, 1114, 1115р
прогестероновые рецепторы в, 259
пролиферирующий, 266р, 276р, 316
реакция Ариаса–Стеллы, 279, 280р
ремоделирование внеклеточного матрикса, 271–273
связь с миометрием, 1109, 1110
секретируемые белки, 274–276
секретирующий, 266р
сигнальные пути прогестерона в, 263, 263р
соногистерографическая картина, 1111–1113, 1112т, 1113р
сосудистое ремоделирование в, 270–271
стандартизованные схемы описания, 1112т
стволовые клетки в, 269
теломераза в, 269
толщина, 1108
тонкий, 1109
функциональный слой, 268
цвет, 1110, 1111р
чувствительность, 316
биомаркеры, 296, 297т
экспрессия андрогенных рецепторов в, 263
эутопический, 742, 743, 744, 746–748
эхогенность, 1107, 1110, 1112т
Эндометриоз, 741–777
анамнез при, 765–766
бесплодие и, 700, 763–764, 763р, 776, 777
биологические процессы при, 750
боль при, 774
хирургическое лечение, 774–776
воспаление при, 300р, 750, 761–762, 762р
генетические факторы при, 751–755
генетические нарушения при, 752–755
генное сцепление, 751
исследование генов-кандидатов, 751
исследование геномных связей при, 751–752
наследование, 751
роль соматических мутаций, 751
экспрессия генов при, 752–753, 752р
глубокий инфильтративный, 767
гормональная заместительная терапия при, 777
грудное вскармливание и, 312
дифференциация, 750
иммунная система и, 761
инвазия при, 750
клеточное происхождение и, 746–747
клеточное происхождение, 746–749
клинические особенности, 765
лапароскопия при, 768, 768р
лечение, 769–773, 770т
менструация при, 742р
ее эффекты, 749р
метилирование ДНК, 752р, 753р, 753
методы визуализации в диагностике, 767–768
молекулярные дефекты при, 748р
овуляция при, 744р
оплодотворение экстракорпоральное при, 948–949
определение, 741
патологическая анатомия, 745–746
перитонеальный, 742р
диагностика, 766
происхождение эстрогенов при, 756
пролиферация при, 750
радикальное хирургическое лечение, 776
рак яичников и, 763
ретроградная менструация, 741, 742
рецепторы прогестерона, роль при, 744р
риск, 744
симптомы, 765
стадия IV, 744р, 776
тазовый, 743р, 744р
фибробласты стромы эндометрия при, 754р
экспрессия стероидных рецепторов при, 755р
эндометриальные мезенхимные клетки при, 754р
эпидемиология, 744
эстрогены при, 743, 744, 756р, 757
StAR-белок и, 260
Эндометриозная ткань, в подкожной жировой ткани, 745р
Эндометриозные стромальные клетки, 743
Эндометриома, 746р, 766, 766р, 775, 1139–1142
атипичная, 1141р
децидуализированная, 1141р
Эмболизация маточной артерии, 787–788, 1123
Эндоплазматический ретикулум как место синтеза гонадотропинов, 33
Эндорфины, 14
Эндотелиальная синтаза окиси азота, 161, 417р
Эндотелин-1, 273
Эндотелины, 273
Энкефалиназа, 273
Энкефалины, 14
Эозинофилы, описание, 372
Эпендима, 3, 5
Эпигенетическое репрограммирование, 209т, 212–213
Эпидермальный фактор роста, 172, 261, 282, 328, 784
Эпидидимис, 365, 942
Эпилепсия
синдром поликистозных яичников и, 593
частота, 593
Эпирегулин, 63, 175т, 232, 234, 649р
Эритроцитоз, 446
Эстрадиол, 306, 307, 308, 331, 332, 358, 653, 658
17α, 95–96
17β, 95–96
влияние на костную массу, 411
влияние на секрецию гонадотропинов, 19, 193
влияние на содержание холестерина, 417р
ингибиторы синтеза, 875
клетки Сертоли и, 368
концентрация в сыворотке крови, 440
определение содержания, 1078
превращение в эстрон, 260
предсказание яичникового резерва с помощью, 250
продукция гранулезными клетками, 217
радиоиммунологический метод определения, 1070
секреция в ходе менструального цикла, 381
эстрогенные рецепторы и, 359
Эстраны, 96
Эстриол, 1078
Эстрогеновые рецепторы, 149–151
альфа
ассоциированный с мембраной, 257
аффинность связывания различных лигандов, 150т
в кортикальном слое костей, 411
лигандсвязывающий домен, 157р
описание, 149–150
тканевая специфичность, 150т
участие в росте матки, 258
бета
аффинность связывания различных лигандов, 150т
в кортикальном слое костей, 411
описание, 149–150
ЭРβсх/β2, 258
в клетках эндометрия, 258р
в лейомиомах матки, 781
в мужской гонадной оси, 360–361
генетические полиморфизмы, 150–151
действие эстрадиола на, 358
дигидротестостерон и, 358
на остеобластах, 411
опосредование действия, 149–150
рак молочной железы и, 874
соматические мутации, 150–151
Эстрогенсульфатаза, 260
Эстроген-прогестиновые контрацептивы
влияние на лактацию, 310–311
предварительное назначение кломифена, 688–689
Эстроген-реактивные элементы, 149
Эстроген-секретирующие опухоли, 509–510
Эстрогены, 623
активация в родах, 345
биосинтез, 331р
в головном мозге, 406, 407р, 407в
в плаценте, 330–331

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

влияние на заживление ран, 410
влияние на имплантацию эмбриона, 179–180
влияние на содержание коллагена, 409–410
воспаление и, 756
действие, 757
дефицит
влияние на функцию остеокластов, 411р
вульвовагинальные симптомы, 410
как причина потери костной массы, 410–414
и прогестерон, 756–760
источники, 868–869
материнские, 345
образование и метаболизм, 756–757
отрицательная обратная связь, 192–193
при ЭКО, 978
применение, 427–429
риск венозной тромбоэмболии, 424р
стероидные рецепторы как корегуляторы, 757р, 758, 761р
стимуляция со стороны простагландина E_2, 756–757
терапия трансгендерных женщин, 861, 862
у женщин в постменопаузе, 408, 409, 409р
участие в регуляции по принципу положительной обратной связи, 197
цитокины и, 761
эндометриоз и, 756
эффекты, 418, 419, 420
Эстриол в слюне, 853в
Эстрогенная петля положительной обратной связи, 197
Эстрон, содержание в сыворотке, 1078
Этинилэстрадиол, 431, 434, 1165р
Этинодиола диацетат, 1160р
Этомидат, 625
Эутопический эндометрий, 746–748, 747р
молекулярные и клеточные дефекты, 747–748, 748р
Эхогенность миометрия, 1103, 1110
Эхогенность эндометрия, 1107, 1110, 1112т
Эякуляция, 1048
дисфункция, 717
препараты, ее нарушающие, 710в

Ю

Юберга–Марсиди синдром, 454т
Ювенильная пауза, 18

Я

Ядерные прогестероновые рецепторы
KISS1-экспрессия, 359
изоформы, 342–343
экспрессия в гонадотропах, 359
Ядерные рецепторы, активация, 179
Ядрышкового канала система, 265–267, 266р
Яички, 1038
андрогенные рецепторы в, 360
ароматаза в, 358
влияние пролактина на, 82
внутрибрюшное развитие, 364
детерминация пола, 451
механизмы контроля по механизму обратной связи в, 490
органогенез, 452
развитие в пубертате, 484–485
стероидогенез, 356–359, 357р
фетальные, 337
формирование, 364р
Яичника морфогенез, 209–212
Яичника поверхностный эпителий, 220, 221
Яичника строма, 220, 220р
Яичники
влияние андрогенов на, 230
влияние окружающей среды на функцию, 249–250
влияние пролактина на, 81–82
внешняя иннервация, 221
внутренняя иннервация, 221
дифференцировка бипотенциальной гонады в, 166–167
лейкоциты в, 221
макрофаги, 221
мейоз в, 337
морфология, 637–638
недостаточность, 244–250, 245р
нейротрофина экспрессия в, 221
определение пола, 452
поверхностный эпителий, 220, 221
поликистозные, 638, 638р, 650р, см. также Синдром поликистозных яичников
примордиальные фолликулы в, 210
провокационные пробы, 251
развитие
роль факторов роста в, 164–174
участвующие гены, 209т
специализация, 166–167, 166р
старение, 244–250, 245р, 405, 405р, 693–695
стволовые клетки в, 222
стероидогенные клетки в, 220
фетальные, 212
фолликулярные циклы в, 206р
цитокины в, 221
эндокринная активность в постменопаузе, 251–253
Яичников стимуляция, 897–937
агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона для, 958–959, 958р
аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона для, 901–902
внутриматочное оплодотворение и, 904
гонадотропины для, 900–901, 901р, 919–920
для экстракорпорального оплодотворения (*in vitro*), 920–929
дозы фолликулостимулирующего гормона для, 924р
сопутствующие проблемы, 907в
кломифена цитратом, 899–900, 919
лекарства для, 957
летрозол для, 919
методы, 897, 898
многоплодная беременность и, 905, 906
мягкая, 957
определение, 898
препараты, используемые для, 899–902, 919, 920
при необъяснимом снижении фертильности, 917–920
при переносе одного эмбриона, 905
принципы, 917–918
развитие фолликула, 898–899
результаты, 903–905, 919, 920
стандартная, 957–965
экономические аспекты для здравоохранения, 935
Яичниковая недостаточность, 391–393
аутоиммунная, 391–393
гаметогенная, 400
первичная
лечение, 399, 399р
сочетанный синдром с блефарофимозом, птозом, эпикантусом, 168
преждевременная, см. Преждевременная яичниковая недостаточность
признаки, 392–393
причины преждевременного наступления, 393
этиология, 392–393
Яичниковый мезотелий, 220
Яичниковый (овариальный) резерв, 167–171, 250–251, 1132–1134
ингибин как маркер, 953
истощение, 682
маркеры, 952
оплодотворение экстракорпоральное, 952–953, 952р
оценка, 1086, 1086р
Яичниковый ответ, низкий, 934, 934р
Яичниковый фолликулогенез, 168
Яйцеклетка, задержавшаяся на стадии метафазы II, 236, 236р
Ятрогенная дисфункция гипофиза, 632
ЯФ-кВ, 160

World peace!

World peace!

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Научное издание

Репродуктивная эндокринология Йена и Джаффе

Физиология, патофизиология, клиника, диагностика и лечение

Перевод с английского языка под редакцией д.м.н., профессора ***Е.Н. Андреевой***

Восьмое издание, переработанное и дополненное

Генеральный директор *А.С. Макарян*
Главный редактор *А.С. Петров*

Оригинал-макет подготовлен ООО «Медицинское информационное агентство»
Ответственный редактор *Ю.И. Бухтиярова*

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.60.953.Д.000945.01.10 от 21.01.2010 г.

Подписано в печать 22.06.2022. Формат 60×100/8.
Бумага мелованная. Печать офсетная.
Объем 152 печ. л. Тираж 1500 экз. Заказ №

ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»
108811, Москва, п. Мосрентген, Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1
Тел./факс: (499) 245-45-55
E-mail: miapubl@mail.ru http://www.medagency.ru
Интернет-магазин: www.medbook.ru

Книга почтой в Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037
E-mail: medkniga@list.ru
Телефоны: +380688347389, 8 (0432) 660510

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного электронного оригинал-макета
в типографии филиала АО «ТАТМЕДИА» ПИК «Идел-Пресс».
420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2

ISBN 978-5-9986-0491-1

9 785998 604911

World peace!